

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Leflunomid Teva 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg leflunomida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 97,25 mg laktoze hidrata i 3,125 mg laktoze, bezvodne.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, okrugle, filmom obložene tablete, s oznakom „10“ utisnutom na jednoj strani i „L“ na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Leflunomid je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritismom kao antireumatik koji modificira tijek bolesti (DMARD od engl. *disease-modifying antirheumatic drug*).

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 ispiranja ("washout" postupak) 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 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 artritismom: terapiju 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.

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

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

Način primjene

Leflunomid Teva tablete treba progutati cijele s dovoljnom količinom tekućine. Istodobno uzimanje s hranom ne ometa apsorpciju leflunomida.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar (osobito u slučaju ranijeg Stevens-Johnsonovog sindroma, toksične epidermalne nekrolize, multiformnog eritema) 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 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 generativne 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.
- Dojenje (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 ispiranje ("washout" postupak). Ako je klinički neophodno, postupak se može ponoviti.

Za ispiranje ("washout" postupak) 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 sa 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 eliminacije. 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 plazme i uklanja metaboliziranjem u jetri i sekrecijom putem žuči, u bolesnika s hipoproteinemijom očekuje se povećanje koncentracije A771726 u plazmi. Leflunomid Teva kontraindiciran je 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 s rizikom od supresije koštane srži, povećan je rizik od pojave hematoloških poremećaja. Ako se ti učinci pojave, treba razmotriti postupak eliminacije (vidjeti nastavak teksta) kako bi se smanjila koncentracija A771726 u plazmi.

U slučaju teških hematoloških reakcija, uključujući pancitopeniju, treba prekinuti liječenje Leflunomidom Teva i bilo kojim istodobno primijenjenim mijelosupresivnim lijekom te početi postupak eliminacije 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).

Oprez je potreban kad se leflunomid daje zajedno s ostalim lijekovima, osim nesteroidnih protuupalnih lijekova, koji se metaboliziraju pomoću CYP2C9, poput fenitoina, varfarina, fenprokumona i tolbutamida.

Prijelaz na druge načine liječenja

Kako se leflunomid dugo zadržava u tijelu, prijelaz na neki drugi DMARD (npr. metotreksat) bez provođenja postupka eliminacije (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 zabilježeni su u bolesnika koji su liječeni leflunomidom. Čim se pojave reakcije na koži i/ili sluznici koje izazivaju sumnju na teške nuspojave, uzimanje Leflunomida Teva ili bilo kojeg dodatnog lijeka treba prekinuti i odmah započeti postupak eliminacije leflunomida. U tim je slučajevima neophodna potpuna eliminacija 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.

Infekcije

Poznato je da lijekovi s imunosupresivnim svojstvima, poput leflunomida, mogu povećati osjetljivost bolesnika na infekcije, uključujući i oportunističke. 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 eliminaciju, kako je opisano u nastavku teksta.

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

Treba razmotriti rizik od tuberkuloze te provođenje tuberkulinskog testa u onih bolesnika koji imaju druge rizične faktore za razvoj tuberkuloze.

Respiratorne reakcije

Za vrijeme liječenja leflunomidom zabilježena je intersticijska plućna bolest (vidjeti dio 4.8). 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 Leflunomid Teva. Stanje se popravilo u većine bolesnika nakon prekida terapije Leflunomidom Teva. 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 Leflunomid Teva pojavi periferna neuropatija, treba razmotriti prestanak terapije Leflunomidom Teva i provođenje postupka eliminacije lijeka (vidjeti dio 4.4).

Krvni tlak

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

Planiranje obitelji (preporuke za muškarce)

Muški bolesnici 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.

Ispiranje ("washout" postupak)

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

Leflunomid Teva sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp-laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

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 provedbe postupka eliminacije (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.

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 dva do tri 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 artritisom nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije između leflunomida (10 do 20 mg na dan) i metotreksata (10 do 25 mg na tjedan).

Preporučuje se da se bolesnici koji uzimaju leflunomid ne liječe kolestiraminom ili aktivnim ugljenom u prahu jer oni utječu na 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.

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

Nisu točno poznati enzimi koji su uključeni u metabolizam leflunomida i njegovih metabolita. U *in vivo* ispitivanjima interakcija s cimetidinom (nespecifičnim inhibitorom citokroma P450) nisu opažene značajne interakcije. 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.

In vitro ispitivanja pokazuju da A771726 inhibira aktivnost citokroma P450C9 (CYP2C9). U kliničkim ispitivanjima nisu zabilježeni problemi sa sigurnošću primjene kad se leflunomid davao istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima koji se metaboliziraju pomoću CYP2C9. Preporučuje se oprez kad se leflunomid daje istodobno s drugim lijekovima, osim nesteroidnih protuupalnih lijekova, koji se metaboliziraju pomoću CYP2C9, poput fenitoina, varfarina, fenpropumona i tolbutamida.

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 predvidljivim rasponima.

Cijepljenje

Ne postoje klinički podaci o djelotvornosti i sigurnosti cijepljenja u osoba koje se istodobno liječe leflunomidom. Ne preporučuje se, međutim, cijepljenje živim atenuiranim cjepivima. Kad se razmišlja o primjeni živih atenuiranih cjepiva nakon prekida liječenja Leflunomidom Teva, treba uzeti u obzir dugi poluvijek leflunomida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i do dvije godine nakon liječenja (vidjeti „razdoblje čekanja“ u nastavku teksta) ili do 11 dana nakon liječenja (vidjeti „skraćeni postupak eliminacije“ u nastavku teksta).

Bolesnice treba savjetovati da u slučaju kašnjenja menstruacije ili sumnje na trudnoću 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 kasnije opisanog postupka eliminacije lijeka, može pri prvom kašnjenju menstruacije 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 strukturalnih 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 za oko dvije 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 gotovog 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 četiri puta na dan tijekom 11 dana.

Međutim, nakon primjene bilo kojeg navedenog ispiranja ("washout" postupak) potrebno je provjeriti koncentraciju u plazmi na osnovi dva 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 začeca.

Ženama reproduktivne dobi treba reći da moraju proći dvije godine od prekida liječenja do moguće trudnoće. Ako nije moguće čekati dvije godine uz odgovarajuću kontracepciju, preporučuje se profilaktički započeti ispiranje ("washout" postupak).

Kolestiramin i aktivni ugljen u prahu mogu utjecati na apsorpciju estrogena i progesterona. Stoga se kontracepcija oralnim kontraceptivima ne može smatrati pouzdanom tijekom postupka eliminacije u kojima 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.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

U slučaju pojave nuspojava, poput omaglice, može biti oslabljena bolesnikova sposobnost koncentracije i reakcija. 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 trbuhu, pojačani gubitak kose, ekcem, osip (uključujući makulopapulozni osip), svrbež, 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (nije moguće 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: parestezija, glavobolja, omaglica, periferna neuropatija

Srčani poremećaji

Često: blagi porast krvnog tlaka
Rijetko: značajan porast krvnog tlaka

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

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

Poremećaji probavnog sustava

Često: proljev, mučnina, povraćanje, poremećaji sluznice usne šupljine (npr. aftozni stomatitis, ulceracije u ustima), bol u trbuhu
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 završiti smrtnim ishodom

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: pojačani gubitak kose, ekcem, osip (uključujući makulopapulozni osip), svrbež, suha koža
Manje često: urtikarija
Vrlo rijetko: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem
Nepoznato: kožni eritemski lupus, pustularna psorijaza ili pogoršanje psorijaze

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 neznatajan), astenija

4.9 Predoziranje

Simptomi

Postoje izvješća o kroničnom predoziranju bolesnika koji su uzimali leflunomid 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 trbuhu, mučnina, proljev, povišene vrijednosti jetrenih enzima, anemija, leukopenija, svrbež 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 oko 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.

Ispiranje ("washout" postupak) može se ponoviti ako je klinički potrebno.

Studije 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 tri dana.

U studiji 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.

Studija MN303 bila je neobavezni slijepi šestomjesečni nastavak studije MN301 bez placeba, što je rezultiralo 12-mjesečnom usporedbom leflunomida i sulfasalazina.

U studiji 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 studiji 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 dnevnoj dozi od najmanje 10 mg (10 do 25 mg u studiji YU203, 20 mg u studijama 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 ACR-u (*American College of Rheumatology*) u studiji YU203 bile 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 studijama faze III, terapijske stope prema ACR-u bile su 54,6% za leflunomid 20 mg/dan u odnosu na 28,6% za placebo (studija MN301), odnosno 49,4% prema 26,3% (studija US301). Nakon 12 mjeseci aktivnog liječenja stopa odgovora prema ACR-u u bolesnika koji su primali leflunomid bila je 52,3% (studije MN301/303), 50,5% (studija MN302) i 49,4% (studija US301) u usporedbi s 53,8% (studije MN301/303) u bolesnika koji su primali sulfasalazin te 64,8% (studija MN302) i 43,9% (studija US301) u bolesnika koji su primali metotreksat. U studiji MN302 leflunomid je bio značajno manje učinkovit od metotreksata. Međutim, u studiji US301 nisu zabilježene statistički značajne razlike između leflunomida i metotreksata u vrijednostima primarne djelotvornosti. Nije bilo značajnih razlika između leflunomida i sulfasalazina (studija MN301). Terapijski učinak leflunomida bio je očigledan nakon mjesec dana, a stabiliziran nakon 3 do 6 mjeseci, što se nastavilo u daljnjem tijeku liječenja.

Randomiziranom, dvostruko slijepom, neinferiornom studijom paralelnih grupa uspoređivala se relativna učinkovitost dviju različitih dnevnih doza održavanja leflunomida, odnosno 10 i 20 mg. Iz dobivenih rezultata moglo se zaključiti da je učinkovitost dnevne doze održavanja od 20 mg bolja, dok je sigurnosni profil bolji kod dnevne doze održavanja od 10 mg.

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 DOI (od engl. *Definition of Improvement*) bila je statistički značajna u korist metotreksata s definicijom poboljšanja $\geq 30\%$ ($p=0,02$). 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 nuspojava leflunomida i metotreksata sličan, ali doza korištena kod lakših ispitanika dovela je do relativno slabe izloženosti (vidjeti dio 5.2.). Iz tih podataka nije moguće preporučiti učinkovitu i sigurnu dozu.

Postmarketinške studije

U randomiziranoj studiji ispitivana je klinička djelotvornost, stopom 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 ili 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 leflunomida.

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 može usporediti s onim kad se uzima natašte. Zbog veoma dugog poluvijeka A771726 (oko 2 tjedna) u kliničkim je ispitivanjima primjenjivana udarna doza od 100 mg tijekom 3 dana kako bi se ubrzalo postizanje stanja dinamičke ravnoteže A771726. 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 dnevnim doziranjem 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 u usporedbi s koncentracijom 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 snažno vežu za proteine plazme. 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 bjelančevine 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 (4-trifluorometilnilin). Metaboličku biotransformaciju leflunomida u A771726 i naknadni metabolizam A771726 ne kontrolira niti jedan enzim i pokazalo se da se odvijaju u mikrosomalnim i citosolnim staničnim dijelovima. Ispitivanja interakcija s cimetidinom (nespecifični inhibitor citokroma P450) i rifampicinom (nespecifični induktor citokroma P450) pokazuju da CYP enzimi sudjeluju *in vivo* u metabolizmu leflunomida tek u manjoj mjeri.

Eliminacija

Eliminacija A771726 je spora i karakterizirana je prividnim klirensom od oko 31 ml/sat. Poluvijek eliminacije u bolesnika iznosi oko 2 tjedna. Nakon primjene radioaktivno obilježenog leflunomida, radioaktivnost se jednako 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 stupanj 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 (CAPD) 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 plazme i uklanja jetrenim metabolizmom te izlučuje putem žuči. Jetrena disfunkcija može utjecati na te procese.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika A771726 nakon oralne primjene leflunomida ispitivana je u 73 pedijatrijska bolesnika u dobi od 3 do 17 godina s poliartrikuliranim 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.).

Stariji

Podaci o farmakokinetici u starijih bolesnika (>65 godina) ograničeni su, ali odgovaraju farmakokinetici 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 moždini, 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 Howel-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-trifluormetilnilin) 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 karcinogeni potencijal. U ispitivanjima kancerogenosti 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) bronhiolo-alveolarnih 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 u terapijskim dozama za ljude te je izazvao nuspojave na reproduktivnim organima mužjaka pri istraživanjima toksičnosti ponovljenih doza. Fertilnost nije bila smanjena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
povidon
krospovidon vrste A
škrob, prethodno geliran (kukuruzni)
talk
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
laktoza, bezvodna
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

titanijev dioksid (E171)
polidekstroza (E1200)
hipromeloza (E464)
trietilcitrat (E1505)
makrogol 8000

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

HDPE spremnici: 2 godine.

Blisteri: 2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

HDPE spremnici: Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Blisteri: Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE spremnik za tablete s polipropilenskim čepom s navojem. Veličine pakovanja od 30 i 100 filmom obloženih tableta.

OPA/Alu/PVC – Aluminijski blisteri. Veličine pakovanja od 28, 30 i 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemska

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

EU/1/11/675/001-005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. ožujka 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Leflunomid Teva 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg leflunomida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 194,5 mg laktoze hidrata i 6,25 mg laktoze, bezvodne.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tamnobež, filmom obložene tablete, u obliku trokuta, s oznakom „20“ utisnutom na jednoj strani i „L“ na drugoj..

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Leflunomid je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritismom kao antireumatik koji modificira tijek bolesti (DMARD od engl. *disease-modifying antirheumatic drug*).

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 ispiranja ("washout" postupak) 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 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 artritismom: terapiju 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.

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

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

Način primjene

Leflunomid Teva tablete treba progutati cijele s dovoljnom količinom tekućine. Istodobno uzimanje s hranom ne ometa apsorpciju leflunomida.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar (osobito u slučaju ranijeg Stevens-Johnsonovog sindroma, toksične epidermalne nekrolize, multiformnog eritema) 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 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 generativne 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.
- Dojenje (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 ispiranj ("washout" postupak). Ako je klinički neophodno, postupak se može ponoviti.

Za ispiranje ("washout" postupke) 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 sa 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 eliminacije. 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 plazme i uklanja metaboliziranjem u jetri i sekrecijom putem žuči, u bolesnika s hipoproteinemijom očekuje se povećanje koncentracije A771726 u plazmi. Leflunomid Teva kontraindiciran je 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 s rizikom od supresije koštane srži, povećan je rizik od pojave hematoloških poremećaja. Ako se ti učinci pojave, treba razmotriti postupak eliminacije (vidjeti nastavak teksta) kako bi se smanjila koncentracija A771726 u plazmi.

U slučaju teških hematoloških reakcija, uključujući pancitopeniju, treba prekinuti liječenje Leflunomidom Teva i bilo kojim istodobno primijenjenim mijelosupresivnim lijekom te početi postupak eliminacije 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).

Oprez je potreban kad se leflunomid daje zajedno s ostalim lijekovima, osim nesteroidnih protuupalnih lijekova, koji se metaboliziraju pomoću CYP2C9, poput fenitoina, varfarina, fenprokumona i tolbutamida.

Prijelaz na druge načine liječenja

Kako se leflunomid dugo zadržava u tijelu, prijelaz na neki drugi DMARD (npr. metotreksat) bez provođenja postupka eliminacije (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 zabilježeni su u bolesnika koji su liječeni leflunomidom. Čim se pojave reakcije na koži i/ili sluznici koje izazivaju sumnju na teške nuspojave, uzimanje Leflunomida Teva ili bilo kojeg dodatnog lijeka treba prekinuti i odmah započeti postupak eliminacije leflunomida. U tim je slučajevima neophodna potpuna eliminacija 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.

Infekcije

Poznato je da lijekovi s imunosupresivnim svojstvima, poput leflunomida, mogu povećati osjetljivost bolesnika na infekcije, uključujući i oportunističke. 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 eliminaciju, kako je opisano u nastavku teksta.

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

Treba razmotriti rizik od tuberkuloze te provođenje tuberkulinskog testa u onih bolesnika koji imaju druge rizične faktore za razvoj tuberkuloze.

Respiratorne reakcije

Za vrijeme liječenja leflunomidom zabilježena je intersticijska plućna bolest (vidjeti dio 4.8). 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 Leflunomid Teva. Stanje se popravilo u većine bolesnika nakon prekida terapije Leflunomidom Teva. 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 Leflunomid Teva pojavi periferna neuropatija, treba razmotriti prestanak terapije Leflunomidom Teva i provođenje postupka eliminacije lijeka (vidjeti dio 4.4).

Krvni tlak

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

Planiranje obitelji (preporuke za muškarce)

Muški bolesnici 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.

Ispiranje ("washout" postupak)

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

Leflunomid Teva sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom lapp-laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

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 provedbe postupka eliminacije (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.

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 dva do tri 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).

Preporučuje se da se bolesnici koji uzimaju leflunomid ne liječe kolestiraminom ili aktivnim ugljenom u prahu jer oni utječu na 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.

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

Nisu točno poznati enzimi koji su uključeni u metabolizam leflunomida i njegovih metabolita. U *in vivo* ispitivanjima interakcija s cimetidinom (nespecifičnim inhibitorom citokroma P450) nisu opažene značajne interakcije. 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.

In vitro ispitivanja pokazuju da A771726 inhibira aktivnost citokroma P450C9 (CYP2C9). U kliničkim ispitivanjima nisu zabilježeni problemi sa sigurnošću primjene kad se leflunomid davao istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima koji se metaboliziraju pomoću CYP2C9. Preporučuje se oprez kad se leflunomid daje istodobno s drugim lijekovima, osim nesteroidnih protuupalnih lijekova, koji se metaboliziraju pomoću CYP2C9, poput fenitoina, varfarina, fenpropumona i tolbutamida.

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 predvidljivim rasponima.

Cijepljenje

Ne postoje klinički podaci o djelotvornosti i sigurnosti cijepljenja u osoba koje se istodobno liječe leflunomidom. Ne preporučuje se, međutim, cijepljenje živim atenuiranim cjepivima. Kad se razmišlja o primjeni živih atenuiranih cjepiva nakon prekida liječenja Leflunomidom Teva, treba uzeti u obzir dugi poluvijek leflunomida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i do dvije godine nakon liječenja (vidjeti „razdoblje čekanja“ u nastavku teksta) ili do 11 dana nakon liječenja (vidjeti „skraćeni postupak eliminacije“ u nastavku teksta).

Bolesnice treba savjetovati da u slučaju kašnjenja menstruacije ili sumnje na trudnoću 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 kasnije opisanog postupka eliminacije lijeka, može pri prvom kašnjenju menstruacije 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 strukturalnih 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 za oko dvije 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 gotovog 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 četiri puta na dan tijekom 11 dana.

Međutim, nakon primjene bilo kojeg navedenog ispiranja ("washout" postupak) potrebno je provjeriti koncentraciju u plazmi na osnovi dva 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 začeca.

Ženama reproduktivne dobi treba reći da moraju proći dvije godine od prekida liječenja do moguće trudnoće. Ako nije moguće čekati dvije godine uz odgovarajuću kontracepciju, preporučuje se profilaktički započeti ispiranje ("washout" postupak).

Kolestiramin i aktivni ugljen u prahu mogu utjecati na apsorpciju estrogena i progesterona. Stoga se kontracepcija oralnim kontraceptivima ne može smatrati pouzdanom tijekom postupka eliminacije u kojima 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.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

U slučaju pojave nuspojava, poput omaglice, može biti oslabljena bolesnikova sposobnost koncentracije i reakcija. 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 trbuhu, pojačani gubitak kose, ekcem, osip (uključujući makulopapulozni osip), svrbež, 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (nije moguće 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: parestezija, glavobolja, omaglica, periferna neuropatija

Srčani poremećaji

Često: blagi porast krvnog tlaka
Rijetko: značajan porast krvnog tlaka

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

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

Poremećaji probavnog sustava

Često: proljev, mučnina, povraćanje, poremećaji sluznice usne šupljine (npr. aftozni stomatitis, ulceracije u ustima), bol u trbuhu
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 završiti smrtnim ishodom

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: pojačani gubitak kose, ekcem, osip (uključujući makulopapulozni osip), svrbež, suha koža
Manje često: urtikarija
Vrlo rijetko: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem
Nepoznato: kožni eritemski lupus, pustularna psorijaza ili pogoršanje psorijaze

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 neznačajan), astenija

4.9 Predoziranje

Simptomi

Postoje izvješća o kroničnom predoziranju bolesnika koji su uzimali leflunomid 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 trbuhu, mučnina, proljev, povišene vrijednosti jetrenih enzima, anemija, leukopenija, svrbež 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 oko 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.

Ispiranje ("washout" postupak) može se ponoviti ako je klinički potrebno.

Studije 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 tri dana.

U studiji 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.

Studija MN303 bila je neobavezni slijepi šestomjesečni nastavak studije MN301 bez placeba, što je rezultiralo 12-mjesečnom usporedbom leflunomida i sulfasalazina.

U studiji 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 studiji 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 dnevnoj dozi od najmanje 10 mg (10 do 25 mg u studiji YU203, 20 mg u studijama 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 ACR-u (*American College of Rheumatology*) u studiji YU203 bile 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 studijama faze III, terapijske stope prema ACR-u bile su 54,6% za leflunomid 20 mg/dan u odnosu na 28,6% za placebo (studija MN301), odnosno 49,4% prema 26,3% (studija US301). Nakon 12 mjeseci aktivnog liječenja stopa odgovora prema ACR-u u bolesnika koji su primali leflunomid bila je 52,3% (studije MN301/303), 50,5% (studija MN302) i 49,4% (studija US301) u usporedbi sa 53,8% (studije MN301/303) u bolesnika koji su primali sulfasalazin te 64,8% (studija MN302) i 43,9% (studija US301) u bolesnika koji su primali metotreksat. U studiji MN302 leflunomid je bio značajno manje učinkovit od metotreksata. Međutim, u studiji US301 nisu zabilježene statistički značajne razlike između leflunomida i metotreksata u vrijednostima primarne djelotvornosti. Nije bilo značajnih razlika između leflunomida i sulfasalazina (studija MN301). Terapijski učinak leflunomida bio je očigledan nakon mjesec dana, a stabiliziran nakon 3 do 6 mjeseci, što se nastavilo u daljnjem tijeku liječenja.

Randomiziranom, dvostruko slijepom, neinferiornom studijom paralelnih grupa uspoređivala se relativna učinkovitost dviju različitih dnevnih doza održavanja leflunomida, odnosno 10 i 20 mg. Iz dobivenih rezultata moglo se zaključiti da je učinkovitost dnevne doze održavanja od 20 mg bolja, dok je sigurnosni profil bolji kod dnevne doze održavanja od 10 mg.

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 DOI (od engl. *Definition of Improvement*) bila je statistički značajna u korist metotreksata s definicijom poboljšanja $\geq 30\%$ ($p=0,02$). 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 nuspojava leflunomida i metotreksata sličan, ali doza korištena kod lakših ispitanika dovela je do relativno slabe izloženosti (vidjeti dio 5.2.). Iz tih podataka nije moguće preporučiti učinkovitu i sigurnu dozu.

Postmarketinške studije

U randomiziranoj studiji ispitivana je klinička djelotvornost, stopom 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 ili 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 leflunomida.

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 može usporediti s onim kad se uzima natašte. Zbog veoma dugog poluvijeka A771726 (oko 2 tjedna), u kliničkim je ispitivanjima primjenjivana udarna doza od 100 mg tijekom 3 dana kako bi se ubrzalo postizanje stanja dinamičke ravnoteže A771726. 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 dnevnim doziranjem 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 u usporedbi s koncentracijom 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 snažno vežu za proteine plazme. 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 bjelančevine 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 (4-trifluorometilnilin). Metaboličku biotransformaciju leflunomida u A771726 i naknadni metabolizam A771726 ne kontrolira niti jedan enzim i pokazalo se da se odvijaju u mikrosomalnim i citosolnim staničnim dijelovima. Ispitivanja interakcija s cimetidinom (nespecifični inhibitor citokroma P450) i rifampicinom (nespecifični induktor citokroma P450) pokazuju da CYP enzimi sudjeluju *in vivo* u metabolizmu leflunomida tek u manjoj mjeri.

Eliminacija

Eliminacija A771726 je spora i karakterizirana je prividnim klirensom od oko 31 ml/sat. Poluvijek eliminacije u bolesnika iznosi oko 2 tjedna. Nakon primjene radioaktivno obilježenog leflunomida radioaktivnost se jednako 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 stupanj 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 (CAPD) bila je slična onoj u zdravih dobrovoljaca. Znatno brža eliminacija A771726 zapažena je u hemodijaliziranih bolesnika, što nije bilo povezano s ekskrecijom lijeka u dijalizat.

Oštećenje jetrene funkcije

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

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika A771726 nakon oralne 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.).

Stariji

Podaci o farmakokinetici u starijih bolesnika (>65 godina) ograničeni su, ali odgovaraju farmakokinetici 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 nedostadne informacije o njegovom potencijalu izazivanja tog učinka *in vivo*.

U ispitivanjima kancerogenosti u štakora, leflunomid nije pokazivao karcinogeni potencijal. U ispitivanjima kancerogenosti 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) bronhiolo-alveolarnih 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 u terapijskim dozama za ljude te je izazvao nuspojave na reproduktivnim organima mužjaka pri istraživanjima toksičnosti ponovljenih doza. Fertilitet nije bila smanjena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
povidon
krospovidon vrste A
škrob, prethodno geliran (kukuruzni)
talk
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
laktoza, bezvodna
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

titanijev dioksid (E171)
hipromeloza (E464)
makrogol 400
željezov oksid, žuti (E172)
polisorbat (E433)
quinoline yellow aluminium lake (104)
indigo carmine aluminium lake (132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

HDPE spremnici: 2 godine.
Blisteri: 18 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

HDPE spremnici: Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Blister: Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE spremnik za tablete s polipropilenskim čepom s navojem. Veličine pakovanja od 30 i 100 filmom obloženih tableta.

OPA/Alu/PVC – Aluminijski blisteri. Veličine pakovanja od 28, 30 i 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemska

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

EU/1/11/675/006-010

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. ožujka 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

DODATAK II

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

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Mađarska

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Velika Britanija

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Francuska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet dužan je odmah implementirati sve promjene sigurnosnog profila referentnog lijeka, koje iziskuju promjene u Planu upravljanja rizicima ili Informacijama o lijeku, u dokumentaciju za Leflunomid Teva.

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

Farmakovigilancijski sustav

Nositelj odobrenja mora osigurati da je farmakovigilancijski sustav prikazan u Modulu 1.8.1 odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet, ustrojen i funkcionalan prije i za vrijeme dok je lijek na tržištu.

Plan upravljanja rizicima (RMP)

Nositelj odobrenja će provoditi ispitivanja i dodatne aktivnosti predviđene Farmakovigilancijskim planom, kako je dogovoreno RMP-om prikazanim u Modulu 1.8.2 odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet te sve daljnje dopune RMP-a dogovorene od strane Povjerenstva za humane lijekove (CHMP).

Prema smjernicama CHMP-a za Sustave upravljanja rizicima za lijekove za humanu uporabu, dopunjeni RMP mora se podnijeti istovremeno uz sljedeće Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (PSUR).

Nadalje, nadopunjen RMP trebao bi biti dostavljen:

- Kada su primljene nove informacije koje mogu utjecati na važeći Sigurnosni profil lijeka, Farmakovigilancijski plan ili aktivnosti smanjenja rizika
- U roku od 60 dana od novih važnih saznanja (farmakovigilancijskih ili u sklopu minimalizacije rizika)
- Na traženje Europske agencije za lijekove

PSUR-evi

Plan predavanja PSUR-a za Leflunomid Teva trebao bi pratiti raspored prijave PSUR-a referentnog lijeka Arava, osim ako nije određeno drukčije.

- **UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet dužan je osigurati da svi liječnici koji bi mogli propisivati/upotrebljavati Leflunomid Teva dobiju edukacijski komplet za liječnike koji sadržava 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 eliminacije lijeka.
- 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.

Medicinal product no longer authorised

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA/BLISTER

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Leflunomid Teva 10 mg filmom obložene tablete
leflunomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH 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

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tablete progutati cijele.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C

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

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA
U PROMET**

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemska

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

EU/1/11/675/003 28 filmom obloženih tableta
EU/1/11/675/004 30 filmom obloženih tableta
EU/1/11/675/005 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Leflunomid Teva 10 mg filmom obložene tablete

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Leflunomid Teva 10 mg filmom obložene tablete
leflunomid

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Teva Pharma B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA/BOČICA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Leflunomid Teva 10 mg filmom obložene tablete
leflunomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH 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

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tablete progutati cijele.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

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

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA
U PROMET**

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemska

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

EU/1/11/675/001 30 filmom obloženih tableta
EU/1/11/675/002 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Leflunomid Teva 10 mg filmom obložene tablete

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKOVANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Leflunomid Teva 10 mg tablete
leflunomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg leflunomida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu (vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 tableta
100 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

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

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA
U PROMET**

Teva Pharma B.V.

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

EU/1/11/675/001 30 filmom obloženih tableta
EU/1/11/675/002 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA/BLISTER

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Leflunomid Teva 20 mg filmom obložene tablete
leflunomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH 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

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tablete progutati cijele.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C

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

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA
U PROMET**

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemska

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

EU/1/11/675/008 28 filmom obloženih tableta
EU/1/11/675/009 30 filmom obloženih tableta
EU/1/11/675/010 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Leflunomid Teva 20 mg filmom obložene tablete

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Leflunomid Teva 20 mg filmom obložene tablete
leflunomid

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Teva Pharma B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA/BOČICA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Leflunomid Teva 20 mg filmom obložene tablete
leflunomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH 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

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tablete progutati cijele.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

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

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA
U PROMET**

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemska

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

EU/1/11/675/006 30 filmom obloženih tableta
EU/1/11/675/007 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Leflunomid Teva 20 mg filmom obložene tablete

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKOVANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Leflunomid Teva 20 mg tablete
leflunomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Jedna tableta sadrži 20 mg leflunomida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu (vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 tableta
100 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

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

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA
U PROMET**

Teva Pharma B.V.

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

EU/1/11/675/006 30 filmom obloženih tableta
EU/1/11/675/007 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Leflunomid Teva 10 mg filmom obložene tablete leflunomid

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

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom 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.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Leflunomid Teva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što počnete uzimati Leflunomid Teva
3. Kako uzimati Leflunomid Teva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Leflunomid Teva
6. Sadržaj pakovanja i dodatne informacije

1. Što je Leflunomid Teva i za što se koristi

Leflunomid Teva pripada skupini antireumatskih lijekova. Sadrži djelatnu tvar leflunomid.

Leflunomid Teva primjenjuje se za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim oblikom reumatoidnog artritisa.

Reumatoidni artritis je oblik artritisa koji dovodi do invaliditeta. Njegovi simptomi uključuju upalu i oticanje zglobova, otežano kretanje i bolove. Ostali simptomi koji utječu na cijeli organizam su gubitak apetita, vrućica, gubitak energije i anemija (nedostatak crvenih krvnih stanica).

2. Što morate znati prije nego što počnete uzimati Leflunomid Teva

Nemojte uzimati Leflunomid Teva

- Ako ste **alergični** na leflunomid (pogotovo ako imate teške kožne reakcije, često udružene s vrućicom, bolovima u zglobovima, crvenim kožnim mrljama ili mjehurićima, npr. Steven-Johnsonov sindrom) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako imate **probleme s jetrom**.
- Ako bolujete od bolesti koja utječe na Vaš **imunološki sustav** (npr. AIDS).
- Ako imate problema s **koštanom srži** ili ako imate smanjen broj crvenih ili bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica (trombocita) koji nije uzrokovan reumatoidnim ili psorijatičnim artritisom.
- Ako imate **jaku infekciju**.
- Ako imate umjerene do teške **probleme s bubrezima**.
- Ako imate izrazito niske vrijednosti **proteina u krvi** (hipoproteinemija).
- 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 Leflunomid Teva.

- Ako već imate **niske razine crvenih ili bijelih krvnih stanica** (anemiju ili leukopeniju), **niske razine trombocita**, što može povećati rizik od krvarenja ili pojave modrica (trombocitopenija), odnosno ako imate **smanjenu funkciju koštane srži** ili ako postoji rizik od oštećenja funkcije

koštane srži, liječnik Vam može savjetovati uzimanje određenih lijekova koji će ubrzati uklanjanje Leflunomida Teva iz tijela.

- Ako Vam **otiču desni, imate čireve u usnoj šupljini** ili **gubite zube** (odnosno imate infekciju usne šupljine koja se zove ulcerozni stomatitis), morate se javiti svom liječniku koji će Vam možda savjetovati da prestanete uzimati Leflunomid Teva.
- Ako počnete **uzimati neki drugi lijek** za liječenje reumatoidnog artritisa ili ste nedavno uzimali lijekove koji mogu biti štetni za jetru ili krv, liječnik Vam može savjetovati uzimanje određenih lijekova koji će ubrzati uklanjanje Leflunomida Teva iz tijela ili Vas može pomno nadzirati nakon što počnete uzimati Leflunomid Teva.
- Ako ste ikad imali **tuberkulozu** ili **intersticijsku plućnu bolest** (bolest pluća).
- Ako ste **muškarac** i želite postati otac. Budući da se ne može isključiti izlučivanje Leflunomida Teva u sjeme, tijekom terapije Leflunomidom Teva treba primjenjivati učinkovitu kontracepciju. Muškarci koji žele postati roditelji trebaju se obratiti svom liječniku koji im može savjetovati da prestanu uzimati Leflunomid Teva i uzmu određene lijekove koji će brzo i učinkovito ukloniti Leflunomid Teva iz tijela. Trebat ćete napraviti krvne pretrage kako biste bili sigurni da je Leflunomid Teva u dovoljnoj mjeri uklonjen iz tijela i nakon toga pričekati najmanje sljedeća tri mjeseca prije pokušaja ostvarivanja očinstva.

Leflunomid Teva može povremeno uzrokovati probleme s krvi, jetrom, plućima ili živcima u rukama ili nogama. Također, može uzrokovati neke ozbiljne alergijske reakcije ili povećati mogućnost teške infekcije. Za daljnje informacije pročitajte dio 4 (Moguće nuspojave).

Prije i za vrijeme liječenja Leflunomidom Teva liječnik će Vas u redovitim razmacima slati na krvne pretrage zbog kontrole Vaših krvnih stanica i jetre. Liječnik će Vam također redovito kontrolirati krvni tlak jer Leflunomid Teva može uzrokovati njegovo povećanje.

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i Leflunomid Teva

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- **Bilo koji drugi lijek za liječenje reumatoidnog artritisa**, npr. metotreksat i azatioprin (imunosupresivni lijekovi), klorokin i hidroksiklorokin (antimalarici), zlato (kroz usta ili injekcijom) i D-penicilamin. Budući da se nuspojave mogu pogoršati, ne preporučuje se istodobna primjena tih lijekova i Leflunomida Teva.
- **Kolestiramin** (primjenjuje se za snižavanje razine kolesterola i liječenje svrbeža povezanog sa žuticom) ili aktivni ugljen jer ti lijekovi mogu smanjiti količinu Leflunomida Teva koju apsorbira Vaše tijelo.
- Druge lijekove koji se razgrađuju putem enzima CYP2C9, npr. **fenitoin** (za liječenje epilepsije), **varfarin** i **fenprokumon** (za razrjeđivanje krvi) i **tolbutamid** (za liječenje šećerne bolesti tipa 2). Upitajte svog liječnika razgrađuje li se neki od lijekova koji uzimate putem enzima CYP2C9.

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

Cijepljenje

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

Leflunomid Teva s hranom, pićem i alkoholom

Uzimanje alkohola za vrijeme liječenja Leflunomidom Teva može povećati mogućnost oštećenja jetre. Stoga se za vrijeme liječenja **ne preporučuje** konzumacija alkohola.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati Leflunomid Teva **ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni**. Ako ste trudni ili zatrudnite dok uzimate Leflunomid Teva, rizik od ozbiljnih prirodnih mana u Vašeg djeteta je povećan.

Ako ste još uvijek u reproduktivnoj dobi, **ne smijete uzimati** Leflunomid Teva **ako ne upotrebljavate učinkovitu kontracepciju još najmanje 2 godine nakon završetka terapije**. To se razdoblje od 2 godine može smanjiti na nekoliko tjedana ako po preporuci liječnika uzimate i terapiju koja ubrzava uklanjanje Leflunomida Teva iz tijela.

Ako sumnjate da ste **zatrudnjeli** za vrijeme uzimanja Leflunomida Teva, morate se **odmah** obratiti svom liječniku zbog testiranja na trudnoću. Ako liječnik potvrdi trudnoću, može preporučiti liječenje određenim lijekovima za brzo i djelotvorno izlučivanje Leflunomida Teva iz organizma, što može smanjiti opasnost za Vaše dijete.

Obavijestite svog liječnika ako **planirate zatrudnjeti nakon prekida terapije** Leflunomidom Teva jer je potrebno osigurati da se svi tragovi Leflunomida Teva uklone iz organizma prije nego što pokušate zatrudnjeti. To se treba potvrditi laboratorijskim pretragama. Ako je Leflunomid Teva u dovoljnoj mjeri uklonjen iz Vašeg organizma, trebate pričekati još barem 6 tjedana prije nego što pokušate zatrudnjeti.

Za dodatne informacije o laboratorijskim pretragama obratite se svom liječniku.

Leflunomid Teva izlučuje se u majčino mlijeko te stoga tijekom terapije **ne smijete dojiti**.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Dok uzimate Leflunomid Teva, možete osjećati omaglicu, što može smanjiti Vašu sposobnost koncentriranja i reagiranja. **Ako se to dogodi, nemojte voziti ili upravljati strojevima.**

Leflunomid Teva sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego što počnete uzimati ovaj lijek.

3. Kako uzimati Leflunomid Teva

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

Liječnik koji Vam uvede terapiju Leflunomidom Teva i koji Vas nadzire tijekom terapije treba imati iskustva u liječenju reumatoidnog artritisa.

Uobičajena početna doza je 100 mg jedanput na dan tijekom prva 3 dana. Nakon toga doza iznosi 10 mg ili 20 mg jedanput na dan, ovisno o težini bolesti.

Leflunomid Teva tablete treba **progutati cijele** s većom količinom **vode**. Leflunomid Teva tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

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

Leflunomid Teva ćete uobičajeno uzimati tijekom duljeg vremenskog razdoblja.

Ako uzmete više Leflunomida Teva nego što ste trebali

Ako Vi ili netko drugi uzme više tableta odjednom, odnosno ako mislite da je dijete progutalo neku od tableta, odmah se javite u najbližu hitnu službu ili svom liječniku. Sa sobom uzmite ovu uputu, sve preostale tablete i bočicu kako bi Vaš liječnik ili liječnici u hitnoj službi znali koje ste tablete popili.

Ako ste zaboravili uzeti Leflunomid Teva

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili 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 neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika i prestanite uzimati Leflunomid Teva:

- 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).

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 upalu pluća (intersticijska plućna bolest)
- Neuobičajenih trnaca, slabosti ili bolova u šakama ili stopalima jer mogu upućivati na probleme sa živcima (periferna neuropatija).

Česte nuspojave (mogu se javiti u 1 od 10 ljudi):

- blaži porast krvnog tlaka;
- smanjeni broj bijelih krvnih stanica, što povećava sklonost razvoju infekcija (leukopenija);
- kožne reakcije, npr. osjećaj pečenja i bockanja, svrbež ili trnci (parestezija);
- glavobolja;
- omaglica;
- proljev;
- mučnina;
- povraćanje;
- čirevi u ustima ili upala;
- bol u trbuhu;
- pojačan gubitak kose;
- ekcem;
- osip;
- svrbež;
- suha koža;
- bol, oticanje i osjetljivost, najčešće u šakama ili ručnim zglobovima;
- porast koncentracije određenih enzima u krvi (kreatin fosfokinaze);
- gubitak apetita;
- gubitak težine (obično beznačajan);

- nedostatak ili gubitak snage (slabost);
- blage alergijske reakcije;
- porast vrijednosti određenih jetrenih enzima;
- problemi sa živcima u rukama ili nogama (periferna neuropatija).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u 1 od 100 ljudi):

- smanjeni broj crvenih krvnih stanica što može uzrokovati bljedocu kože te slabost i otežano disanje (anemija);
- blaže smanjenje broja krvnih pločica, čime se povećava rizik od krvarenja ili stvaranja modrica;
- poremećaji okusa;
- koprivnjača (urtikarija);
- ruptura tetiva;
- smanjenje koncentracije kalija u krvi, što može uzrokovati mišićnu slabost, mišićne kontrakcije ili poremećaj srčanog ritma;
- povećanje razine masnoća u krvi (kolesterol i trigliceridi);
- smanjenje razine fosfata u krvi;
- tjeskoba.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u 1 od 1000 ljudi):

- izraziti porast krvnog tlaka;
- značajno smanjenje broja svih krvnih stanica, što može uzrokovati slabost, nastajanje modrica ili povećati sklonost infekcijama;
- značajno smanjenje broja bijelih krvnih stanica, što može povećati sklonost infekcijama (leukopenija);
- krvni poremećaji;
- upala pluća (intersticijska plućna bolest), koja može biti smrtonosna;
- povećanje enzima laktat dehidrogenaze u krvi;
- teške infekcije, uključujući sepsu, koje mogu biti dovesti do smrtnog ishoda;
- hepatitis (upala jetre);
- žuta boja kože ili bjeloočnica, koja je posljedica poremećaja jetre ili krvi (žutica).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u 1 od 10 000 ljudi):

- infekcija praćena vrućicom, globolijom, promjenama na koži i izrazitim smanjenjem broja bijelih krvnih stanica (agranulocitoza);
- upala gušterače, koja može uzrokovati jaku bol u trbuhu i leđima;
- teške reakcije koje ponekad mogu biti opasne po život (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem);
- jake alergijske reakcije;
- upala malih krvnih žila (vaskulitis, uključujući kožni nekrotizirajući vaskulitis);
- teško oštećena funkcija jetre (zatajenje jetre ili nekroza) koja može biti opasna po život.

Nepoznate nuspojave (učestalost se ne može procijeniti na osnovi raspoloživih podataka):

- zatajenje bubrega;
- poremećaj koncentracije mokraćne kiseline u krvi;
- reverzibilna muška neplodnost;
- kožni lupus (karakteriziran osipom/crvenilom na područjima kože izloženima svjetlu);
- psorijaza (novonastala psorijaza ili pogoršanje psorijaze).

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

5. Kako čuvati Leflunomid Teva

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakovanju ili foliji iza oznake „Rok valjanosti ili kratice „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Tablete u bočicama: Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Tablete u blisterima: Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

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 pakovanja i druge informacije

Što Leflunomid Teva sadrži

- Djelatna tvar je leflunomid.
 - Jedna Leflunomid Teva 10 mg filmom obložena tableta sadrži 10 mg leflunomida.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: laktoza hidrat, povidon, krosipovidon vrste A, prethodno geliran škrob (kukuruzni), talk, bezvodni koloidni silicijev dioksid, bezvodna laktoza i magnezijev stearat.
 - Ovojnica tablete: titanijev dioksid, polidekstroza, hipromeloza, trietilcitrat i makrogol 8000.

Kako Leflunomid Teva izgleda i sadržaj pakovanja

Leflunomid Teva 10 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle, filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom „10“ na jednoj strani i „L“ na drugoj.

Leflunomid Teva u bočicama je dostupan u veličinama pakovanja od 30 i 100 filmom obloženih tableta.

Leflunomid Teva u blisterima je dostupan u veličinama pakovanja od 28, 30 i 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemska

Proizvođači:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Mađarska

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG Velika Britanija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem

Nizozemska

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Francuska

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 00 7

España

Teva Pharma, S.L.U
Tel: +(34) 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvija
Tel: +371 67 784 980

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

Ova uputa je zadnji put revidirana u {MM/GGGG}.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Leflunomid Teva 20 mg filmom obložene tablete leflunomid

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

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom 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.

Što se nalazi u ovoj uputi

7. Što je Leflunomid Teva i za što se koristi
8. Što morate znati prije nego što počnete uzimati Leflunomid Teva
9. Kako uzimati Leflunomid Teva
10. Moguće nuspojave
11. Kako čuvati Leflunomid Teva
12. Sadržaj pakovanja i dodatne informacije

2. Što je Leflunomid Teva i za što se koristi

Leflunomid Teva pripada skupini antireumatskih lijekova. Sadrži djelatnu tvar leflunomid.

Leflunomid Teva primjenjuje se za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim oblikom reumatoidnog artritisa.

Reumatoidni artritis je oblik artritisa koji dovodi do invaliditeta. Njegovi simptomi uključuju upalu i oticanje zglobova, otežano kretanje i bolove. Ostali simptomi koji utječu na cijeli organizam su gubitak apetita, vrućica, gubitak energije i anemija (nedostatak crvenih krvnih stanica).

4. Što morate znati prije nego što počnete uzimati Leflunomid Teva

Nemojte uzimati Leflunomid Teva

- Ako ste **alergični** na leflunomid (pogotovo ako imate teške kožne reakcije, često udružene s vrućicom, bolovima u zglobovima, crvenim kožnim mrljama ili mjehurićima, npr. Steven-Johnsonov sindrom) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako imate **probleme s jetrom**.
- Ako bolujete od bolesti koja utječe na Vaš **imunološki sustav** (npr. AIDS).
- Ako imate problema s **koštanom srži** ili ako imate smanjen broj crvenih ili bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica (trombocita) koji nije uzrokovan reumatoidnim ili psorijatičnim artritisom.
- Ako imate **jaku infekciju**.
- Ako imate umjerene do teške **probleme s bubrezima**.
- Ako imate izrazito niske vrijednosti **proteina u krvi** (hipoproteinemija).
- 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 Leflunomid Teva.

- Ako već imate **niske razine crvenih ili bijelih krvnih stanica** (anemiju ili leukopeniju), **niske razine trombocita**, što može povećati rizik od krvarenja ili pojave modrica (trombocitopenija), odnosno ako imate **smanjenu funkciju koštane srži** ili ako postoji rizik od oštećenja funkcije koštane srži, liječnik Vam može savjetovati uzimanje određenih lijekova koji će ubrzati uklanjanje Leflunomida Teva iz tijela.
- Ako Vam **otiču desni, imate čireve u usnoj šupljini** ili **gubite zube** (odnosno imate infekciju usne šupljine koja se zove ulcerozni stomatitis), morate se javiti svom liječniku koji će Vam možda savjetovati da prestanete uzimati Leflunomid Teva.
- Ako počnete **uzimati neki drugi lijek** za liječenje reumatoidnog artritisa ili ste nedavno uzimali lijekove koji mogu biti štetni za jetru ili krv, liječnik Vam može savjetovati uzimanje određenih lijekova koji će ubrzati uklanjanje Leflunomida Teva iz tijela ili Vas može pomno nadzirati nakon što počnete uzimati Leflunomid Teva.
- Ako ste ikad imali **tuberkulozu** ili **intersticijsku plućnu bolest** (bolest pluća).
- Ako ste **muškarac** i želite postati otac. Budući da se ne može isključiti izlučivanje Leflunomida Teva u sjeme, tijekom terapije Leflunomidom Teva treba primjenjivati učinkovitu kontracepciju. Muškarci koji žele postati roditelji trebaju se obratiti svom liječniku koji im može savjetovati da prestanu uzimati Leflunomid Teva i uzmu određene lijekove koji će brzo i učinkovito ukloniti Leflunomid Teva iz tijela. Trebat ćete napraviti krvne pretrage kako biste bili sigurni da je Leflunomid Teva u dovoljnoj mjeri uklonjen iz tijela i nakon toga pričekati najmanje sljedeća tri mjeseca prije pokušaja ostvarivanja očinstva.

Leflunomid Teva može povremeno uzrokovati probleme s krvi, jetrom, plućima ili živcima u rukama ili nogama. Također, može uzrokovati neke ozbiljne alergijske reakcije ili povećati mogućnost teške infekcije. Za daljnje informacije pročitajte dio 4 (Moguće nuspojave).

Prije i za vrijeme liječenja Leflunomidom Teva liječnik će Vas u redovitim razmacima slati na krvne pretrage zbog kontrole Vaših krvnih stanica i jetre. Liječnik će Vam također redovito kontrolirati krvni tlak jer Leflunomid Teva može uzrokovati njegovo povećanje.

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i Leflunomid Teva

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- **Bilo koji drugi lijek za liječenje reumatoidnog artritisa**, npr. metotreksat i azatioprin (imunosupresivni lijekovi), klorokin i hidroksiklorokin (antimalarici), zlato (kroz usta ili injekcijom) i D-penicilamin. Budući da se nuspojave mogu pogoršati, ne preporučuje se istodobna primjena tih lijekova i Leflunomida Teva.
- **Kolestiramin** (primjenjuje se za snižavanje razine kolesterola i liječenje svrbeža povezanog sa žuticom) ili aktivni ugljen, jer ti lijekovi mogu smanjiti količinu Leflunomida Teva koju apsorbira Vaše tijelo.
- Druge lijekove koji se razgrađuju putem enzima CYP2C9, npr. **fenitoin** (za liječenje epilepsije), **varfarin** i **fenprokumon** (za razrjeđivanje krvi) i **tolbutamid** (za liječenje šećerne bolesti tipa 2). Upitajte svog liječnika razgrađuje li se neki od lijekova koji uzimate putem enzima CYP2C9.

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

Cijepljenje

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

Leflunomid Teva s hranom, pićem i alkoholom

Uzimanje alkohola za vrijeme liječenja Leflunomidom Teva može povećati mogućnost oštećenja jetre. Stoga se za vrijeme liječenja **ne preporučuje** konzumacija alkohola.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati Leflunomid Teva **ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni**. Ako ste trudni ili zatrudnite dok uzimate Leflunomid Teva, rizik od ozbiljnih prirodnih mana u Vašeg djeteta je povećan.

Ako ste još uvijek u reproduktivnoj dobi, **ne smijete uzimati** Leflunomid Teva **ako ne upotrebljavate učinkovitu kontracepciju još najmanje 2 godine nakon završetka terapije**. To se razdoblje od 2 godine može smanjiti na nekoliko tjedana ako po preporuci liječnika uzimate i terapiju koja ubrzava uklanjanje Leflunomida Teva iz tijela.

Ako sumnjate da ste **zatrudnjeli** za vrijeme uzimanja Leflunomida Teva, morate se **odmah** obratiti svom liječniku zbog testiranja na trudnoću. Ako liječnik potvrdi trudnoću, može preporučiti liječenje određenim lijekovima za brzo i djelotvorno izlučivanje Leflunomida Teva iz organizma, što može smanjiti opasnost za Vaše dijete.

Obavijestite svog liječnika ako **planirate zatrudnjati nakon prekida terapije** Leflunomidom Teva jer je potrebno osigurati da se svi tragovi Leflunomida Teva uklone iz organizma prije nego što pokušate zatrudnjati. To se treba potvrditi laboratorijskim pretragama. Ako je Leflunomid Teva u dovoljnoj mjeri uklonjen iz Vašeg organizma, trebate pričekati još barem 6 tjedana prije nego što pokušate zatrudnjati.

Za dodatne informacije o laboratorijskim pretragama obratite se svom liječniku.

Leflunomid Teva izlučuje se u majčino mlijeko te stoga tijekom terapije **ne smijete dojiti**.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Dok uzimate Leflunomid Teva, možete osjećati omaglicu, što može smanjiti Vašu sposobnost koncentriranja i reagiranja. **Ako se to dogodi, nemojte voziti ili upravljati strojevima.**

Leflunomid Teva sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego što počnete uzimati ovaj lijek.

5. Kako uzimati Leflunomid Teva

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

Liječnik koji Vam uvede terapiju Leflunomidom Teva i koji Vas nadzire tijekom terapije treba imati iskustva u liječenju reumatoidnog artritisa.

Uobičajena početna doza je 100 mg jedanput na dan tijekom prva 3 dana. Nakon toga doza iznosi 10 mg ili 20 mg jedanput na dan, ovisno o težini bolesti.

Leflunomid Teva tablete treba **progutati cijele** s većom količinom **vode**. Leflunomid Teva tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

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

Leflunomid Teva ćete uobičajeno uzimati tijekom duljeg vremenskog razdoblja.

Ako uzmete više Leflunomida Teva nego što ste trebali

Ako Vi ili netko drugi uzme više tableta odjednom, odnosno ako mislite da je dijete progutalo neku od tableta, odmah se javite u najbližu hitnu službu ili svom liječniku. Sa sobom uzmite ovu uputu, sve preostale tablete i bočicu kako bi Vaš liječnik ili liječnici u hitnoj službi znali koje ste tablete popili.

Ako ste zaboravili uzeti Leflunomid Teva

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili 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 neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika i prestanite uzimati Leflunomid Teva:

- 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, multiformni eritem).

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 upalu pluća (intersticijska plućna bolest)
- Neuobičajenih trnaca, slabosti ili bolova u šakama ili stopalima jer mogu upućivati na probleme sa živcima (periferna neuropatija).

Česte nuspojave (mogu se javiti u 1 od 10 ljudi):

- blaži porast krvnog tlaka;
- smanjeni broj bijelih krvnih stanica, što povećava sklonost razvoju infekcija (leukopenija);
- kožne reakcije, npr. osjećaj pečenja i bockanja, svrbež ili trnci (parestezija);
- glavobolja;
- omaglica;
- proljev;
- mučnina;
- povraćanje;
- čirevi u ustima ili upala;
- bol u trbuhu;
- pojačan gubitak kose;
- ekcem;
- osip;

- svrbež;
- suha koža;
- bol, oticanje i osjetljivost, najčešće u šakama ili ručnim zglobovima;
- porast koncentracije određenih enzima u krvi (kreatin fosfokinaze);
- gubitak apetita;
- gubitak težine (obično beznačajan);
- nedostatak ili gubitak snage (slabost);
- blage alergijske reakcije;
- porast vrijednosti određenih jetrenih enzima;
- problemi sa živcima u rukama ili nogama (periferna neuropatija).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u 1 od 100 ljudi):

- smanjeni broj crvenih krvnih stanica što može uzrokovati bljedocu kože te slabost i otežano disanje (anemija);
- blaže smanjenje broja krvnih pločica, čime se povećava rizik od krvarenja ili stvaranja modrica;
- poremećaji okusa;
- koprivnjača (urtikarija);
- ruptura tetiva;
- smanjenje koncentracije kalija u krvi, što može uzrokovati mišićnu slabost, mišićne kontrakcije ili poremećaj srčanog ritma;
- povećanje razine masnoća u krvi (kolesterol i trigliceridi);
- smanjenje razine fosfata u krvi;
- tjeskoba.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u 1 od 1000 ljudi):

- izraziti porast krvnog tlaka;
- značajno smanjenje broja svih krvnih stanica, što može uzrokovati slabost, nastajanje modrica ili povećati sklonost infekcijama;
- značajno smanjenje broja bijelih krvnih stanica, što može povećati sklonost infekcijama (leukopenija);
- krvni poremećaji;
- upala pluća (intersticijska plućna bolest), koja može biti smrtonosna;
- povećanje enzima laktat dehidrogenaze u krvi;
- teške infekcije, uključujući sepsu, koje mogu biti dovesti do smrtnog ishoda;
- hepatitis (upala jetre);
- žuta boja kože ili bjeloočnica, koja je posljedica poremećaja jetre ili krvi (žutica).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u 1 od 10 000 ljudi):

- infekcija praćena vrućicom, grloboljom, promjenama na koži i izrazitim smanjenjem broja bijelih krvnih stanica (agranulocitoza);
- upala gušterače, koja može uzrokovati jaku bol u trbuhu i leđima;
- teške reakcije koje ponekad mogu biti opasne po život (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem);
- jake alergijske reakcije;
- upala malih krvnih žila (vaskulitis, uključujući kožni nekrotizirajući vaskulitis);
- teško oštećena funkcija jetre (zatajenje jetre ili nekroza) koja može biti opasna po život.

Nepoznate nuspojave (učestalost se ne može procijeniti na osnovi raspoloživih podataka):

- zatajenje bubrega;
- poremećaj koncentracije mokraćne kiseline u krvi;
- reverzibilna muška neplodnost;
- kožni lupus (karakteriziran osipom/crvenilom na područjima kože izloženima svjetlu);
- psorijaza (novonastala psorijaza ili pogoršanje psorijaze).

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

5. Kako čuvati Leflunomid Teva

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakovanju ili folije iza oznake "Rok valjanosti" ili kratice „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Tablete u bočicama: Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Tablete u blisterima: Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati 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 pakovanja i druge informacije

Što Leflunomid Teva sadrži

- Djelatna tvar je leflunomid.
 - Jedna Leflunomid Teva 20 mg filmom obložena tableta sadrži 20 mg leflunomida.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: laktoza hidrat, povidon, krosppovidon vrste A, prethodno geliran škrob (kukuruzni), talk, bezvodni koloidni silicijev dioksid, bezvodna laktoza i magnezijev stearat.
 - Ovojnica tablete: titanijev dioksid, hipromeloza, makrogol 400, željezov oksid žuti, polisorbat, quinoline yellow aluminium lake i indigo carmine aluminium lake.

Kako Leflunomid Teva izgleda i sadržaj pakovanja

Leflunomid Teva 20 mg filmom obložene tablete su tamno bež, filmom obložene tablete, trokutastog oblika, s utisnutom oznakom „20“ na jednoj strani i „L“ na drugoj.

Leflunomid Teva u bočicama je dostupan u veličinama pakovanja od 30 i 100 filmom obloženih tableta.

Leflunomid Teva u bočicama je dostupan u veličinama pakovanja od 28, 30 i 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10

3542 DR Utrecht

Nizozemska

Proizvođači:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

Debrecen H-4042

Mađarska

TEVA UK Ltd

Brampton Road

Hampden Park

Eastbourne, East Sussex

BN22 9AG Velika Britanija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Francuska

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 00 7

España

Teva Pharma, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

Ova uputa je zadnji put revidirana u {MM/GGGG}.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>