

UPUTSTVO ZA LEK

Arava[®], 20 mg, film tablete

INN: leflunomid

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Arava i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Arava
3. Kako se uzima lek Arava
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Arava
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Arava i čemu je namenjen

Lek Arava sadrži aktivnu supstancu leflunomid i pripada grupi lekova koji se nazivaju selektivni imunosupresivi.

Lek Arava se koristi za lečenje odraslih pacijenata koji boluju od aktivnog reumatoidnog artritisa ili aktivnog psorijaznog artritisa.

Simptomi reumatoidnog artritisa su upala zglobova, otoci, otežano kretanje i bol. Drugi simptomi koji utiču na ceo organizam su gubitak apetita, groznica, gubitak energije i anemija (smanjeni broj crvenih krvnih zrnaca).

Simptomi aktivnog psorijaznog artritisa su upala zglobova, otok, otežano kretanje, bol i crveni pečati po koži i ljuštenje kože (lezije kože).

2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Arava

Lek Arava ne smete uzimati:

- Ako ste ikada imali **alergijsku** reakciju na leflunomid (naročito ozbiljnu reakciju na koži, često praćenu groznicom, bolom u zglobovima, crvenim flekama po koži ili plikovima npr. *Stevens-Johnson-ov* sindrom) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci sastojak leka (navedenih u delu 6),), ili ukoliko ste alergični na teriflunomid (lek za lečenje multiple skleroze),
- Ako imate bilo kakvih **problema sa jetrom**,
- Ako imate umerenih do ozbiljnih **problema sa bubrezima**,
- Ako imate ozbiljno smanjenje koncentracije **proteina u krvi** (hipoproteinemija),
- Ako bolujete od bilo koje bolesti koja deluje na Vaš **imunski sistem** (npr. AIDS),
- Ako imate bilo kakvih problema sa **koštanom srži** ili ako imate mali broj crvenih ili belih krvnih zrnaca ili je broj trombocita smanjen,
- Ako imate **ozbiljnu infekciju**,
- Ako ste **trudni**, ili mislite da ste trudni, ili ukoliko dojite.

Upozorenja i mere opreza

Posavetujte se sa svojim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što počnete sa primenom leka:

- Ako ste ikad imali **intersticijalnu bolest pluća** (bolest pluća),
- Ako ste ikad imali tuberkulozu ili ako ste bili u bliskom kontaktu sa nekim ko ima ili je imao tuberkulozu. Vaš lekar može da uradi testove kako bi ustanovio imate li tuberkulozu.
- Ako ste **osoba muškog pola** i želite da imate decu. Pošto nije isključeno da lek Arava prolazi u semenu tečnost, tokom lečenja lekom Arava treba da koristite pouzdanu kontracepciju. Muškarci koji žele da budu očevi treba da kontaktiraju svog lekara koji ih može posavetovati da prestanu sa primenom leka Arava i započnu terapiju lekovima koji će omogućiti brzo i dovoljno uklanjanje leka Arava iz organizma. Nakon toga potrebno je da uradite test krvi da bi bili sigurni da je lek Arava u dovoljnoj meri uklonjen iz organizma, posle čega treba da sačekate još najmanje dodatna 3 meseca pre nego što poželite da dobijete dete.

Lek Arava može povremeno da izazove poremećaje krvi, jetre, pluća ili nerava Vaših ruku i nogu. Takođe, može izazvati ozbiljne alergijske reakcije (uključujući i težak osip kože sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS*) ili povećati šanse za pojavu ozbiljnih infekcija. Za više informacija o ovome, molimo Vas pročitajte deo 4. („Moguća neželjena dejstva”).

DRESS se u početku javlja u obliku simptoma nalik gripu i osipa na licu, a zatim kao prošireni osip sa visokom temperaturom, povećanim vrednostima enzima jetre koji su pokazani analizama krvi i porastom broja određenog tipa belih krvnih ćelija (eozinofilija) kao i uvećanim limfnim čvorovima.

Vaš lekar će vršiti **analize krvi** u redovnim intervalima, pre i tokom lečenja lekom Arava kako bi pratio Vašu krvnu sliku i stanje jetre. Takođe, Vaš lekar će redovno da proverava Vaš krvni pritisak jer lek Arava može da prouzrokuje povećanje krvnog pritiska.

Recite svome lekaru ukoliko imate neobjašnjivu hroničnu dijareju. Vaš lekar može da sprovede dodatne analize radi diferenciranja dijagnoze.

Deca i adolescenti

Primena leka Arava se ne preporučuje kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lekovi i Arava

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ako uzimate, do nedavno ste uzimali ili biste mogli da uzmete neki drugi lek, uključujući i lek koji se nabavlja bez lekarskog recepta.

Ovo je posebno važno ukoliko primenjujete:

- druge lekove za terapiju **reumatoidnog artritisa** kao što su antimalarici (npr. hlorokvin i hidroksihlorokvin), intramuskularni ili oralni preparati zlata, D-penicilamin, azatioprin i drugi imunosupresivni lekovi (npr. metotreksat) jer se ova kombinacija ne preporučuje,
- varfarin i druge oralne lekove koji se koriste za razređivanje krvi, jer je potrebno praćenje kako bi se smanjio rizik od neželjenih dejstava tih lekova
- teriflunomid za lečenje multiple skleroze
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid ili rosiglitazon za lečenje šećerne bolesti
- daunorubicin, doksorubicin, paklitaksel ili topotekan za lečenje raka
- duloksetin za lečenje depresije, nesposobnosti zadržavanja mokraće (urinarna inkontinencija) ili bolesti bubrega kod obolelih od šećerne bolesti
- alosetron za lečenje teške dijareje
- teofilin za lečenje astme
- tizanidin, lek za opuštanje mišića
- oralne kontraceptive (lekovi za sprečavanje trudnoće), koji sadrže etinilestradiol i levonorgestrel
- cefahlor, benzilpenicilin (penicilin G), ciprofloksacin, za lečenje infekcija
- indometacin, ketoprofen za lečenje bola ili zapaljenja
- furosemid za lečenje bolesti srca (diuretik, tableta za izbacivanje viška tečnosti)
- zidovudin za lečenje HIV infekcije
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin za lečenje hiperholesterolemije (povišeni holesterol)
- sulfasalazin za lečenje inflamatorne bolesti creva ili reumatoidnog artritisa
- holestiramin (služi za smanjenje visokog nivoa holesterola) ili aktivni ugalj jer ovi lekovi mogu da smanje količinu leka Arava koje telo resorbuje,

Ukoliko već upotrebljavate nesteroidne **antiinflamatorne** lekove (NSAIL) i/ili **kortikosteroide**, možete da nastavite sa primenom tih lekova i pošto počnete terapiju lekom Arava.

Vakcinacija

Ukoliko treba da se vakcinišete, pitajte Vašeg lekara za savet. Određene vakcine ne treba primati tokom lečenja lekom Arava, poneke i određeno vreme nakon prestanka lečenja.

Uzimanje leka Arava sa hranom i pićima

Lek Arava se može primenjivati sa hranom ili bez nje.

Ne preporučuje se uzimanje alkoholnih pića tokom terapije lekom Arava. Konzumiranje alkoholnih pića za vreme terapije lekom Arava može povećati šanse za pojavu oštećenja jetre.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati lek Arava ukoliko ste trudni ili mislite da ste **trudni**. Ukoliko ste trudni ili zatrudnite za vreme terapije lekom Arava, rizik za rođenje bebe sa ozbiljnim urođenim nedostacima je povećan. Žene koje su u reproduktivnom periodu ne smeju primenjivati lek Arava bez istovremene primene pouzdanih kontraceptivnih sredstava.

Obavestite Vašeg lekara ukoliko planirate trudnoću pošto prestanete sa primenom leka Arava, jer je važno da se svi tragovi leka Arava eliminišu iz organizma pre nego što pokušate da ostanete u drugom stanju. Ovo može potrajati i do dve godine. Ovo vreme može da bude skraćeno na nekoliko nedelja, tako što se upotrebljavaju određeni lekovi koji ubrzavaju izlučivanje leka Arava iz Vašeg organizma.

U svakom slučaju laboratorijskim testom treba potvrditi da je lek Arava eliminisan iz Vašeg organizma a onda treba da sačekate još najmanje mesec dana pre nego što ostanete u drugom stanju.

Za detaljnije informacije o laboratorijskom testiranju kontaktirajte Vašeg lekara.

Ukoliko sumnjate da ste u drugom stanju tokom primene leka Arava ili tokom perioda od dve godine nakon prestanka terapije, morate **odmah** da obavestite Vašeg lekara zbog testiranja na trudnoću. Ako test potvrdi da ste u drugom stanju, Vaš lekar može da predloži terapiju određenim lekovima koji ubrzavaju eliminaciju leka Arava iz Vašeg organizma, jer to može da smanji rizik za Vašu bebu.

Nemojte primenjivati lek Arava tokom **dojenja**, jer se leflunomid izlučuje u mleko.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek Arava može da izazove pojavu vrtoglavice što može da smanji Vašu sposobnost da se koncentrišete i da reagujete. Ukoliko je osetite nemojte voziti ili upravljati mašinama.

Lek Arava sadrži laktozu

U slučaju intolerancije na pojedine šećere, obratite se Vašem lekaru pre upotrebe ovog leka.

3. Kako se uzima lek Arava

Uvek primenjujte lek Arava tačno onako kako Vam je savetovao Vaš lekar. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Uobičajena početna doza leka Arava je 100 mg jednom dnevno tokom prva tri dana. Posle toga, većini pacijenata je potrebna doza od:

- za lečenje reumatoidnog artritisa: 10 do 20 mg leka Arava jednom dnevno, u zavisnosti od težine oboljenja.
- za lečenje psorijaznog artritisa: 20 mg leka Arava jednom dnevno.

Progutajte tablete cele sa dosta vode.

Potrebno je oko 4 nedelje ili duže da biste počeli da osećate poboljšanje Vašeg stanja. Neki pacijenti mogu čak osetiti poboljšanja nakon 4 do 6 meseci terapije.

Uobičajeno je da primenjujete lek Arava tokom dužeg vremenskog perioda.

Ako ste uzeli više leka Arava nego što treba

Ako ste uzeli više leka Arava nego što je trebalo, kontaktirajte Vašeg lekara ili potražite medicinski savet. Ukoliko je moguće ponesite tablete ili kutiju sa sobom da pokažete lekaru.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Arava

Ako zaboravite da uzmete dozu uzmete je čim se setite, osim ako nije vreme za sledeću dozu. Nemojte uzimati duplu dozu da bi nadoknadili preskočenu.

Ukoliko imate bilo kakvih pitanja vezanih za primenu ovog leka pitajte Vašeg lekara ili farmaceuta.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Odmah obavestite Vašeg lekara i **prestanite** sa primenom leka Arava:

- ukoliko osetite **slabost**, ošamućenost ili vrtoglavicu ili imate **teškoće pri disanju**, to mogu biti znaci ozbiljne alergijske reakcije,
- ukoliko dobijete **osip po koži** ili **ranice u ustima**, jer oni mogu ukazivati na ozbiljne, ponekad čak i po život opasne reakcije (npr. *Stevens-Johnson*-ov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu, eritemu multiforme), težak osip kože sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), videti deo 2 „Upozorenja i mere opreza”.

Obavestite Vašeg lekara **odmah** ukoliko primetite:

- **bledilo kože, umor** ili **modrice**, jer oni mogu ukazivati na poremećaje krvi do kojih dolazi usled neuravnoteženosti u različitim tipovima krvnih ćelija koje sačinjavaju krv,
- **zamor, bol u trbuhu** ili **žuticu** (žuta boja beonjača ili kože), jer oni mogu da ukažu na ozbiljna stanja kao što su slabost jetre, koja može biti fatalna,
- bilo koji simptomi **infekcije** kao što su **groznica, bol u grlu** ili **kašalj**, pošto lek Arava može da poveća šanse za dobijanje ozbiljnih infekcija koje mogu biti opasne po život,
- **kašalj** ili **probleme sa disanjem** jer oni mogu ukazivati na probleme sa plućima (intersticijalna bolest pluća ili plućna hipertenzija)
- Neuobičajeno peckanje, slabost ili bol u šakama ili stopalima jer mogu ukazivati na probleme sa nervima (periferna neuropatija).

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- manje smanjenje broja belih krvnih zrnaca (leukopenija),
- blage alergijske reakcije,
- gubitak apetita, gubitak telesne mase (obično neznatan),
- zamor (astenija),
- glavobolja, vrtoglavica,
- abnormalni osećaj na koži sličan peckanju (parestezije),
- blago povećanje krvnog pritiska,
- kolitis,
- dijareja,
- mučnina, povraćanje,
- upala sluzokože usta ili ulceracije (ranice) u ustima,
- bol u stomaku,
- povećanje vrednosti nekih testova funkcije jetre,
- povećani gubitak kose,
- ekcemi, suva koža, osip, svrab,
- tendinitis (bol koji izaziva upala ovojnica tetiva obično u rukama i stopalima),
- povećanje koncentracije određenih enzima u krvi (kreatin fosfokinaza),
- problemi sa nervima u rukama i nogama (periferna neuropatija).

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek)

- smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca (anemija) i smanjenje broja trombocita (trombocitopenija),
- smanjenje koncentracije kalijuma u krvi,
- anksioznost,
- poremećaji osećaja ukusa,
- urtikarija (koprivnjača),
- ruptura tetiva,
- povećanje koncentracije masnoća u krvi (holesterola i triglicerida),
- smanjenje koncentracije fosfata u krvi.

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek)

- povećanje broja krvnih ćelija, tzv. eozinofila (eozinofilija); blago smanjenje broja belih krvnih zrnaca (leukopenija); smanjenje broja svih ćelija krvi (pancitopenija),
- veliko povećanje krvnog pritiska,
- upala pluća (intersticijalna bolest pluća),
- povećanje vrednosti nekih parametara jetre što može da se razvije do teških stanja kao što su hepatitis i žutica,
- teške infekcije tzv. sepsa koje mogu da budu fatalne,
- povećanje koncentracije određenih enzima u krvi (laktatna dehidrogenaza).

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek)

- izraženo smanjenje nekih vrsta belih krvnih zrnaca (agranulocitoza),

- ozbiljne i potencijalno opasne alergijske reakcije,
- upala malih krvnih sudova (vaskulitis, uključujući kutani nekrotizirajući vaskulitis),
- zapaljenje pankreasa (pankreatitis),
- teška oštećenja jetre kao što su insuficijencija (slabost) ili nekroza jetre koja može da bude fatalna,
- teške, ponekad po život opasne reakcije (*Stevens-Johnson-ov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza, eritema multiforme).

Ostala neželjena dejstva kao što su slabost bubrega, smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u krvi, plućna hipertenzija i uticaj na plodnost muškaraca (koji je reverzibilan (odnosno povratan) kada se prekine sa primenom leka Arava), kožni lupus (koji se odlikuje pojavom osipa/crvenila na delovima kože izloženim svetlosti), psorijaza (pojava ili pogoršanje već postojeće) i DRESS mogu se takođe pojaviti sa nepoznatom učestalošću.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Arava

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Arava posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do:”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Lek čuvati u dobro zatvorenoj bočici.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Arava

Aktivna supstanca je leflunomid.

Jedna film tableta sadrži 20 mg leflunomida.

Jezgro tablete: laktoza, monohidrat; skrob, kukuruzni; povidon K 25; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; magnezijum-stearat i kros-povidon.

Film tablete: hipromeloza 2910 5mPa.s; makrogol 8000; titan-dioksid (E171), gvožđe (III)-oksid, žuti (E172) i talk.

Kako izgleda lek Arava i sadržaj pakovanja

Film tableta.

Žučkaste do oker film tablete u obliku trougla, sa utisnutom oznakom „ZBO“ na jednoj strani.

Film tablete se pakuju u plastične bočice od polietilena visoke gustine (HDPE) zapremine 100 mL, sa zatvaračem sa navojem od polietilena visoke gustine i integrisanim desikantom (natrijum-aluminijum-silikat).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna plastična bočica sa 30 film tableta i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole za lek:

SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD
Španskih boraca 3/VI, Beograd-Novi Beograd

Proizvođač:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
56, Route de Choisy au Bac, Compiègne, Francuska

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Oktoibar, 2017.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini recepta.

Broj i datum dozvole:

Arava, 20 mg, film tableta: 515-01-00535-17-001 od 25.10.2017.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Leflunomid je indikovano za lečenje odraslih pacijenata koji imaju:

- aktivni reumatoidni artritis kao „antireumatski lek koji modifikuje bolest” (DMARD),
- aktivni psorijazni artritis.

Nedavno lečenje ili istovremeno lečenje sa hepatotoksičnim ili hematotoksičnim antireumatskim lekovima koji modifikuju bolest (npr. metotreksatom) mogu da rezultiraju povećanim rizikom od ozbiljnih neželjenih dejstava; zbog toga je potrebno pažljivo razmotriti odnos korist/rizik pre početka lečenja leflunomidom. Isto tako, prebacivanje sa leflunomida na drugi DMARD u uslovima kada lek nije u potpunosti eliminisan (“washout” period) (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka) može da poveća rizik od ozbiljnih neželjenih dejstava čak i tokom dužeg perioda posle prelaska na druge lekove.

Doziranje i način primene

Terapiju treba da propisuju i nadgledaju specijalisti koji imaju iskustva u lečenju reumatoidnog artritisa i psorijaznog artritisa.

Istovremeno i sa istom učestalošću se mora utvrditi nivo alanin aminotransferaze (ALT) ili serumske glutamopiruvat transferaze (SGPT) i kompletna krvna slika, uključujući i leukocitnu formulu (odnosno diferencijalnu krvnu sliku) i broj trombocita:

- pre početka uzimanja leflunomida
- svake dve nedelje tokom prvih šest meseci lečenja, i

- svakih 8 nedelja nakon tog perioda (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Doziranje

- Kod reumatoidnog artritisa: terapija leflunomidom se započinje udarnom dozom od 100 mg jednom dnevno tokom 3 dana. Izostavljanje početne udarne doze može smanjiti rizik od nastanka neželjenih dejstava (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka). Preporučena doza održavanja je od 10 mg do 20 mg leflunomida jednom dnevno u zavisnosti od težine (aktivnosti) oboljenja.
- Kod psorijaznog artritisa: terapija leflunomidom otpočinje se udarnom dozom od 100 mg jednom dnevno tokom 3 dana. Preporučena doza održavanja je 20 mg leflunomida jednom dnevno (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka).

Terapijsko dejstvo obično počinje posle 4 do 6 nedelja i može dalje da se poboljša u roku od 4 do 6 meseci.

Nije potrebno korigovati režim doziranja za pacijente sa umerenom insuficijencijom bubrega.

Nije potrebno prilagođavanje doze za pacijente iznad 65 godina starosti.

Pedijatrijska populacija

Upotreba leka Arava se ne preporučuje kod osoba mlađih od 18 godina, jer efikasnost i bezbednost leka nisu ustanovljeni kod juvenilnog reumatoidnog artritisa (JRA) (videti odeljak 5.1 i 5.2 Sažetka karakteristika leka).

Način primene

Tablete leka Arava su za oralnu primenu. Tablete treba progutati cele sa dovoljno tečnosti. Na stepen resorpcije leflunomida ne utiče hrana ako se uzima istovremeno sa njim.

Kontraindikacije

Leflunomid je kontraindikovan kod:

- preosetljivosti (naročito kod prethodnog *Stevens-Johnson* sindroma, toksične epidermalne nekrolize, eritema multiforme) na aktivnu supstancu, glavni aktivni metabolit teriflunomida ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Lista pomoćnih supstanci.
- pacijenata sa poremećenom funkcijom jetre.
- pacijenata sa ozbiljnim stanjima imunodeficijencije, npr. AIDS.
- pacijenata koji imaju značajno oštećenu funkciju koštane srži ili značajnu anemiju, leukopeniju, neutropeniju ili trombocitopeniju nastalu zbog uzroka koji nisu reumatoidni ili psorijazni artritis.
- pacijenata sa ozbiljnim infekcijama (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).
- pacijenata sa umerenom do teškom bubrežnom insuficijencijom, jer u ovoj grupi pacijenata ne postoji dovoljno kliničkog iskustva.
- pacijenata sa ozbiljnom hipoproteinemijom, npr. kod nefrotskog sindroma.
- trudnica, ili žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste pouzdanu kontracepciju tokom lečenja sa leflunomidom i kasnije sve dok su nivoi aktivnog metabolita u plazmi iznad 0,02 mg/L (videti odeljak Plodnost, trudnoća i dojenje.). Pre početka lečenja leflunomidom, žena ne sme da bude trudna.
- žena koje doje (videti odeljak Plodnost, trudnoća i dojenje).

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Istovremeno uzimanje hepatotoksičnih ili hematotoksičnih antireumatskih lekova koji modifikuju bolest (npr. metotreksata) nije preporučljivo.

Aktivni metabolit leflunomida, A771726 ima dugo poluvreme eliminacije, obično 1 do 4 nedelje. Mogu da se jave ozbiljna neželjena dejstva (npr. hepatotoksičnost, hematotoksičnost ili alergijske reakcije, videti dole), čak i ako je obustavljeno lečenje leflunomidom. Zato, kada dođe do pojave toksičnosti ili ako je iz bilo kog drugog razloga potrebna brza eliminacija A77126 iz organizma neophodno je preduzeti "washout" proceduru, koja se može ponoviti ukoliko je klinički neophodna.

Za "washout" period i druge preporučene aktivnosti u slučaju željene ili slučajne trudnoće, videti odeljak Plodnost, trudnoća i dojenje.

Reakcije jetre

Retki slučajevi teškog oštećenja jetre, uključujući slučajeve sa fatalnim ishodom, prijavljeni su tokom lečenja sa leflunomidom. Većina slučajeva se dogodila tokom prvih šest meseci lečenja. Često je bilo prisutno istovremeno lečenje sa drugim hepatotoksičnim lekovima. Smatra se suštinski važnim da se pacijent pridržava preporuka za redovne kontrole.

ALT (SGPT) mora da se proveriti pre početka uzimanja leflunomida i sa istom učestalošću da se proverava kompletna krvna slika (svake dve nedelje) tokom prvih šest meseci lečenja i svakih 8 nedelja posle toga.

Za povišene nivoe ALT (SGPT) između 2 i 3 puta iznad gornje granice normale, može da se razmotri smanjenje doze sa 20 mg na 10 mg uz obavezan nadzor svake nedelje. Ako se povišeni nivoi ALT (SGPT) od više od 2 puta iznad gornje granice normale nastave, ili ako su prisutni nivoi ALT iznad 3 puta iznad gornje granice normale, mora se prekinuti uzimanje leflunomida i otpočeti sa "washout" procedurom. Preporučuje se praćenje enzima jetre nakon prekida lečenja leflunomidom, sve dok se nivoi enzima jetre ne normalizuju.

Zbog opasnosti od aditivnog hepatotoksičnog dejstva, preporučuje se izbegavanje uzimanja alkohola tokom lečenja leflunomidom.

S obzirom da se aktivni metabolit leflunomida, A771726, u velikoj meri vezuje za proteine i iz organizma eliminiše hepatičkim metabolizmom i putem žuči, očekuje se povećanje nivoa A771726 u plazmi kod pacijenata sa hipoproteinemijom. Lek Arava je kontraindikovana kod pacijenata sa teškom hipoproteinemijom ili poremećajem funkcije jetre (videti odeljak Kontraindikacije).

Hematološke reakcije

Zajedno sa ALT, mora da se uradi kompletna krvna slika, uključujući i leukocitarnu formulu i broj trombocita pre početka lečenja leflunomidom kao i svake 2 nedelje tokom prvih 6 meseci lečenja i svakih 8 nedelja posle toga.

Kod pacijenata kod kojih već postoji anemija, leukopenija i/ili trombocitopenija kao i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom koštane srži ili kod onih kod kojih postoji supresija koštane srži, rizik od hematoloških poremećaja je povećan. Ako se jave takvi efekti, treba razmotriti smanjenje nivoa A771726 u plazmi "washout" procedurom (videti ispod).

U slučaju ozbiljnih hematoloških reakcija, uključujući pancitopeniju, primena leka Arava kao i svakog drugog mijelosupresivnog leka koji se istovremeno uzima mora da se obustavi i da se otpočne "washout" procedura leflunomida.

Kombinacije sa drugim lekovima

Uzimanje leflunomida sa antimalaricima koji se koriste kod reumatskih bolesti (npr. hlorohina i hidrosihlorohina), intramuskularnim ili oralnim preparatima zlata, D-penicilaminom, azatioprinom, i drugim imunosupresivnim lekovima, uključujući i inhibitore tumor nekrotičnog faktora alfa (TNF-I), nije do sada adekvatno proučeno u randomizovanim studijama (sa izuzetkom metotreksata, videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija). Rizik udružen sa kombinovanom terapijom, posebno pri dugotrajnom lečenju, nije poznat. S obzirom da takva terapija može da dovede do aditivne ili čak sinergističke toksičnosti (npr. hepato- ili hematotoksičnosti), kombinacija sa drugim DMARD (npr. metotreksatom) nije preporučljiva.

Istovremena primena teriflunomida sa leflunomidom se ne preporučuje, jer je teriflunomid jedinjenje koje nastaje iz leflunomida.

Prebacivanje na druge načine lečenja

S obzirom da leflunomid dugo ostaje u organizmu, prelazak na drugi DMARD (npr. metotreksat) bez obavljanja "washout" procedure (videti ispod) može povećati verovatnoću za dodatni rizik čak i nakon dužeg perioda posle prelaska na takav lek (npr. za kinetičku interakciju, organsku toksičnost).

Slično tome, nedavno lečenje sa hepatotoksičnim ili hematotoksičnim lekovima (npr. metotreksat) može da dovede do povećanja neželjenih dejstava; zbog toga, pre početka lečenja leflunomidom mora prethoditi

pažljiva procena odnosa korist/rizik i takođe se preporučuje pažljivi nadzor u početnoj fazi posle prelaska na drugi lek.

Reakcije na koži

U slučaju ulceroznog stomatitisa, uzimanje leflunomida treba obustaviti.

Veoma retki slučajevi *Stevens Johnson*-ovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize i teškog osipa kože sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS*) prijavljeni su kod pacijenata lečenih leflunomidom. Čim se primete reakcije na koži i/ili sluzokoži koje navode na sumnju da je reč o ozbiljnim reakcijama, uzimanje leka Arava i svih drugih lekova treba da se obustavi i treba odmah da se otpočne sa "washout" procedurom leflunomida. Potpuna "washout" procedura je od suštinskog značaja u takvim slučajevima. U takvim slučajevima ponovno izlaganje leflunomidu je kontraindikovano (v. odeljak Kontraindikacije).

Prijavljivana je pojava pustularne psorijaze i pogoršanja već postojeće psorijaze nakon upotrebe leflunomida. Može se razmatrati prekid terapije uzimajući u obzir sadašnju bolest pacijenta i anamnezu.

Infekcije

Poznato je da lekovi koji imaju imunosupresivne osobine, kao leflunomid, mogu da prouzrokuju povećanu osetljivost na infekcije, uključujući i oportunističke infekcije. Infekcije mogu biti teže po prirodi i stoga zahtevati rano i energično lečenje. U slučaju da se jave ozbiljne, infekcije koje se ne mogu kontrolisati, može biti neophodno da se prekine sa lečenjem leflunomidom i primeni "washout" procedura kao što je dalje opisano.

Pojava retkih slučajeva progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) zabeležena je kod pacijenata koji uzimaju leflunomid zajedno sa drugim imunosupresivnim lekovima.

Pre početka lečenja kod svih pacijenata je potrebno utvrditi da li postoji aktivna ili neaktivna („latentna“) tuberkuloza, prema lokalnim preporukama. To može da uključuje istoriju bolesti, mogući prethodni kontakt sa tuberkulozom i/ili adekvatnu skrining metodu kao što je rendgensko snimanje pluća, tuberkulinski test i/ili test otpuštanja interferona gama, zavisno od primenljivosti. Lekari koji propisuju lek moraju biti upozoreni na rizik za pojavu lažno negativnog rezultata tuberkulinskog kožnog testa, naročito kod teško bolesnih i imunokompromitovanih pacijenata. Pacijenti sa tuberkulozom u istoriji bolesti moraju biti pažljivo praćeni zbog mogućnosti reaktivacije infekcije.

Respiratorne reakcije

Intersticijalna plućna bolest, kao i retki slučajevi plućne hipertenzije, registrovana je tokom lečenja leflunomidom (videti odeljak Neželjena dejstva). Rizik od pojave ovih oboljenja može biti povećan kod pacijenata koji već u istoriji bolesti imaju intersticijalnu bolest pluća. Intersticijalna bolest pluća je potencijalno fatalni poremećaj do kojeg može doći u akutnom obliku tokom terapije. Pulmonalni simptomi, kao što su kašalj i dispneja, mogu da budu razlog za prekid terapije i, po potrebi, za dalje ispitivanje.

Periferna neuropatija

Prijavljivani su slučajevi periferne neuropatije kod pacijenata koji su bili na terapiji lekom Arava. Stanje se popravilo kod većine pacijenata nakon prekida terapije. Međutim, postoji velika varijabilnost u konačnom ishodu, npr. kod nekih pacijenata neuropatija se potpuno povukla dok se kod nekih pacijenata simptomi uporno održavaju. Starost iznad 60 godina, istovremena upotreba neurotoksičnih lekova i dijabetes mogu da povećaju rizik od razvoja periferne neuropatije. Ako kod pacijenta koji je na terapiji lekom Arava dođe do pojave periferne neuropatije, treba razmotriti prekid terapije i sprovođenje „washout“ procedure (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Kolitis

Kolitis, uključujući mikroskopski kolitis, je zabeležen kod pacijenata koji su lečeni leflunomidom. Kod pacijenata na terapiji leflunomidom se pojavljuje neobjašnjiva hronična dijareja pa treba sprovesti odgovarajuće dijagnostičke procedure.

Krvni pritisak

Krvni pritisak se mora proveriti pre početka uzimanja leflunomida i periodično posle toga.

Planiranje porodice (preporuke za muškarce)

Pacijenti muškog pola treba da budu svesni mogućnosti prouzrokovanja fetalne toksičnosti, zbog čega se, tokom lečenja leflunomidom, mora osigurati pouzdana kontracepcija.

Ne postoje posebni podaci o rizicima od fetalne toksičnosti koju su prouzrokovali muškarci. Međutim, ni studije na životinjama za procenu ovog specifičnog rizika, još nisu sprovedene. Kako bi se umanjio svaki mogući rizik, muškarci koji žele da dobiju dete treba da razmotre prekid primene leflunomida i da započnu sa primenom holestiramina u dozi od 8 g 3 puta na dan tokom 11 dana ili 50 g aktivnog uglja u prahu 4 puta na dan tokom 11 dana.

U svakom slučaju, koncentracija A771726 u plazmi se tada meri prvi put. Nakon toga koncentracija A771726 u plazmi mora se ponovo izmeriti posle intervala od najmanje 14 dana. Ako su obe izmerene koncentracije u plazmi ispod 0,02 mg/L i protekne period čekanja od najmanje 3 meseca, rizik od fetalne toksičnosti je veoma nizak.

"Washout" procedura

Holestiramin u dozi od 8 g primenjuje se 3 puta na dan. Umesto toga, može se dati 50 g aktivnog uglja u prahu 4 puta na dan. Trajanje potpune "washout" procedure obično iznosi 11 dana. Trajanje može da bude modifikovano u zavisnosti od kliničkih ili laboratorijskih varijabli.

Laktoza

Lek Arava sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcija su sprovedena samo kod odraslih.

Povećanje neželjenih dejstava može da se javi u slučaju nedavne istovremene upotrebe hepatotoksičnih ili hematotoksičnih lekova ili kada se nakon lečenja leflunomidom primenjuju takvi lekovi bez prethodnog "washout" perioda (videti takođe i uputstvo za kombinovanje sa drugim načinima lečenja, odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Zbog toga se preporučuje praćenje enzima jetre i hematoloških parametara u početnoj fazi prelaska na lek.

Metotreksat

U maloj studiji (n=30) u kojoj je istovremeno primenjivan leflunomid (10 do 20 mg dnevno) sa metotreksatom (10 do 25 mg nedeljno) primećeno je dvostruko do trostruko povećanje enzima jetre kod 5 od 30 pacijenata. Sva ova povećanja su nestala, i to kod 2 pacijenta tokom daljeg uzimanju oba leka i kod 3 pacijenta nakon prekida uzimanja leflunomida. Kod drugih 5 pacijenata primećena su povećanja veća od trostrukog koja su takođe nestala, 2 uz nastavak uzimanja oba leka i 3 posle prekida uzimanja leflunomida.

Kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom nisu zabeležene farmakokinetičke interakcije između leflunomida (10mg do 20mg na dan) i metotreksata (10mg do 25mg nedeljno).

Vakcinacije

Nema kliničkih podataka o efikasnosti i bezbednosti vakcinacija tokom lečenja leflunomidom. Međutim vakcinacija sa živim atenuisanim vakcinama se ne preporučuje. Treba imati u vidu dugo poluvreme eliminacije leflunomida kada se razmatra primena žive atenuisane vakcine posle prestanka uzimanja leka Arava.

Varfarin i drugi kumarinski antikoagulansi

Zabeleženi su slučajevi povećanog protrombinskog vremena, kada su leflunomid i varfarin primenjivani zajedno. Farmakodinamske interakcije sa varfarinom su zabeležene sa A771726 u kliničkoj farmakološkoj studiji (videti dole). Zbog toga, kod istovremene primene sa varfarinom preporučuje se, strogo praćenje i monitoring Internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *international normalized ratio* - INR).

NSAIL/Kortikosteroidi

Ako pacijent već uzima nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) i/ili kortikosteroide sa primenom se može nastaviti i nakon započinjanja primene leflunomida.

Dejstvo drugih lekova na leflunomid:

Holestiramin ili aktivni uglj

Preporuka je da se pacijenti koji upotrebljavaju leflunomid ne leče holestiraminom niti aktivnim ugljem u prahu jer to dovodi do brzog i značajnog smanjenja koncentracije A771726 u plazmi (aktivnog metabolita leflunomida; videti takođe odeljak 5). Smatra se da je mehanizam nastanka ovog smanjenja prekid enterohepatičke cirkulacije i/ili gastrointestinalne dijalize A771726.

CYP 450 inhibitori i induktori

In vitro ispitivanja inhibicije u ljudskim mikrozomima jetre ukazuju da su citohromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 i 3A4 uključeni u metabolizam leflunomida. *In vivo* studijom interakcije leflunomida sa cimetidinom (nespecifični slab inhibitor citohroma P450 (CYP)) ustanovljeno je da ne postoji značajan uticaj na izloženost A771726. Posle istovremene upotrebe pojedinačne doze leflunomida kod pacijenata koji su primali višestruke doze rifampicina (nespecifičnog induktora citohroma P450) maksimalne koncentracije metabolita A771726 uvećane su za 40%, dok PIK nije bila značajno promenjena. Mehanizam ovog efekta nije jasan.

Dejstvo leflunomida na druge lekove:

Oralni kontraceptivi

U studiji u kojoj je leflunomid upotrebljavan istovremeno sa trofaznom oralnom kontraceptivnom pilulom koja sadrži 30 mikrograma etinilestradiola kod zdravih žena, nije bila smanjena kontraceptivna aktivnost pilule, dok je farmakokinetika A771726 bila u predviđenim granicama. Farmakokinetičke interakcije sa oralnim kontraceptivima primećene su za A771726 (videti dole).

Sledeća farmakokinetička i farmakodinamska ispitivanja interakcija su sprovedena za A771726 (glavni aktivni metabolit leflunomida). Budući da se slične interakcije među lekovima ne mogu isključiti za leflunomid u preporučenim dozama, sledeći rezultati ispitivanja i preporuke se moraju razmotriti kod pacijenata na terapiji leflunomidom:

Dejstvo na repaglinid (CYP2C8 supstrat)

Zabeleženo je povećanje prosečne C_{max} i PIK (1,7 odnosno 2,4 puta) za repaglinid, nakon ponovljenih doza A771726, što ukazuje da je A771726 inhibitor CYP2C8 *in vivo*. Zato se preporučuje praćenje pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove koji se metabolišu putem CYP2C8, kao što su repaglinid, paklitaksel, pioglitazon ili rosiglitazon, zbog moguće povećane izloženosti leku.

Dejstvo na kofein (CYP1A2 supstrat)

Ponovljene doze A771726 smanjile su prosečnu C_{max} i PIK kofeina (CYP1A2 supstrat) za 18%, odnosno za 55%, što ukazuje da bi A771726 mogao biti slab induktor CYP1A2 *in vivo*. Zato se lekovi koji se metabolišu uz CYP1A2 (kao što su duloksetin, alosetron, teofilin i tizanidin) moraju oprezno koristiti tokom lečenja leflunomidom, budući da može doći do smanjenja efikasnosti ovih lekova.

Dejstvo na supstrate organskog anjonskog transportera 3 (OAT 3)

Zabeleženo je povećanje prosečne C_{max} i PIK (1,43 odnosno 1,54 puta) za cefahlor, nakon ponovljenih doza A771726, što ukazuje da je A771726 inhibitor OAT3 *in vivo*. Zato se preporučuje oprez kod istovremene primene leflunomida sa supstratima OAT3, kao što su cefahlor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat, zidovudin.

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

Zabeleženo je povećanje prosečne C_{max} i PIK (2,65 odnosno 2,51 puta) za rosuvastatin, nakon ponovljenih doza A771726. Međutim, nije zabeležen očigledan uticaj ovog povećanja izloženosti rosuvastatinu u plazmi na aktivnost HMG-CoA reduktaze. Ako se koriste zajedno, doza rosuvastatina ne sme preći 10 mg jedanput dnevno. Za ostale supstrate BCRP (npr. metotreksat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doksorubicin) i OATP porodice, naročito inhibitore HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotreksat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), istovremena primena se takođe mora sprovoditi uz oprez. Pacijente je potrebno pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma preterane izloženosti lekovima i potrebno je razmotriti smanjenje doze tih lekova.

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

Zabeleženo je povećanje prosečne C_{max} i PIK_{0-24} (1,58 odnosno 1,54 puta) za etinilestradiol i povećanje prosečne C_{max} i PIK_{0-24} (1,33 odnosno 1,41 puta) za levonorgestrel, nakon ponovljenih doza A771726. Iako se ne očekuje negativan uticaj ove interakcije na efikasnost oralnih kontraceptiva, potrebno je razmotriti vrstu terapije oralnim kontraceptivima.

Dejstvo na varfarin (CYP2C9 supstrat)

Ponovljene doze A771726 nisu imale uticaj na farmakokinetiku S-varfarina, što ukazuje da A771726 nije ni inhibitor niti induktor CYP2C9. Ipak, primećeno je smanjenje maksimalne vrednosti internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) za 25% kod istovremene primene A771726 sa varfarinom, u poređenju sa monoterapijom varfarinom. Zato, kod istovremene primene varfarina, preporučuje se pažljivo praćenje i nadzor INR-a.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Smatra se da aktivni metabolit leflunomida, A771726, prouzrokuje ozbiljna oštećenja fetusa ako se uzima u toku trudnoće. Lek Arava je kontraindikovano u trudnoći (videti odeljak Kontraindikacije).

Žene u generativnom dobu moraju da primenjuju pouzdanu kontracepciju za vreme uzimanja, i do dve godine posle uzimanja leka (videti „period čekanja“ u daljem tekstu) ili do 11 dana posle terapije (videti skraćenu „washout“ proceduru u daljem tekstu).

Pacijentkinja treba da bude posavetovana da ako joj kasni menstruacija ili iz bilo kog drugog razloga sumnja da je u drugom stanju, odmah mora da obavesti lekara kako bi se odradili testovi na trudnoću, i ako su pozitivni, lekar i pacijentkinja treba da razgovaraju o rizicima po trudnoću. Moguće je da brzo smanjenje nivoa aktivnog metabolita u krvi primenom procedure eliminacije leka (dalje je opisana u tekstu), nakon prvog kašnjenja menstruacije, može da smanji rizik po fetus od leflunomida.

U maloj prospektivnoj studiji kod žena (n=64) koje su nenamerno ostale u drugom stanju, a koje su uzimale leflunomid ne duže od tri nedelje nakon začeća i kod kojih je usledila procedura eliminacije leka, nije zapažena značajna razlika (p=0,13) u ukupnoj stopi važnih strukturalnih defekata (5,4%) u odnosu na bilo koju od dve poredbene grupe (4,2% kod grupe žena sa istim oboljenjem (n=108) i 4,2% kod zdravih trudnica (n=78)).

Za žene koje primaju terapiju leflunomidom i koje žele da ostanu u drugom stanju, preporučuje se jedna od sledećih procedura kako bi se osiguralo da ne dođe do izloženosti fetusa toksičnim koncentracijama A771726 (ciljne koncentracije ispod 0,02 mg/L):

Period čekanja:

Za nivoe A771726 u plazmi mogu se očekivati vrednosti iznad 0,02 mg/L tokom produženog perioda. Smanjenje koncentracije ispod 0,02 mg/L može se očekivati oko 2 godine nakon prestanka uzimanja leflunomida.

Posle 2 godine perioda čekanja, koncentracija A771726 u plazmi se određuje po prvi put. Nakon toga, koncentracija A771726 u plazmi mora ponovo da se odredi posle intervala od najmanje 14 dana. Ako su obe koncentracije u plazmi ispod 0,02 mg/L ne očekuje se teratogeni rizik.

Za detaljnije podatke u vezi sa testiranjem uzoraka molimo Vas da kontaktirate Nosioca dozvole za stavljanje leka u promet ili njegovog lokalnog zastupnika (videti odeljak 7).

"Washout" procedura:

Posle prestanka lečenja leflunomidom:

- daje se holestiramin u dozi od 8 g, 3 puta dnevno tokom perioda od 11 dana,
- alternativno, daje se 50 g aktivnog uglja u prahu 4 puta dnevno tokom perioda od 11 dana.

Međutim, posle bilo kojeg od "washout" postupaka, potrebno je potvrđivanje pomoću 2 odvojena testa u intervalu od najmanje 14 dana i perioda čekanja od mesec i po dana između prve pojave koncentracije u plazmi ispod 0,02 mg/L i oplodnje.

Ženama u reproduktivnom periodu treba reći da je potreban period čekanja od 2 godine posle prekida lečenja pre nego što ostanu u drugom stanju. Ako se smatra da period čekanja od oko 2 godine, uz upotrebu pouzdane kontracepcije, nije praktičan, savetuje se profilaktička primena "washout" procedure.

I holestiramin i aktivni ugalj u prahu mogu da utiču na resorpciju estrogena i progestogena tako da pouzdana kontracepcija oralnim kontraceptivima nije garantovana tokom "washout" procedure holestiraminom ili aktivnim ugljem u prahu. Preporučuje se korišćenje alternativnih kontraceptivnih metoda.

Dojenje

Studije na životinjama pokazuju da leflunomid ili njegovi metaboliti prelaze u majčino mleko. Zbog toga žene koje doje ne smeju da uzimaju leflunomid.

Plodnost

Rezultati ispitivanja plodnosti na životinjama su pokazali da lek nema uticaja na mušku i žensku plodnost, ali su u ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza zabeležena neželjena dejstva na muške reproduktivne organe (videti odeljak 5.3 Sažetka karakteristika leka).

Uticao leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

U slučaju pojave neželjenih dejstava kao što su vrtoglavica, sposobnost pacijenta da se koncentriše i da reaguje adekvatno može da bude ugrožena. U takvim slučajevima pacijenti ne treba da voze automobile niti da upravljaju mašinama.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva na leflunomid su: blago povećanje krvnog pritiska, leukopenija, parestezija, glavobolja, vrtoglavica, dijareja, nauzeja, povraćanje, poremećaji na nivou oralne sluzokože (npr. aftozni stomatitis, ulceracije u ustima), bol u abdomenu, povećano opadanje kose, ekcemi, osip (uključujući i makulo-papularni osip), svrab, suva koža, tenosinovitis, povećan nivo CPK, anoreksija, gubitak težine (obično neznan), astenija, blage alergijske reakcije i porast parametara funkcije jetre (transaminaza (posebno ALT), sa manjom učestalošću gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina)).

Klasifikacija očekivanih učestalosti neželjenih dejstava:

Veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1,000$) veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su svrstana po opadajućoj ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Retka: teške infekcije, uključujući i sepsu koja može da bude fatalna.

Slično drugim lekovima sa imunosupresivnim potencijalom, leflunomid može da poveća osetljivost prema infekcijama, uključujući i oportunističke infekcije (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Na taj način, ukupna učestalost infekcija može da se poveća (posebno rinitis, bronhitis i pneumonija).

Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)

Rizik od maligniteta, posebno od limfoproliferativnih poremećaja, je povećan kod upotrebe nekih imunosupresiva.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Česta: leukopenija (leukociti > 2 G/L)

Povremena: anemija, blaga trombocitopenija (trombociti < 100 G/L)

Retka: pancitopenija (verovatno uzrokovana antiproliferativnim mehanizmom), leukopenija (leukociti < 2 G/L) eozinofilija,

Veoma retka: agranulocitoza

Nedavna, istovremena ili konsektivna upotreba potencijalno mijelotoksičnih agenasa može da bude dovedena u vezu sa većim rizikom od hematoloških dejstava.

Poremećaji imunskog sistema

Česta: blage alergijske reakcije

Veoma retka: teške anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, vaskulitis, uključujući kutani nekrotišući vaskulitis

Poremećaji metabolizma i ishrane

Česta: povišen nivo CPK

Povremena: hipokalijemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija

Retka: povišen nivo LDH

Nepoznata: hipourikemija

Psihijatrijski poremećaji

Povremena: anksioznost

Poremećaji nervnog sistema

Česta: parestezije, glavobolja, vrtoglavica, periferna neuropatija

Kardiološki poremećaji

Česta: blago uvećanje krvnog pritiska

Retka: ozbiljno povećanje krvnog pritiska

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Retka: intersticijalno oboljenje pluća (uključujući i intersticijalni pneumonitis), koje može biti i fatalno

Nepoznata: plućna hipertenzija.

Gastrointestinalni poremećaji

Česta: kolitis uključujući mikroskopski kolitis kao što je limfocitni kolitis, kolageni kolitis, dijareja, mučnina, povraćanje, poremećaj oralne sluzokože (npr. aftozni stomatitis, ulceri u ustima), bol u abdomenu

Povremena: poremećaji ukusa

Veoma retka: pankreatitis.

Hepatobilijarni poremećaji

Česta: povišeni parametri jetre (transaminaze (posebno ALT), manje često gama-GT, alkalna fosfataza, bilirubin)

Retka: hepatitis, žutica/holestaza

Veoma retka: ozbiljna oštećenja jetre kao što su insuficijencija jetre i akutna nekroza jetre koja može da bude fatalna

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Česta: povećan gubitak kose, ekcem, osip (uključujući makopapularni osip), svrab, suva koža

Povremena: urtikarija

Veoma retka: toksična epidermalna nekroliza, *Stevens – Johnson-ov* sindrom, eritema multiforme

Nepoznata: kutani lupus eritematozus, pustularna psorijaza ili pogoršanje već postojeće psorijaze, teški osip kože sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS*)

Poremećaji mišićno-skeletnog sistema i vezivnog tkiva

Česta: tenosinovitis

Povremena: ruptura tetiva

Renalni i urinarni poremećaji

Nepoznata: bubrežna insuficijencija

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Nepoznata: marginalno (reverzibilno) smanjenje koncentracije sperme, ukupnog broja spermatozoida i rapidna progresivna pokretljivost

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Česta: anoreksija, gubitak na težini (obično beznačajan), astenija

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Simptomi

Postoje izveštaji o hroničnom predoziranju kod pacijenata koji su uzimali leflunomid svakog dana, u dozi do 5 puta većoj od preporučene dnevne doze, i izveštaji o akutnom predoziranju kod odraslih i dece. Nije bilo prijavljenih neželjenih dejstava kod većine zabeleženih slučajeva predoziranja. Neželjena dejstva koja su u skladu sa bezbednosnim profilom za leflunomid bila su: bol u abdomenu, mučnina, dijareja, uvećani nivoi enzima jetre, anemija, leukopenija, pruritus i osip.

Terapija predoziranja

U slučaju predoziranja ili toksičnosti, preporučuju seolestiramin ili aktivni ugalj za ubrzanje eliminacije. Holestiramin koji je primenjivan oralno u dozi od 8 g tri puta dnevno tokom 24 sata, trojici zdravih dobrovoljaca smanjio je nivo A771726 u plazmi za oko 40% u roku od 24 sata i za 49% do 65% u roku od 48 sati.

Davanje aktivnog uglja (suspendovani prašak) oralno ili putem nazogastrične sonde (50 g svakih 6 sati tokom 24 sata) smanjio je koncentracije aktivnog metabolita A771726 u plazmi za 37% tokom 24 sata i za 48% tokom 48 sati.

“Washout” procedure se mogu ponoviti ako je to klinički neophodno.

Studije i sa hemodijalizom i sa CAPD (hroničnom ambulantnom peritonealnom dijalizom) pokazuju da se A771726, primarni metabolit leflunomida, ne može ukloniti dijalizom.

Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

laktoza, monohidrat;
skrob, kukuruzni;
povidon K 25;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat
krospovidon.

Film tablete:

Hipromeloza 2910 5mPa.s;
makrogol 8000;
titan-dioksid (E171);
gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)
talk

Inkompatibilnost

Nema podataka.

Rok upotrebe

3 godine.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u dobro zatvorenoj bočici.

Priroda i sadržaj pakovanja

Plastična bočica od polietilena visoke gustine (HDPE) zapremine 100 mL, sa zatvaračem sa navojem od polietilena visoke gustine i integrisanim desikantom (natrijum-aluminijum-silikat).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna plastična bočica sa 30 film tableta i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.