

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Leflunomide Teva 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje leflunomidum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 97,25 mg monohydrátu laktosy a 3,125 mg bezvodé laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá kulatá potahovaná tableta, s vyrytým „10“ na jedné straně a „L“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Leflunomid je indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou jako tzv. „chorobu-modifikující“ antirevmatikum (DMARD = disease-modifying antirheumatic drug).

Předchozí nebo současná léčba hepatotoxickými nebo hematotoxickými DMARD (např. metotrexátem) může vést ke zvýšenému riziku výskytu vážných nežádoucích účinků; zahájení léčby leflunomidem je tedy nutno pečlivě zvážit s tímto aspektem poměru očekávaného přínosu a možných rizik.

Navíc převedení z leflunomidu na jiné DMARD bez následné tzv. eliminační (*washout*) kúry (viz bod 4.4) může také zvýšit riziko vážných nežádoucích účinků dokonce i za dlouhou dobu po převedení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena i sledována specialistou se zkušenostmi v léčbě revmatoidní artritidy.

Alanin aminotransferáza (ALT) nebo sérová glutamopyruvát transferáza (SGPT) a úplné vyšetření krevního obrazu včetně stanovení diferenciálního počtu leukocytů a krevních destiček je nutno kontrolovat současně a se stejnou četností:

- před zahájením léčby leflunomidem
- každé 2 týdny během prvních 6 měsíců léčby a
- potom každý 8. týden (viz bod 4.4)

Dávkování

- U revmatoidní artritidy: léčba leflunomidem se obvykle zahajuje úvodní dávkou 100 mg jedenkrát denně po dobu tří dnů. Vynechání úvodní dávky může snížit riziko nežádoucích účinků (viz bod 5.1)
Doporučená udržovací dávka leflunomidu je 10 až 20 mg jedenkrát denně podle závažnosti (aktivity) onemocnění.

Terapeutický efekt obvykle nastává po 4 až 6 týdnech a může se dále zlepšovat až 4 až 6 měsíců.

U pacientů s mírnou renální insuficiencí není úprava dávky doporučena.

U pacientů ve věku nad 65 let není žádná úprava dávky nutná.

Pediatrická populace

U pacientů mladších 18 let se Leflunomid Teva nedoporučuje, protože účinnost a bezpečnost u pacientů s juvenilní revmatoidní artritidou (JRA) dosud nebyla stanovena (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Leflunomide Teva tablety se polykají celé s dostatečným množstvím tekutiny. Užívání leflunomidu s jídlem neovlivňuje míru jeho vstřebávání.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku (zejména u pacientů se Stevens-Johnsonovým syndromem, toxickou epidermální nekrolýzou a multifornním erytémem v anamnéze) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s poruchou jaterních funkcí.
- Pacienti v těžkém stavu imunodeficience, např. AIDS.
- Pacienti s významně poškozenou funkcí kostní dřeně nebo výraznou anémií, leukopenií, neutropenií či trombocytopenií vzniklými z jiných příčin než v důsledku revmatoidní nebo psoriatické artritidy.
- Pacienti s těžkou infekcí (viz bod 4.4).
- Pacienti se středně těžkou až těžkou renální insuficiencí z důvodů nedostatečných klinických zkušeností u této skupiny pacientů.
- Pacienti s těžkou hypoproteinémií, např. u nefrotického syndromu.
- Těhotné ženy, nebo ženy ve fertilním věku, které neužívají spolehlivou antikoncepci po dobu léčby leflunomidem a po jejím ukončení až do doby poklesu plazmatické koncentrace aktivního metabolitu pod 0,02 mg/l (viz také bod 4.6). Před zahájením léčby leflunomidem musí být těhotenství vyloučeno.
- Kojení ženy (viz také bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Současné podávání hepatotoxických nebo hematotoxických DMARD (např. metotrexátu) se nedoporučuje.

Aktivní metabolit leflunomidu A771726 má dlouhý poločas, obvykle 1 až 4 týdny. Závažné nežádoucí účinky (např. hepatotoxicita, hematotoxicita nebo alergické reakce, viz níže) se mohou projevit i po ukončení léčby leflunomidem. V případech výskytu těchto toxických reakcí, nebo pokud je třeba z jiných důvodů A771726 rychle odstranit z těla, je nutné podstoupit eliminační kúru. Eliminační kúra může být podle klinické potřeby opakována.

Postup eliminační kúry a další doporučené postupy pro případ plánovaného nebo nechtěného těhotenství viz bod 4.6.

Jaterní reakce

Vzácně byly hlášeny během léčby leflunomidem případy těžkého poškození jater, včetně případů s fatálním zakončením. Většina případů se objevila během prvních 6 měsíců léčby. Obvykle se vyskytovala současná léčba jinými hepatotoxickými léky. Považuje se za nezbytné, že jsou přísně dodržována monitorovací doporučení.

Před zahájením léčby leflunomidem je nutno kontrolovat ALT (SGPT) enzymy ve stejných intervalech jako úplné vyšetření krevního obrazu (každé 2 týdny) během prvních šesti měsíců léčby a dále pak každých 8 týdnů.

Při zvýšení ALT (SGPT) na hodnoty mezi 2-3násobkem horní hranice normy, je možné zvažovat snížení dávky z 20 mg na 10 mg a monitorování musí být prováděno v týdenních intervalech. Pokud zvýšení ALT (SGPT) na více než dvojnásobek horní hranice normy přetrvává nebo pokud dojde ke zvýšení ALT na více než trojnásobek horní hranice normy, podávání leflunomidu musí být ukončeno a zahájena eliminační kúra. Doporučuje se, aby se v monitorování jaterních enzymů pokračovalo i po ukončení léčby leflunomidem, dokud hladiny jaterních enzymů neklesnou na normální hodnoty.

Při léčbě leflunomidem je doporučeno vyvarovat se konzumace alkoholu, který může mít aditivní hepatotoxický účinek.

U pacientů s hypoproteinémií lze očekávat zvýšené plazmatické hladiny aktivního metabolitu leflunomidu A771726, protože tento metabolit A771726 se vysoce váže na bílkoviny a je v játrech metabolizován a vylučován žlučí. Leflunomide Teva je kontraindikován u pacientů s těžkou hypoproteinémií nebo poškozením jaterních funkcí (viz bod 4.3).

Hematologické reakce

Před začátkem léčby leflunomidem, dále každé 2 týdny během prvních 6 měsíců léčby a potom každý 8. týden je nutno provést společně s ALT úplné vyšetření krevního obrazu, včetně stanovení diferenciálního počtu leukocytů a krevních destiček.

U pacientů s anémií, leukopenií a/nebo trombocytopenií a u pacientů s porušenou funkcí kostní dřeně stejně jako u pacientů s rizikem útlumu kostní dřeně existuje zvýšené riziko vzniku hematologických poruch. V případě výskytu takových nežádoucích účinků je vhodné zvážit provedení eliminační kúry (viz níže), aby se snížila plazmatická koncentrace A771726.

Vyskytne-li se vážná hematologická reakce, např. pancytopenie, podávání přípravku Leflunomide Teva a případně další myelosupresivní léčby musí být přerušeno a je třeba zahájit eliminační kúru leflunomidu.

Kombinace s jinou léčbou

Podávání leflunomidu s antimalariky užívanými u revmatických chorob (např. chlorochin a hydroxychlorochin), intramuskulárně nebo perorálně podávaným zlatem, D-penicilaminem, azathioprinem a jinými imunosupresivy včetně inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru alfa dosud nebylo adekvátně prozkoumáno v randomizovaných klinických studiích (s výjimkou metotrexátu, viz bod 4.5). Nejsou proto známa rizika spojená s kombinovanou, zejména dlouhodobou, léčbou. Kombinace s jinými DMARD (např. metotrexátem) se nedoporučuje, protože taková léčba může vést k aditivní nebo dokonce synergické toxicitě (např. hepato nebo hematotoxicitě).

Doporučuje se věnovat zvýšenou pozornost v těch případech, kdy je leflunomid podáván společně s léky jinými než NSAID, které jsou metabolizovány pomocí CYP2C9, jako je fenytoin, warfarin, fenpropion a tolbutamid.

Převádění na jinou léčbu

V důsledku dlouhodobého přetrvávání leflunomidu v těle může změna na jiné DMARD (např. metotrexát) bez provedení eliminační kúry (viz níže) navýšit aditivní riziko, a tím zvýšit možnost vzniku nežádoucích účinků, dokonce i dlouhou dobu po převedení (tj. kinetická interakce, orgánová toxicita).

Podobně předcházející léčba hepatotoxickými nebo hematotoxickými přípravky (např. metotrexátem) může vést ke zvýšení vzniku nežádoucích účinků; proto musí být zahájení léčby vždy zváženo s ohledem na poměr očekávaného přínosu a možných rizik a v počáteční fázi po převedení se doporučuje důsledné monitorování.

Kožní reakce

Při výskytu ulcerózní stomatitidy se musí podávání leflunomidu ukončit.

U pacientů léčených leflunomidem byly případy Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy hlášeny jen velmi vzácně. Jakmile jsou pozorovány reakce na kůži a/nebo sliznicích, které vedou k podezření na tyto závažné nežádoucí účinky, je nutno podávání leflunomidu a případně veškeré další léčby, která by mohla tyto reakce vyvolat, okamžitě ukončit a zahájit eliminační kúru leflunomidu. V takových případech je nutné, aby vyloučení bylo úplné. Opětovné zahájení léčby leflunomidem je v těchto případech kontraindikováno (viz bod 4.3).

Po použití leflunomidu byla hlášena pustulózní psoriáza a zhoršení psoriázy. Je možné zvážit ukončení léčby s ohledem na pacientovo onemocnění a anamnézu.

Infekční onemocnění

Je známo, že léčivé přípravky s imunosupresivními vlastnostmi - stejně jako leflunomid - mohou způsobit vyšší vnímavost pacientů k infekcím, včetně oportunních infekcí. Infekce mohou mít těžší průběh a mohou proto vyžadovat včasnou a důraznou léčbu. V případě rozvinutí těžké nevladatelné infekce může být nezbytné léčbu leflunomidem přerušit a provést eliminační kúru, jak je popsáno dále.

U pacientů, kteří dostávali leflunomid spolu s jinými imunosupresivy, se vzácně vyskytly případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Je třeba vzít v úvahu riziko vzniku tuberkulózy. U pacientů s dalšími rizikovými faktory pro onemocnění tuberkulózou by se mělo zvážit provedení tuberkulinového testu.

Respirační reakce

Během léčby leflunomidem bylo zaznamenáno intersticiální plicní onemocnění (viz bod 4.8). Riziko výskytu je zvýšené u pacientů s intersticiálním plicním onemocněním v anamnéze. Intersticiální plicní onemocnění je potenciálně smrtelné onemocnění, které může vzniknout náhle během léčby. Plicní příznaky jako kašel a dušnost mohou být důvodem pro přerušení léčby a případnému dalšímu odpovídajícímu vyšetření.

Periferní neuropatie

U pacientů léčených přípravkem Leflunomide Teva byly hlášeny případy periferní neuropatie. U většiny pacientů se stav po přerušení léčby přípravkem Leflunomide Teva zlepšil. Přesto byla v konečném výsledku značná variabilita, tj. u některých pacientů neuropatie odezněla, u některých však příznaky přetrvávaly. Riziko periferní neuropatie se také může zvýšit, pokud je pacient starší 60 let, pokud má souběžně jinou neurotoxickou léčbu anebo pokud má diabetes. Jestliže se u pacienta užívajícího přípravek Leflunomide Teva objeví periferní neuropatie, je zapotřebí zvážit ukončení léčby přípravkem Repso a zahájení eliminační kúry (viz bod 4.4).

Krevní tlak

Před zahájením léčby leflunomidem a dále pravidelně v jejím průběhu je nutno kontrolovat krevní tlak.

Rozmnožování (doporučení pro muže)

Pacienti mužského pohlaví by si měli být vědomi možné fetální toxicity přenášené muži. Během léčby leflunomidem by měla být zajištěna spolehlivá antikoncepce.

O riziku možné fetální toxicity přenášené jedinci mužského pohlaví nejsou dostupné žádné konkrétní informace. Testy na zvířatech, které by zjistily toto specifické riziko, nebyly provedeny. Aby se minimalizovalo jakékoliv možné riziko, doporučuje se mužům, kteří plánují otcovství, nejprve podávání leflunomidu přerušit a užívat buď 8 g cholestyraminu třikrát denně po dobu 11 dní nebo 50 g práškového aktivního uhlí čtyřikrát denně po dobu 11 dní.

Potom je třeba v obou případech nejprve stanovit koncentraci A771726 v plazmě a plazmatická koncentrace A771726 musí být znovu stanovena v intervalu nejméně 14 dní. Jsou-li obě naměřené koncentrace pod hodnotou 0,02 mg/l, je riziko fetální toxicity po následném vyčkávacím období dalších 3 měsíců velmi nízké.

Eliminační kúra

Podává se cholestyramin 8 g třikrát denně. Alternativně je možné podat 50 g aktivního uhlí v prášku čtyřikrát denně. Délka kompletní eliminační kúry je obvykle 11 dní. Délka může být upravena v závislosti na klinickém vyšetření a laboratorních hodnotách.

Laktosa

Přípravek Leflunomide Teva obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorbci by neměli tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Více nežádoucích účinků může vzniknout v případě nedávno nebo současně užívaných hepatotoxických či hematotoxických léků, nebo následuje-li po léčbě leflunomidem podávání těchto léků bez provedení eliminační kúry (viz také bod 4.4 doporučení týkající se kombinace s jinou léčbou). Proto se doporučuje důsledné monitorování jaterních enzymů a hematologických parametrů v úvodní fázi po převedení.

V malé studii (n=30), kde byl leflunomid (10-20 mg denně) podáván spolu s methotrexátem (10-25 mg týdně), bylo pozorováno 2-3násobné zvýšení jaterních enzymů u 5 ze 30 pacientů. Všechna zvýšení se normalizovala, ve dvou případech bez přerušení podávání obou léků a ve 3 případech po vysazení leflunomidu. Více než trojnásobné zvýšení bylo pozorováno u dalších 5 pacientů. Všechna tato zvýšení se rovněž normalizovala, ve dvou případech bez přerušení podávání obou léků a ve 3 případech po vysazení leflunomidu.

U pacientů s revmatoidní artritidou nebyla mezi leflunomidem (10-20 mg denně) a methotrexátem (10-25 mg týdně) prokázána žádná farmakokinetická interakce.

U pacientů, kteří užívají leflunomid, se doporučuje nepoužívat současně cholestyramin nebo aktivní uhlí, protože by to vyvolalo rychlý a významný pokles plazmatické koncentrace A771726 (aktivního metabolitu leflunomidu; viz také bod 5). Předpokládá se, že je to způsobeno gastrointestinální dialýzou a/nebo přerušáním enterohepatální recyklace.

Užívá-li již pacient nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs) a/nebo kortikosteroidy, je možno v jejich podávání po zahájení léčby leflunomidem pokračovat.

Enzymy, které se podílejí na metabolismu leflunomidu a jeho metabolitů, nejsou přesně známy. *In vivo* studie interakce s cimetidinem (nespecifický inhibitor cytochromu P450) neprokázaly žádnou signifikantní interakci. Po současném podání jedné dávky leflunomidu pacientům, kteří dostávali opakované dávky rifampicinu (nespecifický induktor cytochromu P450), se nejvyšší hladiny A771726 zvýšily přibližně o 40 %, zatímco AUC se signifikantně nezměnila. Mechanismus tohoto účinku je však nejasný.

Studie *in vitro* ukazují, že A771726 inhibuje aktivitu cytochromu P4502C9 (CYP2C9). V klinických studiích nebyly pozorovány žádné problémy s bezpečností při současném podávání leflunomidu spolu s NSAID metabolizovaných pomocí CYP2C9. Opatrnosti se však doporučuje v případech, kdy je leflunomid podáván současně s léky jinými než NSAID, které jsou metabolizovány CYP2C9, např. fenytoinem, warfarinem, fenprokumonem a tolbutamidem.

Ve studii, kde byl leflunomid podáván současně s trifazickými perorálními kontraceptivy obsahujícími 30 µg ethinylestradiolu zdravým dobrovolnicím, nebyla kontracepční aktivita tablet snížena a farmakokinetika A771726 byla v předpokládaném rozmezí.

Očkování

O účinnosti a bezpečnosti očkování při léčbě leflunomidem nejsou dostupné žádné klinické údaje. Očkování živými atenuovanými vakcínami však není doporučeno. Je-li po ukončení léčby přípravkem Leflunomide Teva zvažováno podání živé vakcíny, je nutno mít na paměti dlouhý poločas leflunomidu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Aktivní metabolit leflunomidu, A771726, podávaný v průběhu těhotenství je podezřelý, že působí závažné vrozené vady. Leflunomide Teva je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy, které mohou otěhotnět, musí užívat účinnou antikoncepci během a do 2 let po léčbě (viz níže „vyčkávací období“), nebo do 11 dnů po léčbě (viz níže zkrácenou „eliminační kúru“).

Pacientka má být informována o nutnosti neprodleně navštívit lékaře k provedení těhotenského testu v případě, že dojde k opoždění začátku menstruačního cyklu nebo pokud existují jiné známky svědčící pro těhotenství a je-li vyšetření pozitivní, lékař musí informovat pacientku o rizicích takového těhotenství. Zahájením dále popsané kúry eliminace léku, kterou se dosáhne rychlého snížení koncentrace aktivního metabolitu v krvi, je možné při prvním opoždění začátku menstruačního cyklu riziko poškození plodu leflunomidem snížit.

V malé prospektivní studii u žen (n=64), které nechtěně otěhotněly během léčby leflunomidem a neužívaly jej déle než tři týdny po početí a které následně prodělaly proceduru eliminace leflunomidu, nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly (p=0,13) v celkové četnosti výskytu závažných strukturálních defektů (5,4 %) v porovnání s kteroukoliv ze srovnávacích skupin (4,2 % ve skupině se stejným onemocněním [n=108] a 4,2 % u zdravých těhotných žen [n=78]).

Ženám léčeným leflunomidem, které si přejí otěhotnět, se doporučuje provést jedno z následujících opatření, aby byla jistota, že plod nebude vystaven toxickým koncentracím metabolitu A771726 (cílová koncentrace je pod 0,02 mg/l):

Vyčkávací období

Je možné předpokládat, že plazmatické koncentrace A771726 budou přetrvávat nad hladinou 0,02 mg/l po delší dobu. Snížení koncentrace pod 0,02 mg/l lze očekávat až po 2 letech od ukončení léčby leflunomidem.

První měření plazmatické koncentrace A771726 se provede po 2 letech vyčkávacího období. Potom musí být plazmatická koncentrace A771726 stanovena znovu po alespoň 14denním intervalu. Jsou-li obě hodnoty koncentrací pod 0,02 mg/l, neočekává se žádné riziko teratogenity.

V případě potřeby dalších informací o vyšetřování vzorků, prosím, kontaktujte držitele rozhodnutí o registraci nebo jeho místní zastoupení (viz bod 7).

Eliminační kúra

Po ukončení léčby leflunomidem:

- se podává cholestyramin 8 g třikrát denně po dobu 11 dní,
- alternativně se podává 50 g aktivního uhlí v prášku čtyřikrát denně po dobu 11 dní.

Po provedení jedné z těchto kúr je však rovněž nutná verifikace výsledku provedením dvou vyšetření s odstupem nejméně 14 dní a po prvním vyšetření s hodnotou plazmatické koncentrace pod 0,02 mg/l je do fertilizace nezbytné ještě jeden a půl měsíce vyčkat.

Ženy ve fertilním věku by měly být informovány, že budou-li chít otěhotnět, budou muset po ukončení léčby leflunomidem do oplodnění vyčkat po dobu 2 let. Jestliže se jeví přibližně dvouleté vyčkávací období s nutností používání spolehlivé antikoncepce jako nepraktické, může být doporučeno provedení eliminační kúry.

Jak cholestyramin, tak i aktivní uhlí může ovlivňovat absorpci estrogenů a progestogenů do té míry, že v průběhu eliminační kúry cholestyraminem nebo aktivním uhlím nelze zaručit spolehlivý účinek perorální antikoncepce. Je proto vhodné zvolit použití jiné antikoncepční metody.

Kojení

Studie na zvířatech ukazují, že leflunomid nebo jeho metabolity přecházejí do mateřského mléka. Kojící ženy proto nesmí leflunomid užívat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V případě výskytu nežádoucích účinků, jako jsou závratě, může být narušena schopnost pacienta soustředit se a rychle reagovat. V takových případech by pacient neměl řídit vozidla ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky leflunomidu jsou: mírné zvýšení tlaku krve, leukopenie, parestézie, bolest hlavy, závrať, průjem, nevolnost, zvracení, onemocnění ústní sliznice (např. aftózní stomatitis, ulcerace v ústech), bolest břicha, zvýšená ztráta vlasů, ekzém, vyrážka (včetně makulopapulózní vyrážky), svědění, suchá kůže, tenosynovitis, zvýšená CPK, anorexie, úbytek váhy (obvykle nevýrazný), asténie, mírné alergické reakce a zvýšení jaterních parametrů (transaminázy (hlavně ALT), méně často gama-GT, alkalická fosfatáza, bilirubin)).

Klasifikace očekávané frekvence výskytu:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Vzácné: závažné infekce, včetně sepse, která může být fatální.

Tak jako jiná léčiva s imunosupresivním potenciálem, i leflunomid může zvýšit náchylnost na infekce, včetně oportunní infekce (viz též bod 4.4). Celkový výskyt infekcí tedy může vzrůst (zvláště u rinitidy, bronchitidy a pneumonie).

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Užíváním některých imunosupresivních přípravků se zvyšuje riziko malignity, zvláště lymfoproliferativních poruch.

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: leukopenie (leukocyty > 2 g/l)
Méně časté: anemie, mírná trombocytopenie (destičky < 100 g/l)
Vzácné: pancytopenie (pravděpodobně antiproliferativním mechanismem), leukopenie (leukocyty < 2 g/l), eozinofilie
Velmi vzácné: agranulocytóza

Recentní, současné nebo následné užívání přípravků s myelotoxickým účinkem může být spojeno s vyšším rizikem hematologických účinků.

Poruchy imunitního systému

Časté: mírné alergické reakce
Velmi vzácné: různé anafylaktické/ anafylaktoidní reakce, vaskulitida, včetně kožní nekrotizující vaskulitidy.

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: zvýšení CPK
Méně časté: hypokalémie, hyperlipidémie, hypofosfatémie
Vzácné: zvýšení LDH
Není známo: hypourikémie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: úzkost

Poruchy nervového systému

Časté: parestzie, bolesti hlavy, závratě, periferní neuropatie

Srdeční poruchy

Časté: mírné zvýšení krevního tlaku
Vzácné: výrazné zvýšení krevního tlaku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: intersticiální plicní onemocnění (včetně intersticiální pneumonitidy), které může být fatální

Gastrointestinální poruchy

Časté:	průjem, nausea, zvracení, orální slizniční poruchy (např.: aftózní stomatitida, ústní ulcerace), bolesti břicha
Méně časté:	nechutenství
Velmi vzácné:	pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Časté:	zvýšení jaterních parametrů (transaminázy, /speciálně ALT/, méně často gamma-GT a alkalické fosfatázy, bilirubinu)
Vzácné:	hepatitida, žloutenka/cholestáza
Velmi vzácné:	vážná jaterní onemocnění jako selhání jater a akutní hepatální nekróza, které mohou být fatální.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté:	zvýšená ztráta vlasů, ekzémy, vyrážka (včetně makulopapulózní vyrážky), pruritus, suchá kůže
Méně časté:	kopřivka
Velmi vzácné:	toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multifonní erytém
Není známo:	kožní lupus erythematoses, pustulózní psoriáza nebo zhoršení psoriázy

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Časté:	tendosynovitida
Méně časté:	ruptura šlachy

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo:	selhání ledvin
-------------	----------------

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Není známo:	nevýznamné (reverzibilní) snížení koncentrace spermií, celkového počtu spermií a rychlé progresivní motility
-------------	--

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté:	anorexie, snížení váhy (obvykle nevýrazné), asténie
--------	---

4.9 Předávkování

Symptomy

Byly hlášeny případy chronického předávkování u pacientů užívajících Leflunomide Teva v denních dávkách pětinašobně vyšších než je doporučená denní dávka a případy akutního předávkování u dospělých a dětí. Ve většině případů hlášených předávkování nebyly uvedeny žádné nežádoucí účinky. Nežádoucími účinky, které byly v souladu s bezpečnostním profilem leflunomidu byly: bolest břicha, nevolnost, průjem, zvýšené jaterní enzymy, anémie, leukopénie, svědění a kožní vyrážka.

Léčba

V případě předávkování nebo toxicity je doporučeno podávat cholestyramin nebo aktivní uhlí za účelem urychlení eliminace. U tří zdravých dobrovolníků vedlo perorální podávání cholestyraminu v dávce 8 g třikrát denně po dobu 24 hodin ke snížení plazmatické koncentrace A771726 přibližně o 40 % za 24 hodin a 49-65 % za 48 hodin.

Podáváním aktivního uhlí (v suspenzi připravené z prášku) perorálně nebo nasogastrickou sondou (50 g po 6 hodinách po dobu 24 hodin) se dosáhlo snížení plazmatické koncentrace aktivního metabolitu A771726 o 37 % za 24 hodin a 48 % za 48 hodin.

Je-li z klinického hlediska zapotřebí, může se eliminační kúra opakovat.

Studie sledující jak hemodialýzu, tak CAPD (kontinuální peritoneální dialýzu) naznačují, že primární metabolit leflunomidu A771726 nelze odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA13

Farmakologie u člověka

Leflunomid je chorobu modifikující antirevmatikum s antiproliferativními vlastnostmi.

Farmakologie u zvířat

Leflunomid je účinný u zvířecích modelů artritidy a jiných autoimunních chorob a u transplantací, zvláště je-li podáván v průběhu senzibilizační fáze. Leflunomid má imunomodulační / imunosupresivní vlastnosti, působí jako antiproliferativní agens a vyznačuje se protizánětlivými vlastnostmi. U zvířecích modelů autoimunních chorob má leflunomid nejlepší protektivní účinek, je-li podáván v časně fázi progresu choroby.

In vivo je rychle a téměř zcela metabolizován na A771726, který je aktivní *in vitro* a předpokládá se, že je zodpovědný za léčebný účinek.

Mechanismus účinku

Aktivní metabolit leflunomidu A771726 inhibuje u člověka enzym dihydroorotát dehydrogenázu (DHODH) a vykazuje antiproliferativní aktivitu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Rheumatoidní artritida

Účinnost přípravku Leflunomide Teva v léčbě rheumatoidní artritidy byla sledována ve 4 kontrolovaných studiích (jedné ve fázi II a třech ve fázi III). Ve studii fáze II (č. YU203) bylo randomizováno 402 subjektů s aktivní rheumatoidní artritidou k placebu (n=102), leflunomidu 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) nebo 25 mg/den (n=104). Trvání léčby bylo 6 měsíců.

Všichni pacienti léčení leflunomidem ve studiích fáze III užívali nejprve úvodní dávku 100 mg po dobu 3 dnů.

Studie MN301 randomizovala 358 subjektů s aktivní rheumatoidní artritidou k leflunomidu 20 mg/den (n=133), sulfasalazinu 2 g/den (n=133), nebo placebu (n=92). Délka trvání léčby byla 6 měsíců.

Studie MN303 byla připravena jako volitelné šestiměsíční zaslepené pokračování studie MN301 bez placebové větve, což poskytlo výsledky srovnání dvanáctiměsíčního podávání leflunomidu a sulfasalazinu.

Studie MN302 randomizovala 999 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu v dávce 20 mg/den (n=501) nebo k methotrexátu v dávce 7,5 mg/týden se zvýšením na 15 mg/týden (n=498). Suplementace folátu byla volitelná a využita byla pouze u 10 % pacientů. Doba léčby byla 12 měsíců.

Studie US301 randomizovala 482 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu 20 mg/den (n=182), methotrexátu 7,5 mg/týden se zvýšením na 15 mg/týden (n=182), nebo k placebu (n=118). Všichni pacienti dostávali rovněž folát v dávce 1 mg dvakrát denně. Doba léčby byla 12 měsíců.

Leflunomid v denních dávkách alespoň 10 mg (10-25 mg ve studii YU203, 20 mg ve studiích MN301 a US301) byl statisticky významně lepší než placebo při potlačení známek a příznaků revmatoidní artritidy ve všech 3 placebem kontrolovaných studiích. Četnost klinické odpovědi dle ACR (*American College of Rheumatology*) klasifikace byla ve studii YU203 27,7 % u placeba, 31,9 % u dávky 5 mg, 50,5 % u 10 mg a 54,5 % u 25 mg leflunomidu denně. Ve studiích fáze III byla četnost klinické odpovědi dle ACR u leflunomidu 20 mg/den versus placebo 54,6 % versus 28,6 % (studie MN301) a 49,4 % versus 26,3 % (studie US301). Po 12 měsících aktivní léčby, byla četnost klinické odpovědi dle ACR u pacientů léčených leflunomidem 52,3 % (studie MN301/303), 50,5 % (studie MN302) a 49,4 % (studie US301) ve srovnání s 53,8 % (studie MN301/303) u pacientů léčených sulfasalazinem, s 64,8 % (studie MN302) a 43,9 % (studie US301) u pacientů léčených methotrexátem. Ve studii MN302 byl leflunomid signifikantně méně účinný než methotrexát. Ve studii US301 však nebyl pozorován žádný signifikantní rozdíl mezi leflunomidem a methotrexátem u primárních ukazatelů účinnosti. Žádný rozdíl nebyl pozorován rovněž mezi leflunomidem a sulfasalazinem (studie MN301). Účinek léčby leflunomidem byl evidentní po 1 měsíci léčby, stabilizován do 3 – 6 měsíců a přetrvával po celou dobu léčby.

Randomizovaná, dvojité slepá, non- inferioritní srovnávací studie porovnávala relativní účinnost dvou odlišných denních udržovacích dávek leflunomidu 10 mg a 20 mg. Z výsledků lze vyvodit, že účinnost byla lepší u udržovací dávky 20 mg, na druhé straně denní udržovací dávka 10 mg má lepší bezpečnostní profil.

Pediatrická populace

Leflunomid byl studován v jednoduché multicentrické, randomizované, dvojité slepé, aktivně kontrolované studii na 94 pacientech (47 v každé větvi) s juvenilní revmatoidní artritidou s polyartikulárním průběhem. Pacienti byli ve věku 3-17 let s aktivním polyartikulárním průběhem JRA bez ohledu na počáteční typ, kteří nebyli dříve léčeni metotrexátem nebo leflunomidem. V této studii byly počáteční a udržovací dávky určeny podle 3 hmotnostních kategorií: < 20 kg, 20-40 kg a > 40 kg. Po 16-ti týdnech léčby byl rozdíl v léčebné odpovědi na JRA statisticky významný ve prospěch metotrexátu. Definice zlepšení (DOI) ≥ 30 % ($p=0,02$). Podle dotazovaných se tato léčebná odpověď udržela po 48 týdnů. (viz bod 4.2).

Charakter nežádoucích účinků leflunomidu a metotrexátu se zdál být stejný, ale dávka použitá u pacientů s nižší tělesnou hmotností měla za následek relativně nižší expozici (viz bod 5.2). Tato data nedovolují stanovit efektivní a bezpečné doporučené dávkování.

Studie po uvedení přípravku na trh

Randomizovaná studie hodnotila míru klinické účinnosti odpovědi na léčbu u pacientů s časnou RA, kteří dosud nebyli léčeni DMARDs (n=121) a dostávali 20 mg nebo 100 mg leflunomidu ve dvou paralelních skupinách během úvodního třídenního dvojité zaslepeného období. Toto úvodní období bylo následováno otevřenou udržovací fází v délce 3 měsíců, během nichž dostávaly obě skupiny 20 mg leflunomidu/den. U studované populace nebylo zjištěno žádné zvýšení celkové prospěšnosti při použití režimu s úvodní dávkou 100 mg. Bezpečnostní údaje v obou léčebných skupinách byly v souladu se známým bezpečnostním profilem leflunomidu, nicméně ve skupině s úvodní dávkou 100 mg leflunomidu byla tendence ke zvýšení incidence gastrointestinálních nežádoucích účinků a zvýšení hodnot jaterních enzymů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Leflunomid je rychle přeměňován na aktivní metabolit A771726 cestou metabolismu prvního průchodu (otevření kruhu) ve střevní stěně a játrech. Ve studii s radioaktivně značeným ^{14}C -leflunomidem na třech zdravých dobrovolnících nebyl v plazmě, moči ani stolici detekován žádný nezměněný leflunomid. V jiných studiích byly nezměněné koncentrace leflunomidu v plazmě detekovány pouze vzácně, avšak v hodnotách ng/ml. Jediným detekovaným radioaktivně značeným metabolitem v plazmě byl A771726. Tento metabolit je zodpovědný za veškerou *in vivo* aktivitu přípravku Leflunomide Teva.

Absorpce

Údaje o vylučování ze studie s ^{14}C ukazují, že se nejméně 82-95 % dávky vstřebává. Čas pro dosažení maximálních plazmatických koncentrací A771726 je velmi variabilní; maximální plazmatické hladiny mohou být dosaženy mezi 1 hodinou a 24 hodinami po jednorázovém podání. Leflunomid se může podávat s jídlem, protože míra vstřebávání po jídle je srovnatelná s mírou vstřebávání nalačno. Vzhledem k velmi dlouhému poločasu A 771726 (přibližně 2 týdny) byla v klinických studiích pro usnadnění rychlého dosažení rovnovážného stavu hladin A771726 podávána po 3 dny úvodní dávka 100 mg. Odhaduje se, že bez této úvodní dávky by dosažení rovnovážného stavu plazmatických koncentrací vyžadovalo téměř dva měsíce podávání udržovací dávky. Ve vícedávkových studiích u pacientů s revmatoidní artritidou byly farmakokinetické parametry A771726 lineární v rozmezí dávek 5-25 mg. V těchto studiích klinický účinek úzce souvisel s plazmatickou koncentrací A771726 a s denní dávkou leflunomidu. Při dávce 20 mg/den je průměrná plazmatická koncentrace A771726 za rovnovážného stavu přibližně 35 $\mu\text{g/ml}$. Za rovnovážného stavu dochází ke 33- až 35-násobné kumulaci plazmatických hladin ve srovnání s jednorázovým podáním.

Distribuce

V lidské plazmě se A771726 vysoce váže na bílkoviny (albumin). Volná frakce A771726 je přibližně 0,62 %. Vazba A771726 je v rozsahu terapeutických koncentrací lineární. Vazba A771726 byla mírně snižena a více proměnlivá v plazmě pacientů s revmatoidní artritidou nebo chronickou renální insuficiencí. Rozsáhlá vazba A771726 na bílkoviny by mohla způsobit vytěsnění jiných vysoce vázaných léků. Studie *in-vitro* sledující interakce vazeb na plazmatické bílkoviny s warfarinem v klinicky účinných koncentracích však neprokázaly žádné interakce. Podobné studie ukazují, že ani ibuprofen a diklofenak nevytěsňují A771726 z vazby, zatímco volná frakce A771726 se zvýší 2-3násobně v přítomnosti tolbutamidu. A771726 vytěsňuje ibuprofen, diklofenak a tolbutamid, ale volná frakce těchto látek je zvýšena pouze o 10-50 %. Nic nesvědčí pro to, že jsou tyto účinky klinicky významné. V souladu s vysokou vazebností má A771726 nízký zdánlivý distribuční objem (přibližně 11 litrů). Preferenční absorpce erytrocyty není zjištěna.

Biotransformace

Leflunomid je metabolizován na jeden hlavní (A771726) a mnoho vedlejších metabolitů, včetně TFMA (4-trifluorometylanilin). Metabolická biotransformace leflunomidu na A771726 a následný metabolismus A771726 nejsou řízeny jediným enzymem a bylo prokázáno, že k nim dochází v mikrozomální a cytosolové buněčné frakci. Interakční studie s cimetidinem (nespecifický inhibitor cytochromu P450) a rifampicinem (nespecifický induktor cytochromu P450) ukazují, že CYP enzymy se účastní *in-vivo* metabolismu leflunomidu pouze v malém rozsahu.

Eliminace

Eliminace A771726 je pomalá s clearancí okolo 31 ml/hod. Eliminační poločas u pacientů je přibližně 2 týdny. Po podání radioaktivně značené dávky leflunomidu byla radioaktivita ve stejné míře detekována ve stolici (pravděpodobně biliární vylučování) a moči. A771726 byl detekovatelný v moči a ve stolici ještě 36 dní po jednorázovém podání. Základními metabolity v moči byly glukuronové deriváty leflunomidu (zvláště ve vzorcích odebraných v průběhu 0-24 hod) a A 771726 deriváty kyseliny oxanilové. Základní látkou ve stolici byl A771726.

U člověka bylo prokázáno, že perorální podávání práškového aktivního uhlí v suspenzi nebo cholestyraminu vede k rychlému a významnému zvýšení rychlosti eliminace A771726 a postupnému poklesu plazmatických koncentrací (viz bod 4.9). Předpokládá se, že je to způsobeno gastrointestinální dialýzou a / nebo přerušением enterohepatální recyklace.

Porucha funkce ledvin

Leflunomid byl podán perorálně v jednorázové dávce 100 mg třem hemodialyzovaným pacientům a třem pacientům na kontinuální peritoneální dialýze (CAPD). Farmakokinetické parametry A 771726 u CAPD pacientů vypadaly podobně jako u zdravých dobrovolníků. Rychlejší eliminace A771726, pozorovaná u hemodialyzovaných pacientů, nebyla způsobena extrakcí léku do dialyzačního roztoku.

Porucha funkce jater

O léčbě pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné informace. Aktivní metabolit A771726 se vysoce váže na bílkoviny a je vylučován cestou jaterního metabolismu a biliární sekrecí. Tyto procesy mohou být při dysfunkci jater ovlivněny.

Pediatrická populace

Farmakokinetika A771726 následující po perorálním podání leflunomidu byla zkoumána na 73 dětských pacientech ve věku od 3 do 17 let s polyartikulárním průběhem juvenilní revmatoidní artritidy (JRA). Výsledky farmakokinetických analýz populace těchto studií ukázaly, že dětské pacienti s tělesnou hmotností ≤ 40 kg mají sníženou systémovou expozici (měřeno podle C_{ss}) A771726 vzhledem k dospělým pacientům s revmatoidní artritidou (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Omezené farmakokinetické údaje u starších osob (> 65 let) se v podstatě shodují s farmakokinetikou mladších dospělých jedinců.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita leflunomidu byla hodnocena ve studiích u myší a potkanů po perorálním a intraperitoneálním podání. Opakované perorální dávky leflunomidu podávané po dobu až 3 měsíců myším, až 6 měsíců potkanům a psům a až 1 měsíce opicím prokázaly, že hlavními cílovými orgány toxicity jsou kostní dřeň, krev, gastrointestinální trakt, kůže, slezina, thymus a lymfatické uzliny. Hlavními účinky byly anémie, leukopenie, snížení počtu trombocytů a panmyelopatie, které odrážejí základní mechanismus účinku látky (inhibice syntézy DNA). U potkanů a psů byla nalezena Heinzova a/nebo Howell-Jollyho tělíska. Další účinky postihující srdce, játra, rohovku a dýchací ústrojí jsou infekce způsobné v důsledku imunosuprese. Dávky vyvolávající toxicitu u zvířat jsou ekvivalentní terapeutickým dávkám u člověka.

Leflunomid neprokázal žádné mutagenní účinky. Vedlejší metabolit TFMA (4-trifluorometylanilin) sice způsoboval *in-vitro* klastogenicitu a bodovou mutaci, ale o jeho potenciálu vyvolávat tento účinek *in-vivo* nejsou dostatečné informace.

V jedné studii kancerogenity na potkanech neprokázal leflunomid žádný kancerogenní potenciál. Ve studii kancerogenity na myších byla vyšší incidence maligního lymfomu u samic ze skupiny dostávající nejvyšší dávky. Předpokládá se, že to bylo výsledkem imunosupresivní aktivity leflunomidu. U samic myší byla zaznamenána v závislosti na dávce vyšší incidence bronchioloalveolárního adenomu a karcinomu plic. Aplikace těchto nálezů u myší je v rámci klinického použití leflunomidu nejistá.

Ve zvířecích modelech neměl leflunomid antigenní účinek.

Leflunomid byl embryotoxický a teratogenní u potkanů a králíků v dávkách odpovídajících terapeutickému rozmezí u člověka a vyvolal nežádoucí účinky v samčích reprodukčních orgánech (studie toxicity po opakovaném podávání). Fertilita nebyla snížena.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Povidon

Krospovidon typ A

Předbobtnalý škrob

Mastek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Laktosa

Magnesium-stearát

Potah

Oxid titaničitý (E171)

Polydextrosa

Hypromelosa (E464)

Triethyl-citrát (E1505)

Makrogol 8000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

HDPE lahvičky: 2 roky

Blistry: 2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

HDPE lahvičky: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Blistry: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem.

Velikost balení 30 a 100 potahovaných tablet.

OPA/Alu/PVC – Aluminiové blistry. Velikost balení 28, 30 a 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10

3542 DR Utrecht
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/675/001-005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. března 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Leflunomide Teva 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje leflunomidum 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 194,5 mg monohydrátu laktosy a 6,25 mg bezvodé laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Tmavě béžová potahovaná tableta tvaru trojúhelníku, s vyrytým „20“ na jedné straně a „L“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Leflunomid je indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou jako tzv. „chorobu-modifikující“ antirevmatikum (DMARD = disease-modifying antirheumatic drug).

Předchozí nebo současná léčba hepatotoxickými nebo hematotoxickými DMARD (např. metotrexátem) může vést ke zvýšenému riziku výskytu vážných nežádoucích účinků; zahájení léčby leflunomidem je tedy nutno pečlivě zvážit s tímto aspektem poměru očekávaného přínosu a možných rizik.

Navíc převedení z leflunomidu na jiné DMARD bez následné tzv. eliminační (*washout*) kúry (viz bod 4.4) může také zvýšit riziko vážných nežádoucích účinků dokonce i za dlouhou dobu po převedení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena i sledována specialistou se zkušenostmi v léčbě revmatoidní artritidy.

Alanin aminotransferáza (ALT) nebo sérová glutamopyruvát transferáza (SGPT) a úplné vyšetření krevního obrazu včetně stanovení diferenciálního počtu leukocytů a krevních destiček je nutno kontrolovat současně a se stejnou četností:

- před zahájením léčby leflunomidem
- každé 2 týdny během prvních 6 měsíců léčby a
- potom každý 8. týden (viz bod 4.4)

Dávkování

- U revmatoidní artritidy: léčba leflunomidem se obvykle zahajuje úvodní dávkou 100 mg jedenkrát denně po dobu tří dnů. Vynechání úvodní dávky může snížit riziko nežádoucích účinků (viz bod 5.1).
Doporučená udržovací dávka leflunomidu je 10 až 20 mg jedenkrát denně podle závažnosti (aktivity) onemocnění.

Terapeutický efekt obvykle nastává po 4 až 6 týdnech a může se dále zlepšovat až 4 až 6 měsíců.

U pacientů s mírnou renální insuficiencí není úprava dávky doporučena.

U pacientů ve věku nad 65 let není žádná úprava dávky nutná.

Pediatrická populace

U pacientů mladších 18 let se leflunomid nedoporučuje, protože účinnost a bezpečnost u pacientů s juvenilní revmatoidní artritidou (JRA) dosud nebyla stanovena (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Leflunimide Teva tablety se polykají celé s dostatečným množstvím tekutiny. Užívání leflunomidu s jídlem neovlivňuje míru jeho vstřebávání.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku (zejména u pacientů se Stevens-Johnsonovým syndromem, toxickou epidermální nekrolýzou a multifornním erytémem v anamnéze) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s poruchou jaterních funkcí.
- Pacienti v těžkém stavu imunodeficience, např. AIDS.
- Pacienti s významně poškozenou funkcí kostní dřeně nebo výraznou anémií, leukopenií, neutropenií či trombocytopenií vzniklými z jiných příčin než v důsledku revmatoidní nebo psoriatické artritidy.
- Pacienti s těžkou infekcí (viz bod 4.4).
- Pacienti se středně těžkou až těžkou renální insuficiencí z důvodů nedostatečných klinických zkušeností u této skupiny pacientů.
- Pacienti s těžkou hypoproteinémií, např. u nefrotického syndromu.
- Těhotné ženy, nebo ženy ve fertilním věku, které neužívají spolehlivou antikoncepci po dobu léčby leflunomidem a po jejím ukončení až do doby poklesu plazmatické koncentrace aktivního metabolitu pod 0,02 mg/l (viz také bod 4.6). Před zahájením léčby leflunomidem musí být těhotenství vyloučeno.
- Kojící ženy (viz také bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Současné podávání hepatotoxických nebo hematotoxických DMARD (např. metotrexátu) se nedoporučuje.

Aktivní metabolit leflunomidu A771726 má dlouhý poločas, obvykle 1 až 4 týdny. Závažné nežádoucí účinky (např. hepatotoxicita, hematotoxicita nebo alergické reakce, viz níže) se mohou projevit i po ukončení léčby leflunomidem. V případech výskytu těchto toxických reakcí, nebo pokud je třeba z jiných důvodů A771726 rychle odstranit z těla, je nutné podstoupit eliminační kúru. Eliminační kúra může být podle klinické potřeby opakována.

Postup eliminační kúry a další doporučené postupy pro případ plánovaného nebo nechtěného těhotenství viz bod 4.6.

Jaterní reakce

Vzácně byly hlášeny během léčby leflunomidem případy těžkého poškození jater, včetně případů s fatálním zakončením. Většina případů se objevila během prvních 6 měsíců léčby. Obvykle se vyskytovala současná léčba jinými hepatotoxickými léky. Považuje se za nezbytné, že jsou přísně dodržována monitorovací doporučení.

Před zahájením léčby leflunomidem je nutno kontrolovat ALT (SGPT) enzymy ve stejných intervalech jako úplné vyšetření krevního obrazu (každé 2 týdny) během prvních šesti měsíců léčby a dále pak každých 8 týdnů.

Při zvýšení ALT (SGPT) na hodnoty mezi 2-3násobkem horní hranice normy, je možné zvažovat snížení dávky z 20 mg na 10 mg a monitorování musí být prováděno v týdenních intervalech. Pokud zvýšení ALT (SGPT) na více než dvojnásobek horní hranice normy přetrvává nebo pokud dojde ke zvýšení ALT na více než trojnásobek horní hranice normy, podávání leflunomidu musí být ukončeno a zahájena eliminační kúra. Doporučuje se, aby se v monitorování jaterních enzymů pokračovalo i po ukončení léčby leflunomidem, dokud hladiny jaterních enzymů neklesnou na normální hodnoty.

Při léčbě leflunomidem je doporučeno vyvarovat se konzumace alkoholu, který může mít aditivní hepatotoxický účinek.

U pacientů s hypoproteinemií lze očekávat zvýšené plazmatické hladiny aktivního metabolitu leflunomidu A771726, protože tento metabolit A771726 se vysoce váže na bílkoviny a je v játrech metabolizován a vylučován žlučí. Leflunomide Teva je kontraindikována u pacientů s těžkou hypoproteinemií nebo poškozením jaterních funkcí (viz bod 4.3).

Hematologické reakce

Před začátkem léčby leflunomidem, dále každé 2 týdny během prvních 6 měsíců léčby a potom každý 8. týden je nutno provést společně s ALT úplné vyšetření krevního obrazu, včetně stanovení diferenciálního počtu leukocytů a krevních destiček.

U pacientů s anémií, leukopenií a/nebo trombocytopenií a u pacientů s porušenou funkcí kostní dřeně stejně jako u pacientů s rizikem útlumu kostní dřeně existuje zvýšené riziko vzniku hematologických poruch. V případě výskytu takových nežádoucích účinků je vhodné zvážit provedení eliminační kúry (viz níže), aby se snížila plazmatická koncentrace A771726.

Vyskytne-li se vážná hematologická reakce, např. pancytopenie, podávání přípravku Leflunomide Teva a případně další myelosupresivní léčby musí být přerušeno a je třeba zahájit eliminační kúru leflunomidu.

Kombinace s jinou léčbou

Podávání leflunomidu s antimalariky užívanými u revmatických chorob (např. chlorochin a hydroxychlorochin), intramuskulárně nebo perorálně podávaným zlatem, D-penicilaminem, azathioprinem a jinými imunosupresivy včetně inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru alfa dosud nebylo adekvátně prozkoumáno v randomizovaných klinických studiích (s výjimkou metotrexátu, viz bod 4.5). Nejsou proto známá rizika spojená s kombinovanou, zejména dlouhodobou, léčbou. Kombinace s jinými DMARD (např. metotrexátem) se nedoporučuje, protože taková léčba může vést k aditivní nebo dokonce synergické toxicitě (např. hepato nebo hematotoxicitě).

Doporučuje se věnovat zvýšenou pozornost v těch případech, kdy je leflunomid podáván společně s léky jinými než NSAID, které jsou metabolizovány pomocí CYP2C9, jako je fenytoin, warfarin, fenpropion a tolbutamid.

Převádění na jinou léčbu

V důsledku dlouhodobého přetrvávání leflunomidu v těle může změna na jiné DMARD (např. metotrexát) bez provedení eliminační kúry (viz níže) navýšit aditivní riziko, a tím zvýšit možnost vzniku nežádoucích účinků, dokonce i dlouhou dobu po převedení (tj. kinetická interakce, orgánová toxicita).

Podobně předcházející léčba hepatotoxickými nebo hematotoxickými přípravky (např. metotrexátem) může vést ke zvýšení vzniku nežádoucích účinků; proto musí být zahájení léčby vždy zváženo s ohledem na poměr očekávaného přínosu a možných rizik a v počáteční fázi po převedení se doporučuje důsledné monitorování.

Kožní reakce

Při výskytu ulcerózní stomatitidy se musí podávání leflunomidu ukončit.

U pacientů léčených leflunomidem byly případy Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy hlášeny jen velmi vzácně. Jakmile jsou pozorovány reakce na kůži a/nebo sliznicích, které vedou k podezření na tyto závažné nežádoucí účinky, je nutno podávání leflunomidu a případně veškeré další léčby, která by mohla tyto reakce vyvolat, okamžitě ukončit a zahájit eliminační kúru leflunomidu. V takových případech je nutné, aby vyloučení bylo úplné. Opětovné zahájení léčby leflunomidem je v těchto případech kontraindikováno (viz bod 4.3).

Po použití leflunomidu byla hlášena pustulózní psoriáza a zhoršení psoriázy. Je možné zvážit ukončení léčby s ohledem na pacientovo onemocnění a anamnézu.

Infekční onemocnění

Je známo, že léčivé přípravky s imunosupresivními vlastnostmi - stejně jako leflunomid - mohou způsobit vyšší vnímavost pacientů k infekcím, včetně oportunních infekcí. Infekce mohou mít těžší průběh a mohou proto vyžadovat včasnou a důraznou léčbu. V případě rozvinutí těžké nevladatelné infekce může být nezbytné léčbu leflunomidem přerušit a provést eliminační kúru, jak je popsáno dále.

U pacientů, kteří dostávali leflunomid spolu s jinými imunosupresivy, se vzácně vyskytly případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Je třeba vzít v úvahu riziko vzniku tuberkulózy. U pacientů s dalšími rizikovými faktory pro onemocnění tuberkulózou by se mělo zvážit provedení tuberkulinového testu.

Respirační reakce

Během léčby leflunomidem bylo zaznamenáno intersticiální plicní onemocnění (viz bod 4.8). Riziko výskytu je zvýšené u pacientů s intersticiálním plicním onemocněním v anamnéze. Intersticiální plicní onemocnění je potenciálně smrtelné onemocnění, které může vzniknout náhle během léčby. Plicní příznaky jako kašel a dušnost mohou být důvodem pro přerušení léčby a případnému dalšímu odpovídajícímu vyšetření.

Periferní neuropatie

U pacientů léčených přípravkem Leflunomide Teva byly hlášeny případy periferní neuropatie. U většiny pacientů se stav po přerušení léčby přípravkem Leflunomide Teva zlepšil. Přesto byla v konečném výsledku značná variabilita, tj. u některých pacientů neuropatie odezněla, u některých však příznaky přetrvávaly. Riziko periferní neuropatie se také může zvýšit, pokud je pacient starší 60 let, pokud má souběžně jinou neurotoxickou léčbu anebo pokud má diabetes. Jestliže se u pacienta užívajícího přípravek Leflunomide Teva objeví periferní neuropatie, je zapotřebí zvážit ukončení léčby přípravkem Repso a zahájení eliminační kúry (viz bod 4.4).

Krevní tlak

Před zahájením léčby leflunomidem a dále pravidelně v jejím průběhu je nutno kontrolovat krevní tlak.

Rozmnožování (doporučení pro muže)

Pacienti mužského pohlaví by si měli být vědomi možné fetální toxicity přenášené muži. Během léčby leflunomidem by měla být zajištěna spolehlivá antikoncepce.

O riziku možné fetální toxicity přenášené jedinci mužského pohlaví nejsou dostupné žádné konkrétní informace. Testy na zvířatech, které by zjistily toto specifické riziko, nebyly provedeny. Aby se minimalizovalo jakékoliv možné riziko, doporučuje se mužům, kteří plánují otcovství, nejprve podávání leflunomidu přerušit a užívat buď 8 g cholestyraminu třikrát denně po dobu 11 dní nebo 50 g práškového aktivního uhlí čtyřikrát denně po dobu 11 dní.

Potom je třeba v obou případech nejprve stanovit koncentraci A771726 v plazmě a plazmatická koncentrace A771726 musí být znovu stanovena v intervalu nejméně 14 dní. Jsou-li obě naměřené koncentrace pod hodnotou 0,02 mg/l, je riziko fetální toxicity po následném vyčkávacím období dalších 3 měsíců velmi nízké.

Eliminační kúra

Podává se cholestyramin 8 g třikrát denně. Alternativně je možné podat 50 g aktivního uhlí v prášku čtyřikrát denně. Délka kompletní eliminační kúry je obvykle 11 dní. Délka může být upravena v závislosti na klinickém vyšetření a laboratorních hodnotách.

Laktosa

Přípravek Leflunomide Teva obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorbci by neměli tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Více nežádoucích účinků může vzniknout v případě nedávno nebo současně užívaných hepatotoxických či hematotoxických léků, nebo následuje-li po léčbě leflunomidem podávání těchto léků bez provedení eliminační kúry (viz také bod 4.4 doporučení týkající se kombinace s jinou léčbou). Proto se doporučuje důsledné monitorování jaterních enzymů a hematologických parametrů v úvodní fázi po převedení.

V malé studii (n=30), kde byl leflunomid (10-20 mg denně) podáván spolu s methotrexátem (10-25 mg týdně), bylo pozorováno 2-3násobné zvýšení jaterních enzymů u 5 ze 30 pacientů. Všechna zvýšení se normalizovala, ve dvou případech bez přerušení podávání obou léků a ve 3 případech po vysazení leflunomidu. Více než trojnásobné zvýšení bylo pozorováno u dalších 5 pacientů. Všechna tato zvýšení se rovněž normalizovala, ve dvou případech bez přerušení podávání obou léků a ve 3 případech po vysazení leflunomidu.

U pacientů s revmatoidní artritidou nebyla mezi leflunomidem (10-20 mg denně) a methotrexátem (10-25 mg týdně) prokázána žádná farmakokinetická interakce.

U pacientů, kteří užívají leflunomid, se doporučuje nepoužívat současně cholestyramin nebo aktivní uhlí, protože by to vyvolalo rychlý a významný pokles plazmatické koncentrace A771726 (aktivního metabolitu leflunomidu; viz také bod 5). Předpokládá se, že je to způsobeno gastrointestinální dialýzou a/nebo přerušáním enterohepatální recyklace.

Užívá-li již pacient nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs) a/nebo kortikosteroidy, je možno v jejich podávání po zahájení léčby leflunomidem pokračovat.

Enzymy, které se podílejí na metabolismu leflunomidu a jeho metabolitů, nejsou přesně známy. *In vivo* studie interakce s cimetidinem (nespecifický inhibitor cytochromu P450) neprokázaly žádnou signifikantní interakci. Po současném podání jedné dávky leflunomidu pacientům, kteří dostávali opakované dávky rifampicinu (nespecifický induktor cytochromu P450), se nejvyšší hladiny A771726 zvýšily přibližně o 40 %, zatímco AUC se signifikantně nezměnila. Mechanismus tohoto účinku je však nejasný.

Studie *in vitro* ukazují, že A771726 inhibuje aktivitu cytochromu P4502C9 (CYP2C9). V klinických studiích nebyly pozorovány žádné problémy s bezpečností při současném podávání leflunomidu spolu s NSAID metabolizovaných pomocí CYP2C9. Opatrnosti se však doporučuje v případech, kdy je leflunomid podáván současně s léky jinými než NSAID, které jsou metabolizovány CYP2C9, např. fenytoinem, warfarinem, fenprokumonem a tolbutamidem.

Ve studii, kde byl leflunomid podáván současně s trifazickými perorálními kontraceptivy obsahujícími 30 µg ethinylestradiolu zdravým dobrovolnicím, nebyla kontracepční aktivita tablet snížena a farmakokinetika A771726 byla v předpokládaném rozmezí.

Očkování

O účinnosti a bezpečnosti očkování při léčbě leflunomidem nejsou dostupné žádné klinické údaje. Očkování živými atenuovanými vakcínami však není doporučeno. Je-li po ukončení léčby přípravkem Leflunomide Teva zvažováno podání živé vakcíny, je nutno mít na paměti dlouhý poločas leflunomidu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Aktivní metabolit leflunomidu, A771726, podávaný v průběhu těhotenství je podezřelý, že působí závažné vrozené vady. Leflunomide Teva je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy, které mohou otěhotnět, musí užívat účinnou antikoncepci během a do 2 let po léčbě (viz níže „vyčkávací období“), nebo do 11 dnů po léčbě (viz níže zkrácenou „eliminační kúru“).

Pacientka má být informována o nutnosti neprodleně navštívit lékaře k provedení těhotenského testu v případě, že dojde k opoždění začátku menstruačního cyklu nebo pokud existují jiné známky svědčící pro těhotenství a je-li vyšetření pozitivní, lékař musí informovat pacientku o rizicích takového těhotenství. Zahájením dále popsané kúry eliminace léku, kterou se dosáhne rychlého snížení koncentrace aktivního metabolitu v krvi, je možné při prvním opoždění začátku menstruačního cyklu riziko poškození plodu leflunomidem snížit.

V malé prospektivní studii u žen (n=64), které nechtěně otěhotněly během léčby leflunomidem a neužívaly jej déle než tři týdny po početí a které následně prodělaly proceduru eliminace leflunomidu, nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly (p=0,13) v celkové četnosti výskytu závažných strukturálních defektů (5,4 %) v porovnání s kteroukoliv ze srovnávacích skupin (4,2 % ve skupině se stejným onemocněním [n=108] a 4,2 % u zdravých těhotných žen [n=78]).

Ženám léčeným leflunomidem, které si přejí otěhotnět, se doporučuje provést jedno z následujících opatření, aby byla jistota, že plod nebude vystaven toxickým koncentracím metabolitu A771726 (cílová koncentrace je pod 0,02 mg/l):

Vyčkávací období

Je možné předpokládat, že plazmatické koncentrace A771726 budou přetrvávat nad hladinou 0,02 mg/l po delší dobu. Snížení koncentrace pod 0,02 mg/l lze očekávat až po 2 letech od ukončení léčby leflunomidem.

První měření plazmatické koncentrace A771726 se provede po 2 letech vyčkávacího období. Potom musí být plazmatická koncentrace A771726 stanovena znovu po alespoň 14denním intervalu. Jsou-li obě hodnoty koncentrací pod 0,02 mg/l, neočekává se žádné riziko teratogenity.

V případě potřeby dalších informací o vyšetřování vzorků, prosím, kontaktujte držitele rozhodnutí o registraci nebo jeho místní zastoupení (viz bod 7).

Eliminační kúra

Po ukončení léčby leflunomidem:

- se podává cholestyramin 8 g třikrát denně po dobu 11 dní,
- alternativně se podává 50 g aktivního uhlí v prášku čtyřikrát denně po dobu 11 dní.

Po provedení jedné z těchto kúr je však rovněž nutná verifikace výsledku provedením dvou vyšetření s odstupem nejméně 14 dní a po prvním vyšetření s hodnotou plazmatické koncentrace pod 0,02 mg/l je do fertilizace nezbytné ještě jeden a půl měsíce vyčkat.

Ženy ve fertilním věku by měly být informovány, že budou-li chtít otěhotnět, budou muset po ukončení léčby leflunomidem do oplodnění vyčkat po dobu 2 let. Jestliže se jeví přibližně dvouleté vyčkávací období s nutností používání spolehlivé antikoncepce jako nepraktické, může být doporučeno provedení eliminační kúry.

Jak cholestyramin, tak i aktivní uhlí může ovlivňovat absorpci estrogenů a progestogenů do té míry, že v průběhu eliminační kúry cholestyraminem nebo aktivním uhlím nelze zaručit spolehlivý účinek perorální antikoncepce. Je proto vhodné zvolit použití jiné antikoncepční metody.

Kojení

Studie na zvířatech ukazují, že leflunomid nebo jeho metabolity přecházejí do mateřského mléka. Kojící ženy proto nesmí leflunomidužívat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V případě výskytu nežádoucích účinků, jako jsou závratě, může být narušena schopnost pacienta soustředit se a rychle reagovat. V takových případech by pacient neměl řídit vozidla ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky leflunomidu jsou: mírné zvýšení tlaku krve, leukopenie, parestézie, bolest hlavy, závrat', průjem, nevolnost, zvracení, onemocnění ústní sliznice (např. aftózní stomatitis, ulcerace v ústech), bolest břicha, zvýšená ztráta vlasů, ekzém, vyrážka (včetně makulopapulózní vyrážky), svědění, suchá kůže, tenosynovitis, zvýšená CPK, anorexie, úbytek váhy (obvykle nevýrazný), asténie, mírné alergické reakce a zvýšení jaterních parametrů (transaminázy (hlavně ALT), méně často gama-GT, alkalická fosfatáza, bilirubin)).

Klasifikace očekávané frekvence výskytu:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Vzácné: závažné infekce, včetně sepse, která může být fatální.

Tak jako jiná léčiva s imunosupresivním potenciálem, i leflunomid může zvýšit náchylnost na infekce, včetně oportunní infekce (viz též bod 4.4). Celkový výskyt infekcí tedy může vzrůst (zvláště u rinitidy, bronchitidy a pneumonie).

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Užíváním některých imunosupresivních přípravků se zvyšuje riziko malignity, zvláště lymfoproliferativních poruch.

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: leukopenie (leukocyty > 2 g/l)
Méně časté: anemie, mírná trombocytopenie (destičky < 100 g/l)
Vzácné: pancytopenie (pravděpodobně antiproliferativním mechanismem), leukopenie (leukocyty < 2 g/l), eozinofilie
Velmi vzácné: agranulocytóza

Recentní, současné nebo následné užívání přípravků s myelotoxickým účinkem může být spojeno s vyšším rizikem hematologických účinků.

Poruchy imunitního systému

Časté: mírné alergické reakce
Velmi vzácné: různé anafylaktické/ anafylaktoidní reakce, vaskulitida, včetně kožní nekrotizující vaskulitidy.

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: zvýšení CPK
Méně časté: hypokalémie, hyperlipidémie, hypofosfatémie
Vzácné: zvýšení LDH
Není známo: hypourikémie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: úzkost

Poruchy nervového systému

Časté: parestzie, bolesti hlavy, závratě, periferní neuropatie

Srdeční poruchy

Časté: mírné zvýšení krevního tlaku
Vzácné: výrazné zvýšení krevního tlaku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: intersticiální plicní onemocnění (včetně intersticiální pneumonitidy), které může být fatální

Gastrointestinální poruchy

Časté: průjem, nausea, zvracení, orální slizniční poruchy (např.: aftózní stomatitida, ústní ulcerace), bolesti břicha
Méně časté: nechutenství
Velmi vzácné: pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: zvýšení jaterních parametrů (transaminázy, /speciálně ALT/, méně často gamma-GT a alkalické fosfatázy, bilirubinu)
Vzácné: hepatitida, žloutenka/cholestáza
Velmi vzácné: vážná jaterní onemocnění jako selhání jater a akutní hepatální nekróza, které mohou být fatální.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: zvýšená ztráta vlasů, ekzémy, vyrážka (včetně makulopapulózní vyrážky), pruritus, suchá kůže
Méně časté: kopřivka
Velmi vzácné: toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multiformní erytém
Není známo: kožní lupus erythematoses, pustulózní psoriáza nebo zhoršení psoriázy

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: tendosynovitida
Méně časté: ruptura šlachy

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo: selhání ledvin

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Není známo: nevýznamné (reverzibilní) snížení koncentrace spermií, celkového počtu spermií a rychlé progresivní motility

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: anorexie, snížení váhy (obvykle nevýrazné), asténie

4.9 Předávkování

Symptomy

Byly hlášeny případy chronického předávkování u pacientů užívajících Leflunomide Teva v denních dávkách pětinasobně vyšších než je doporučená denní dávka a případy akutního předávkování u dospělých a dětí. Ve většině případů hlášených předávkování nebyly uvedeny žádné nežádoucí účinky. Nežádoucími účinky, které byly v souladu s bezpečnostním profilem leflunomidu byly: bolest břicha, nevolnost, průjem, zvýšené jaterní enzymy, anémie, leukopénie, svědění a kožní vyrážka.

Léčba

V případě předávkování nebo toxicity je doporučeno podávat cholestyramin nebo aktivní uhlí za účelem urychlení eliminace. U tří zdravých dobrovolníků vedlo perorální podávání cholestyraminu v dávce 8 g třikrát denně po dobu 24 hodin ke snížení plazmatické koncentrace A771726 přibližně o 40 % za 24 hodin a 49-65 % za 48 hodin.

Podáváním aktivního uhlí (v suspenzi připravené z prášku) perorálně nebo nasogastrickou sondou (50 g po 6 hodinách po dobu 24 hodin) se dosáhlo snížení plazmatické koncentrace aktivního metabolitu A771726 o 37 % za 24 hodin a 48 % za 48 hodin.

Je-li z klinického hlediska zapotřebí, může se eliminační kúra opakovat.

Studie sledující jak hemodialýzu, tak CAPD (kontinuální peritoneální dialýzu) naznačují, že primární metabolit leflunomidu A771726 nelze odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA13

Farmakologie u člověka

Leflunomid je chorobu modifikující antirevmatikum s antiproliferativními vlastnostmi.

Farmakologie u zvířat

Leflunomid je účinný u zvířecích modelů artritidy a jiných autoimunitních chorob a u transplantací, zvláště je-li podáván v průběhu senzibilizační fáze. Leflunomid má imunomodulační / imunosupresivní vlastnosti, působí jako antiproliferativní agens a vyznačuje se protizánětlivými vlastnostmi. U zvířecích modelů autoimunitních chorob má leflunomid nejlepší protektivní účinek, je-li podáván v časně fázi progresu choroby.

In vivo je rychle a téměř zcela metabolizován na A771726, který je aktivní *in vitro* a předpokládá se, že je zodpovědný za léčebný účinek.

Mechanismus účinku

Aktivní metabolit leflunomidu A771726 inhibuje u člověka enzym dihydroorotát dehydrogenázu (DHODH) a vykazuje antiproliferativní aktivitu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Revmatoidní artritida

Účinnost přípravku Leflunomide Teva v léčbě revmatoidní artritidy byla sledována ve 4 kontrolovaných studiích (jedné ve fázi II a třech ve fázi III). Ve studii fáze II (č. YU203) bylo randomizováno 402 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k placebu (n=102), leflunomidu 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) nebo 25 mg/den (n=104). Trvání léčby bylo 6 měsíců.

Všichni pacienti léčení leflunomidem ve studiích fáze III užívali nejprve úvodní dávku 100 mg po dobu 3 dnů.

Studie MN301 randomizovala 358 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu 20 mg/den (n=133), sulfasalazinu 2 g/den (n=133), nebo placebu (n=92). Délka trvání léčby byla 6 měsíců.

Studie MN303 byla připravena jako volitelné šestiměsíční zaslepené pokračování studie MN301 bez placebové větve, což poskytlo výsledky srovnání dvanáctiměsíčního podávání leflunomidu a sulfasalazinu.

Studie MN302 randomizovala 999 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu v dávce 20 mg/den (n=501) nebo k methotrexátu v dávce 7,5 mg/týden se zvýšením na 15 mg/týden (n=498). Suplementace folátu byla volitelná a využita byla pouze u 10 % pacientů. Doba léčby byla 12 měsíců.

Studie US301 randomizovala 482 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu 20 mg/den (n=182), methotrexátu 7,5 mg/týden se zvýšením na 15 mg/týden (n=182), nebo k placebu (n=118). Všichni pacienti dostávali rovněž folát v dávce 1 mg dvakrát denně. Doba léčby byla 12 měsíců.

Leflunomid v denních dávkách alespoň 10 mg (10-25 mg ve studii YU203, 20 mg ve studiích MN301 a US301) byl statisticky významně lepší než placebo při potlačení známek a příznaků revmatoidní artritidy ve všech 3 placebem kontrolovaných studiích. Četnost klinické odpovědi dle ACR (*American College of Rheumatology*) klasifikace byla ve studii YU203 27,7 % u placeba, 31,9 % u dávky 5 mg, 50,5 % u 10 mg a 54,5 % u 25 mg leflunomidu denně. Ve studiích fáze III byla četnost klinické odpovědi dle ACR u leflunomidu 20 mg/den versus placebo 54,6 % versus 28,6 % (studie MN301) a 49,4 % versus 26,3 % (studie US301). Po 12 měsících aktivní léčby, byla četnost klinické odpovědi dle ACR u pacientů léčených leflunomidem 52,3 % (studie MN301/303), 50,5 % (studie MN302) a 49,4 % (studie US301) ve srovnání s 53,8 % (studie MN301/303) u pacientů léčených sulfasalazinem, s 64,8 % (studie MN302) a 43,9 % (studie US301) u pacientů léčených methotrexátem. Ve studii MN302 byl leflunomid signifikantně méně účinný než methotrexát. Ve studii US301 však nebyl pozorován žádný signifikantní rozdíl mezi leflunomidem a methotrexátem u primárních ukazatelů účinnosti. Žádný rozdíl nebyl pozorován rovněž mezi leflunomidem a sulfasalazinem (studie MN301). Účinek léčby leflunomidem byl evidentní po 1 měsíci léčby, stabilizován do 3 – 6 měsíců a přetrvával po celou dobu léčby.

Randomizovaná, dvojité slepá non- inferioritní srovnávací studie porovnávala relativní účinnost dvou odlišných denních udržovacích dávek leflunomidu 10 mg a 20 mg. Z výsledků lze vyvodit, že účinnost byla lepší u udržovací dávky 20 mg, na druhé straně denní udržovací dávka 10 mg má lepší bezpečnostní profil.

Pediatrická populace

Leflunomid byl studován v jednoduché multicentrické, randomizované, dvojité slepé, aktivně kontrolované studii na 94 pacientech (47 v každé větvi) s juvenilní revmatoidní artritidou s polyartikulárním průběhem. Pacienti byli ve věku 3-17 let s aktivním polyartikulárním průběhem JRA bez ohledu na počáteční typ, kteří nebyli dříve léčeni metotrexátem nebo leflunomidem. V této studii byly počáteční a udržovací dávky určeny podle 3 hmotnostních kategorií: < 20 kg, 20-40 kg a > 40 kg. Po 16-ti týdnech léčby byl rozdíl v léčebné odpovědi na JRA statisticky významný ve prospěch metotrexátu. Definice zlepšení (DOI) ≥ 30 % ($p=0,02$). Podle dotazovaných se tato léčebná odpověď udržela po 48 týdnů. (viz bod 4.2).

Charakter nežádoucích účinků leflunomidu a metotrexátu se zdál být stejný, ale dávka použitá u pacientů s nižší tělesnou hmotností měla za následek relativně nižší expozici (viz bod 5.2). Tato data nedovolují stanovit efektivní a bezpečné doporučené dávkování.

Studie po uvedení přípravku na trh

Randomizovaná studie hodnotila míru klinické účinnosti odpovědi na léčbu u pacientů s časnou RA, kteří dosud nebyli léčeni DMARDs (n=121) a dostávali 20 mg nebo 100 mg leflunomidu ve dvou paralelních skupinách během úvodního třídenního dvojité zaslepeného období. Toto úvodní období bylo následováno otevřenou udržovací fází v délce 3 měsíců, během nichž dostávaly obě skupiny 20 mg leflunomidu/den. U studované populace nebylo zjištěno žádné zvýšení celkové prospěšnosti při použití režimu s úvodní dávkou 100 mg. Bezpečnostní údaje v obou léčebných skupinách byly v souladu se známým bezpečnostním profilem leflunomidu, nicméně ve skupině s úvodní dávkou 100 mg leflunomidu byla tendence ke zvýšení incidence gastrointestinálních nežádoucích účinků a zvýšení hodnot jaterních enzymů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Leflunomid je rychle přeměňován na aktivní metabolit A771726 cestou metabolismu prvního průchodu (otevření kruhu) ve střevní stěně a játrech. Ve studii s radioaktivně značeným ^{14}C -leflunomidem na třech zdravých dobrovolnících nebyl v plazmě, moči ani stolici detekován žádný nezměněný leflunomid. V jiných studiích byly nezměněné koncentrace leflunomidu v plazmě detekovány pouze vzácně, avšak v hodnotách ng/ml. Jediným detekovaným radioaktivně značeným metabolitem v plazmě byl A771726. Tento metabolit je zodpovědný za veškerou *in vivo* aktivitu přípravku Leflunomide Teva.

Absorpce

Údaje o vylučování ze studie s ^{14}C ukazují, že se nejméně 82-95 % dávky vstřebává. Čas pro dosažení maximálních plazmatických koncentrací A771726 je velmi variabilní; maximální plazmatické hladiny mohou být dosaženy mezi 1 hodinou a 24 hodinami po jednorázovém podání. Leflunomid se může podávat s jídlem, protože míra vstřebávání po jídle je srovnatelná s mírou vstřebávání nalačno. Vzhledem k velmi dlouhému poločasu A 771726 (přibližně 2 týdny) byla v klinických studiích pro usnadnění rychlého dosažení rovnovážného stavu hladin A771726 podávána po 3 dny úvodní dávka 100 mg. Odhaduje se, že bez této úvodní dávky by dosažení rovnovážného stavu plazmatických koncentrací vyžadovalo téměř dva měsíce podávání udržovací dávky. Ve vícedávkových studiích u pacientů s revmatoidní artritidou byly farmakokinetické parametry A771726 lineární v rozmezí dávek 5-25 mg. V těchto studiích klinický účinek úzce souvisel s plazmatickou koncentrací A771726 a s denní dávkou leflunomidu. Při dávce 20 mg/den je průměrná plazmatická koncentrace A771726 za rovnovážného stavu přibližně 35 $\mu\text{g/ml}$. Za rovnovážného stavu dochází ke 33- až 35-násobné kumulaci plazmatických hladin ve srovnání s jednorázovým podáním.

Distribuce

V lidské plazmě se A771726 vysoce váže na bílkoviny (albumin). Volná frakce A771726 je přibližně 0,62 %. Vazba A771726 je v rozsahu terapeutických koncentrací lineární. Vazba A771726 byla mírně snižena a více proměnlivá v plazmě pacientů s revmatoidní artritidou nebo chronickou renální insuficiencí. Rozsáhlá vazba A771726 na bílkoviny by mohla způsobit vytěsnění jiných vysoce vázaných léků. Studie *in-vitro* sledující interakce vazeb na plazmatické bílkoviny s warfarinem v klinicky účinných koncentracích však neprokázaly žádné interakce. Podobné studie ukazují, že ani ibuprofen a diklofenak nevytěsňují A771726 z vazby, zatímco volná frakce A771726 se zvýší 2-3násobně v přítomnosti tolbutamidu. A771726 vytěsňuje ibuprofen, diklofenak a tolbutamid, ale volná frakce těchto látek je zvýšena pouze o 10-50 %. Nic nesvědčí pro to, že jsou tyto účinky klinicky významné. V souladu s vysokou vazebností má A771726 nízký zdánlivý distribuční objem (přibližně 11 litrů). Preferenční absorpce erytrocyty není zjištěna.

Biotransformace

Leflunomid je metabolizován na jeden hlavní (A771726) a mnoho vedlejších metabolitů, včetně TFMA (4-trifluorometylanilin). Metabolická biotransformace leflunomidu na A771726 a následný metabolismus A771726 nejsou řízeny jediným enzymem a bylo prokázáno, že k nim dochází v mikrozomální a cytosolové buněčné frakci. Interakční studie s cimetidinem (nespecifický inhibitor cytochromu P450) a rifampicinem (nespecifický induktor cytochromu P450) ukazují, že CYP enzymy se účastní *in-vivo* metabolismu leflunomidu pouze v malém rozsahu.

Eliminace

Eliminace A771726 je pomalá s clearancí okolo 31 ml/hod. Eliminační poločas u pacientů je přibližně 2 týdny. Po podání radioaktivně značené dávky leflunomidu byla radioaktivita ve stejné míře detekována ve stolici (pravděpodobně biliární vylučování) a moči. A771726 byl detekovatelný v moči a ve stolici ještě 36 dní po jednorázovém podání. Základními metabolity v moči byly glukuronové deriváty leflunomidu (zvláště ve vzorcích odebraných v průběhu 0-24 hod) a A 771726 deriváty kyseliny oxanilové. Základní látkou ve stolici byl A771726.

U člověka bylo prokázáno, že perorální podávání práškového aktivního uhlí v suspenzi nebo cholestyraminu vede k rychlému a významnému zvýšení rychlosti eliminace A771726 a postupnému poklesu plazmatických koncentrací (viz bod 4.9). Předpokládá se, že je to způsobeno gastrointestinální dialýzou a / nebo přerušením enterohepatální recyklace.

Porucha funkce ledvin

Leflunomid byl podán perorálně v jednorázové dávce 100 mg třem hemodialyzovaným pacientům a třem pacientům na kontinuální peritoneální dialýze (CAPD). Farmakokinetické parametry A 771726 u CAPD pacientů vypadaly podobně jako u zdravých dobrovolníků. Rychlejší eliminace A771726, pozorovaná u hemodialyzovaných pacientů, nebyla způsobena extrakcí léku do dialyzačního roztoku.

Porucha funkce jater

O léčbě pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné informace. Aktivní metabolit A771726 se vysoce váže na bílkoviny a je vylučován cestou jaterního metabolismu a biliární sekrecí. Tyto procesy mohou být při dysfunkci jater ovlivněny.

P ediatrická populace

Farmakokinetika A771726 následující po perorálním podání leflunomidu byla zkoumána na 73 dětských pacientech ve věku od 3 do 17 let s polyartikulárním průběhem juvenilní revmatoidní artritidy (JRA). Výsledky farmakokinetických analýz populace těchto studií ukázaly, že dětské pacienti s tělesnou hmotností ≤ 40 kg mají sníženou systémovou expozici (měřeno podle C_{ss}) A771726 vzhledem k dospělým pacientům s revmatoidní artritidou (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Omezené farmakokinetické údaje u starších osob (> 65 let) se v podstatě shodují s farmakokinetikou mladších dospělých jedinců.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita leflunomidu byla hodnocena ve studiích u myší a potkanů po perorálním a intraperitoneálním podání. Opakované perorální dávky leflunomidu podávané po dobu až 3 měsíců myším, až 6 měsíců potkanům a psům a až 1 měsíce opicím prokázaly, že hlavními cílovými orgány toxicity jsou kostní dřeň, krev, gastrointestinální trakt, kůže, slezina, thymus a lymfatické uzliny. Hlavními účinky byly anémie, leukopenie, snížení počtu trombocytů a panmyelopatie, které odrážejí základní mechanismus účinku látky (inhibice syntézy DNA). U potkanů a psů byla nalezena Heinzova a/nebo Howell-Jollyho tělíska. Další účinky postihující srdce, játra, rohovku a dýchací ústrojí jsou infekce způsobné v důsledku imunosuprese. Dávky vyvolávající toxicitu u zvířat jsou ekvivalentní terapeutickým dávkám u člověka.

Leflunomid neprokázal žádné mutagenní účinky. Vedlejší metabolit TFMA (4-trifluorometylanilin) sice způsoboval *in-vitro* klastogenicitu a bodovou mutaci, ale o jeho potenciálu vyvolávat tento účinek *in-vivo* nejsou dostatečné informace.

V jedné studii kancerogenity na potkanech neprokázal leflunomid žádný kancerogenní potenciál. Ve studii kancerogenity na myších byla vyšší incidence maligního lymfomu u samic ze skupiny dostávající nejvyšší dávky. Předpokládá se, že to bylo výsledkem imunosupresivní aktivity leflunomidu. U samic myší byla zaznamenána v závislosti na dávce vyšší incidence bronchioloalveolárního adenomu a karcinomu plic. Aplikace těchto nálezů u myší je v rámci klinického použití leflunomidu nejistá.

Ve zvířecích modelech neměl leflunomid antigenní účinek.

Leflunomid byl embryotoxický a teratogenní u potkanů a králíků v dávkách odpovídajících terapeutickému rozmezí u člověka a vyvolal nežádoucí účinky v samčích reprodukčních orgánech (studie toxicity po opakovaném podávání). Fertilita nebyla snížena.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Povidon

Krospovidon typ A

Předbobtnalý škrob

Mastek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Laktosa

Magnesium-stearát

Potah

Oxid titaničitý (E171)

Hypromelosa (E464)

Makrogol 400

Žlutý oxid železitý (E172)

Polysorbát (E 433)

Hlinitý lak chinolinové žluti (E104)

Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

HDPE lahvičky: 2 roky

Blistry: 18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

HDPE lahvičky: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Blistry: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem.

Velikost balení 30 a 100 potahovaných tablet.

OPA/Alu/PVC – Aluminiové blistry. Velikost balení 28, 30 a 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/675/006-010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. března 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUSTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Jméno a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Velká Británie

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Francie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění příslušné šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A REGISTRACE

• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADE NÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, že veškeré změny bezpečnostního profilu referenčního léčivého přípravku, které by vyžadovaly změny plánu řízení rizik nebo příbalové informace, budou okamžitě implementovány i pro Leflunomide Teva.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Systém farmakovigilance

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl implementován a fungoval systém farmakovigilance před uvedením a během uvedení přípravku na trh, jak je stanoveno v modulu 1.8.1 schválené registrace.

Plán řízení rizik (RPM)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční studie činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance tak, jak byly schváleny v RMP uvedeném v modulu 1.8.2 schválené registrace a dle případných následných aktualizací RPM schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen:

- Jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současnou specifikaci bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik.
- Do 60 dnů po dosažení důležitého milníku (týkající se farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- Na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.

PSURy

Cyklus PSUR přípravku Leflunomide Teva bude odpovídat referenčnímu přípravku Arava, pokud není uvedeno jinak.

• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ tohoto LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby všichni lékaři, u kterých se předpokládá, že budou předepisovat/používat přípravek Repso, obdrželi edukační materiál pro lékaře, který bude obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Informační leták pro lékaře

Informační leták pro lékaře musí obsahovat následující klíčová sdělení:

- Informaci o tom, že existuje riziko závažného poškození jater, a proto je důležité pravidelně měřit hladiny ALT (SGPT) a kontrolovat funkci jater. Tento leták musí poskytovat informace o snížení dávek, ukončení léčby a eliminační kúře.
- Informaci o zjištěném riziku synergického hepato- nebo hematotoxického účinku při kombinaci s terapií jinými chorobu modifikujícími léky (DMARDs) (např. metotrexát).
- Informaci o riziku teratogenity a tudíž o nutnosti vyvarovat se otěhotnění, dokud nejsou plazmatické hladiny leflunomidu na přijatelné úrovni. Lékaře i pacienty je zapotřebí upozornit, že je pro tento účel dostupná poradenská služba, která poskytne informace o laboratorním stanovení hladiny leflunomidu v plazmě.
- Informaci o riziku infekcí, včetně oportunních infekcí, a kontraindikaci u pacientů se sníženou funkcí imunitního systému.

Informaci o tom, že je zapotřebí pacienty upozornit na závažná rizika spojená s léčbou leflunomidem a poskytnout radu ohledně vhodných preventivních opatření v průběhu léčby

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Leflunomide Teva 10 mg potahované tablety
Leflunomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu (další informace viz Příbalová informace).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 potahovaných tablet

30 potahovaných tablet

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tablety polykejte v celku.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/675/003 28potahovaných tablet
EU/1/11/675/004 30potahovaných tablet
EU/1/11/675/005 100potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Leflunomide Teva 10 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Leflunomide Teva 10 mg potahované tablety
Leflunomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva Pharma B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Leflunomide Teva 10 mg potahované tablety
Leflunomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento přípravek obsahuje laktosu (další informace viz Příbalová informace).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/675/001 30 potahovaných tablet
EU/1/11/675/002 100 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU

Leflunomide Teva 10 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Leflunomide Teva 10 mg potahované tablety
Leflunomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu (další informace viz Příbalová informace).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva Pharma B.V.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/675/001 30 potahovaných tablet
EU/1/11/675/002 100 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Leflunomide Teva 20 mg potahované tablety
Leflunomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu (další informace viz Příbalová informace).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/675/008 28 potahovaných tablet
EU/1/11/675/009 30 potahovaných tablet
EU/1/11/675/010 100 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Leflunomide Teva 20 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Leflunomide Teva 20 mg potahované tablety
Leflunomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva Pharma B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Leflunomide Teva 20 mg potahované tablety
Leflunomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu (další informace viz Příbalová informace).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/675/006 30 potahovaných tablet
EU/1/11/675/007 100 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU

Leflunomide Teva 20 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Leflunomide Teva 20 mg potahované tablety
Leflunomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu (další informace viz Příbalová informace).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva Pharma B.V.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/675/006 30 potahovaných tablet

EU/1/11/675/007 100 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro pacienta

Leflunomide Teva 10 mg potahované tablety leflunomidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Leflunomide Teva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Leflunomide Teva užívat
3. Jak se přípravek Leflunomide Teva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Leflunomide Teva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Leflunomide Teva a k čemu se používá

Leflunomide Teva patří do skupiny látek nazývaných antirevmatické léky. Obsahuje léčivou látku, která se nazývá leflunomid.

Leflunomide Teva se užívá k léčení dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou.

Revmatoidní artritida je forma artritidy, která způsobuje trvalé následky.

Mezi příznaky revmatoidní artritidy patří zánět kloubů, otoky, ztížený pohyb a bolesti. Další příznaky, které ovlivňují celé tělo, jsou ztráta chuti k jídlu, horečka, ztráta energie a anémie (nedostatek červených krvinek).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Leflunomide Teva užívat

Neužívejte Leflunomide Teva:

- pokud jste někdy měl(a) **alergickou** reakci na leflunomid (zejména vážnou kožní reakci často doprovázenou horečkou, bolestí kloubů, červenými skvrnami na kůži nebo puchýři, např. Stevens-Johnsonův syndrom) nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- pokud máte jakékoliv **potíže s játry**,
- pokud trpíte jakýmkoliv potížením, které ovlivňuje **obranyschopnost** Vašeho organismu (např. AIDS),
- pokud máte jakékoliv potíže s funkcí Vaší **kostní dřeně** nebo pokud máte značně snížený počet červených nebo bílých krvinek v krvi nebo nízký počet krevních destiček, v důsledku jiných příčin než revmatoidní nebo psoriatické artritidy.
- pokud trpíte **vážnou infekcí**,
- pokud máte středně závažné nebo závažné **potíže s ledvinami**,
- pokud máte velmi malé množství **proteinů ve Vaší krvi** (hypoproteinemie),
- pokud jste **těhotná, myslíte si, že můžete být těhotná nebo kojíte**.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Leflunomide Teva se porad'te se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- Pokud již máte nízký počet červených nebo bílých krvinek (anémie nebo leukopenie), nízký počet krevních destiček, což může zvýšit krvácení nebo modřiny (trombocytopenie), pokud máte nízkou funkci kostní dřeně nebo pokud kostní dřeň nefunguje správně, Váš lékař Vám může doporučit některé léky, které urychlí odstranění Leflunomidu Teva z Vašeho těla.
- pokud se u Vás objeví otok dásní, vředy, a uvolněné zuby (infekční onemocnění známé jako ulcerózní stomatitida), měli byste kontaktovat svého lékaře, který může doporučit, abyste přestal/a užívat přípravek Leflunomide Teva.
- pokud přejdete na jiný lék k léčbě revmatoidní artritidy nebo pokud jste v nedávné době užíval/a léky, které mohou být škodlivé pro Vaše játra nebo krev, může Vám Váš lékař doporučit užívat určité léky, aby urychlil odstraňování Leflunomidu Teva z vašeho těla nebo může pečlivě sledovat, když začnete Leflunomid Teva užívat.
- pokud jste někdy trpěli **tuberkulózou nebo intersticiálním plicním onemocněním** (plicní onemocnění),
- pokud jste **muž** a přejete si stát se otcem dítěte. Protože nelze vyloučit přechod Leflunomidu Teva do spermatu, má být během léčby přípravkem Leflunomide Teva používána spolehlivá antikoncepce. Muži, kteří se chtějí stát otcem dítěte, by se měli obrátit na svého lékaře, který jim může doporučit přerušování užívání přípravku Leflunomide Teva a podání určitých léků k rychlejšímu a dostatečnému odstranění přípravku Leflunomide Teva z organismu. Potom bude třeba udělat krevní test, aby se potvrdilo, že Leflunomide Teva byl z Vašeho těla dostatečně vyloučen, a pak je třeba počkat alespoň další 3 měsíce před pokusem o oplodnění.

Leflunomide Teva může někdy působit potíže s Vaší krví, játry, plícemi nebo nervy v ruce či nohou. Také může působit některé závažné alergické reakce nebo zvýšit riziko závažné infekce. Pro více informací si, prosím, přečtete bod 4 (Možné nežádoucí účinky).

Váš lékař Vám bude před začátkem a během léčby přípravkem Leflunomide Teva v pravidelných intervalech dělat **krevní testy**, aby Vám kontroloval krvinky a játra. Váš lékař Vám také bude pravidelně kontrolovat tlak krve, protože Leflunomide Teva může působit jeho zvýšení.

Děti a dospívající

Používání přípravku Leflunomide Teva se nedoporučuje u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a Leflunomide Teva

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste užíval(a) v nedávné době nebo které možná budete užívat.

Je to zvláště důležité, pokud užíváte:

- jiné léčivé přípravky na **revmatoidní artritidu**, např. metotrexat a azatioprin (imunosupresiva), chlorochin a hydroxychlorochin (antimalarika), zlato (podávané ústy nebo ve formě injekcí) a D-penicilamin. Protože tyto přípravky mohou zvýšit riziko výskytu nežádoucích účinků, nedoporučuje se jejich užívání, během užívání přípravku Leflunomide Teva.
- **léčivý přípravek nazývaný kolestyramin (užívaný ke snížení vysoké hladiny cholesterolu) nebo aktivní uhlí**, protože tyto léčivé přípravky mohou snížit množství Leflunomide Teva vstřebané do organismu,
- **fenytoin** (užívaný k léčbě epilepsie), **warfarin** nebo **fenprokumon** (užívaný k ředění krve) nebo **tolbutamid** (užívaný k léčbě cukrovky II. typu), protože tyto léčivé přípravky mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků. Odbourávají se prostřednictvím enzymu CYP 2C9.

Pokud již užíváte nesteroidní **protizánětlivé** léčivé přípravky (NSAID) a/nebo **kortikosteroidy**, můžete je dále používat i po zahájení léčby přípravkem Leflunomide Teva.

Očkování

V případě, že musíte být očkován(a), poraďte se se svým lékařem. Některé očkovací látky by se během užívání přípravku Leflunomide Teva a nějaký čas po skončení jejího užívání neměly podávat.

Užívání přípravku Leflunomide Teva s jídlem, pitím a alkoholem

Pití alkoholu během užívání přípravku Leflunomide Teva může zvýšit možnost poškození jater. Během léčby přípravkem Leflunomide Teva se nedoporučuje konzumace alkoholu.

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek Leflunomide Teva, **pokud jste, nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná.** Jestliže jste těhotná nebo otěhotníte během léčby přípravkem Leflunomide Teva, je zvýšené riziko, že se u Vašeho dítěte objeví závažné vrozené vady.

Ženy, které jsou ve věku, kdy mohou otěhotnět, nesmějí užívat Leflunomide Teva **bez používání spolehlivých antikoncepčních metod, nejméně ještě dva roky po ukončení léčby.** Tyto 2 roky mohou být zkráceny na několik týdnů, pokud budete užívat léky, které Vám doporučil lékař, na urychlení odstranění Leflunomidu Teva z Vašeho těla.

Pokud máte podezření, že jste otěhotněla během užívání přípravku Leflunomide Teva nebo během následujících dvou let po ukončení léčby, musíte **ihned** požádat lékaře o provedení těhotenského testu. Pokud test těhotenství potvrdí, Váš lékař může rozhodnout o léčbě určitými léčivými přípravky, aby urychlil dostatečné odstranění přípravku Leflunomide Teva z Vašeho organismu, a snížil tak riziko pro Vaše dítě.

Sdělte svému lékaři, pokud plánujete otěhotnět po ukončení užívání přípravku Leflunomide Teva, protože je třeba se ujistit, že všechny stopy přípravku Leflunomide Teva byly z těla vyloučeny před tím, než se pokusíte otěhotnět. V každém případě by mělo být potvrzeno krevními testy, že Leflunomide Teva byl z Vašeho organismu dostatečně odstraněn a i poté byste měla vyčkat alespoň dalších 6 týdnů, než otěhotníte.

Pro další informace o laboratorních testech kontaktujte, prosím, svého lékaře.

Leflunomide Teva **neužívejte**, pokud **kojíte**, protože leflunomid přechází do mateřského mléka.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Leflunomide Teva může způsobit, že cítíte závrať, což může zhoršit Vaši schopnost soustředit se a reagovat.

Pokud máte pocit, že jsou Vaše schopnosti zhoršeny, neříd'te ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Leflunomide Teva obsahuje laktózu. Pokud Vám Váš lékař řekl, že jste alergický(á) na některé druhy cukrů, poraďte se se svým lékařem před užitím tohoto léku.

3. Jak se Leflunomide Teva užívá

Vždy užívejte přípravek Leflunomide Teva přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Léčba přípravkem Leflunomide Teva by měla být zahájena a sledována specialistou se zkušenostmi v léčbě revmatoidní artritidy.

První tři dny je obvyklá počáteční dávka 100 g leflunomidu denně. Poté potřebuje většina pacientů dávku 10 nebo 20 mg leflunomidu denně v závislosti na závažnosti onemocnění.

Polykejte tablety **celé** s dostatečným množstvím **vody**. Přípravek Leflunomide Teva můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

Může trvat 4 až 6 týdnů, než začnete pociťovat zlepšení svého stavu. Někteří pacienti dokonce mohou zaznamenat ještě další zlepšení po 4 až 6 měsících léčby.

Leflunomide Teva se obvykle užívá dlouhodobě.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Leflunomide Teva, než jste měl(a)

Pokud si Vy nebo kdokoli jiný vezme více přípravku Leflunomide Teva najednou, nebo pokud se domníváte, že došlo k polknutí tablet dítětem, obraťte se na svého lékaře nebo jinou lékařskou pomoc. Vezměte, prosím, zbývající tablety a krabičku s sebou do nemocnice nebo k lékaři, aby věděl, které tablety byly užity.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Leflunomide Teva

Pokud si zapomenete vzít dávku, vezměte si ji hned, jakmile jste si vzpomněl(a), pokud není již čas pro příští dávku. Neberte dvojitou dávku, abyste doplnil(a) zapomenutou dávku.

Máte-li jakékoliv další otázky, týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě sdělte svému lékaři a přestaňte užívat přípravek Leflunomide Teva:

- jestliže pociťíte **slabost**, zmatenost nebo závrať nebo máte **potíže s dýcháním**, protože to mohou být příznaky závažné alergické reakce,
- jestliže se u Vás objeví **kožní vyrážka** nebo **vředy v ústech**, protože se může jednat o závažné, někdy život ohrožující reakce (např. Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme).

Okamžitě sdělte svému lékaři, jestliže se u Vás objeví:

- **bledá pokožka, unavenost** nebo **podlitiny**, protože to mohou být příznaky onemocnění krve způsobené nerovnováhou jednotlivých typů krevních buněk, z nichž se krev skládá,
- **unavenost, bolest břicha** nebo **žloutenka** (žluté zbarvení očí nebo kůže), protože to mohou být příznaky závažných stavů jako je selhání jater, které může být smrtelné,
- jakékoliv příznaky **infekce** jako jsou **horečka, bolest v krku** nebo **kašel**, protože tento přípravek může zvýšit riziko závažné infekce, která může být život ohrožující,
- **kašel** nebo **dýchací potíže**, protože mohou ukazovat na zánět plic (intersticiální plicní onemocnění).
- neobvyklé brnění, slabost nebo bolest v rukou či nohou, protože může jít o problémy s nervy (tzv. periferní neuropatie).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- mírné zvýšení krevního tlaku,
- snížení počtu bílých krvinek (leukopenie), které může vést ke zvýšení infekcí
- abnormální kožní citlivost jako mravenčení (parestezie),
- bolest hlavy,
- závrať,
- průjem,
- nevolnost,
- zvracení,
- zánět v ústech, tvorba vředů v ústech,
- bolesti břicha,

- zvýšené vypadávání vlasů,
- ekzém,
- vyrážka,
- svědění,
- suchá kůže,
- bolest způsobená zánětem blány obklopující šlachy, obvykle na nohou nebo na rukou,
- zvýšená hladina některých enzymů v krvi (kreatinfosfokinázy),
- snížení chuti k jídlu,
- úbytek hmotnosti (obvykle nevýznamný),
- mírné alergické reakce,
- zvýšení výsledků některých jaterních testů
- problémy s nervy v rukou či nohou (periferní neuropatie).

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- pokles počtu červených krvinek, které může způsobit bledost kůže, slabost nebo dušnost (anémie),
- pokles počtu krevních destiček, které může způsobit zvýšený výskyt krvácení nebo modřin,
- poruchy chuti,
- kopřivka (dráždivá vyrážka),
- přetržení šlachy,
- snížené hladiny draslíku v krvi, které mohou způsobit svalovou slabost, záškuby nebo abnormální srdeční činnost
- zvýšení hladin tuku v krvi (cholesterol a triglyceridy),
- snížení hladin fosfátů v krvi,
- úzkost.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1000)

- výrazné zvýšení krevního tlaku,
- závažné snížení počtu krevních buněk, které může způsobit slabost, modřiny nebo infekce
- závažné snížení počtu bílých krvinek (leukopenie), které může způsobit snadný vznik infekcí
- krevní poruchy
- zánět plic (intersticiální onemocnění plicní), které může být smrtelné,
- zvýšení hladin některých enzymů v krvi (laktátdehydrogenáza),
- těžké infekce zvané sepse, které mohou být smrtelné,
- zvýšení některých výsledků jaterních testů, které se mohou vyvinout do tak závažných stavů, jako jsou zánět jater a žloutenka.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)

- Infekce charakteristická vysokou horečkou, bolestí v krku, kožními lézemi a výrazným snížením počtu některých bílých krvinek (agranulocytóza),
- zánět slinivky břišní, který může způsobit výraznou bolest břicha a zad,
- závažné, někdy život ohrožující reakce (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multifonní erytém),
- závažné alergické reakce,
- zánět malých cév (vaskulitida, včetně kožní nekrotizující vaskulitidy),
- závažné poškození jater, jako je jaterní selhání nebo nekróza, které mohou být smrtelné.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit četnost)

- selhání jater,
- snížení hladiny kyseliny močové v krvi,
- vratná neplodnost u mužů,
- kožní lupus (charakterizovaný vyrážkou/erytémem na oblastech kůže vystavených světlu),
- lupénka (nový výskyt nebo zhoršení)

Pokud se kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. Jak se Leflunomide Teva uchovává

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku lahvičky. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tablety uchovávané v lahvičce: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Tablety uchovávané v blistrech: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Nevhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Leflunomide Teva obsahuje

- Léčivou látkou je leflunomidum. Jedna tableta obsahuje leflunomidum 10 mg.
- Pomocnými látkami jsou:
 - Jádru tablety: monohydrát laktosy, povidon, krospovidon typ A, předbobtnalý škrob, mastek, koloidní bezvodý oxid křemičitý, laktosa, magnesium-stearát.
 - Potah tablety: oxid titaničitý (E171), polydextrosa, hypromelosa, triethyl-citrát a makrogol 8000.

Jak přípravek Leflunomide Teva vypadá a co obsahuje toto balení

Leflunomide Teva 10 mg, potahované tablety jsou bílé kulaté potahované tablety, s označením „10“ na jedné straně, a s označením „L“ na druhé straně.

Leflunomide Teva v lahvičce

Velikost balení 30 a 100 potahovaných tablet.

Leflunomide Teva v blistrech

Velikost balení 28, 30 a 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10,
3542 DR Utrecht,
Nizozemsko

Výrobci:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Maďarsko

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,

East Sussex,
BN22 9AG,
Velká Británie

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
Nizozemsko

TEVA Santé
Rue Bellocier,
89107 Sens,
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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
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 Latvija
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro pacienta

Leflunomide Teva 20 mg potahované tablety leflunomidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Leflunomide Teva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Leflunomide Teva užívat
3. Jak se přípravek Leflunomide Teva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Leflunomide Teva uchovávat
6. Další informace

1. Co je Leflunomide Teva a k čemu se používá

Leflunomide Teva patří do skupiny látek nazývaných antirevmatické léky. Obsahuje léčivou látku, která se nazývá leflunomid.

Leflunomide Teva se užívá k léčení dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou.

Revmatoidní artritida je forma artritidy, která způsobuje trvalé následky.

Mezi příznaky revmatoidní artritidy patří zánět kloubů, otoky, ztížený pohyb a bolesti. Další příznaky, které ovlivňují celé tělo, jsou ztráta chuti k jídlu, horečka, ztráta energie a anémie (nedostatek červených krvinek).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Leflunomide Teva užívat

Neužívejte Leflunomide Teva:

- pokud jste někdy měl(a) **alergickou** reakci na leflunomid (zejména vážnou kožní reakci často doprovázenou horečkou, bolestí kloubů, červenými skvrnami na kůži nebo puchýři, např. Stevens-Johnsonův syndrom) nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku (uvednou v bodě 6)
- pokud máte jakékoliv **potíže s játry**,
- pokud trpíte jakýmkoliv potížením, které ovlivňuje **obranyschopnost** Vašeho organismu (např. AIDS),
- pokud máte jakékoliv potíže s funkcí Vaší **kostní dřeně** nebo pokud máte značně snížený počet červených nebo bílých krvinek v krvi nebo nízký počet krevních destiček, v důsledku jiných příčin než revmatoidní nebo psoriatické artritidy,
- pokud trpíte **vážnou infekcí**,
- pokud máte středně závažné nebo závažné **potíže s ledvinami**,
- pokud máte velmi malé množství **proteinů ve Vaší krvi** (hypoproteinemie),
- pokud jste **těhotná, myslíte si, že můžete být těhotná nebo kojíte**.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Leflunomide Teva se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- Pokud již máte nízký počet červených nebo bílých krvinek (anémie nebo leukopenie), nízký počet krevních destiček, což může zvýšit krvácení nebo modřiny (trombocytopenie), pokud máte nízkou funkci kostní dřeně nebo pokud kostní dřeň nefunguje správně, Váš lékař Vám může doporučit některé léky, které urychlí odstranění Leflunomidu Teva z Vašeho těla.
- pokud se u Vás objeví otok dásní, vředy, a uvolněné zuby (infekční onemocnění známé jako ulcerózní stomatitida), měli byste kontaktovat svého lékaře, který může doporučit, abyste přestal/a užívat přípravek Leflunomide Teva.
- pokud přejdete na jiný lék k léčbě revmatoidní artritidy nebo pokud jste v nedávné době užíval/a léky, které mohou být škodlivé pro Vaše játra nebo krev, může Vám Váš lékař doporučit užívat určité léky, aby urychlil odstraňování Leflunomidu Teva z vašeho těla nebo může pečlivě sledovat, když začnete Leflunomid Teva užívat.
- pokud jste někdy trpěli **tuberkulózou nebo intersticiálním plicním onemocněním** (plicní onemocnění),
- pokud jste **muž** a přejete si stát se otcem dítěte. Protože nelze vyloučit přechod Leflunomidu Teva do spermatu, má být během léčby přípravkem Leflunomide Teva používána spolehlivá antikoncepce. Muži, kteří se chtějí stát otcem dítěte, by se měli obrátit na svého lékaře, který jim může doporučit přerušování užívání přípravku Leflunomide Teva a podání určitých léků k rychlejšímu a dostatečnému odstranění přípravku Leflunomide Teva z organismu. Potom bude třeba udělat krevní test, aby se potvrdilo, že Leflunomid Teva byl z Vašeho těla dostatečně vyloučen, a pak je třeba počkat alespoň další 3 měsíce před pokusem o oplodnění.

Leflunomide Teva může někdy působit potíže s Vaší krví, játry, plícemi nebo nervy v ruce či nohou. Také může působit některé závažné alergické reakce nebo zvýšit riziko závažné infekce. Pro více informací si, prosím, přečtěte bod 4 (Možné nežádoucí účinky).

Váš lékař Vám bude před začátkem a během léčby přípravkem Leflunomide Teva v pravidelných intervalech dělat **krevní testy**, aby Vám kontroloval krvinky a játra. Váš lékař Vám také bude pravidelně kontrolovat tlak krve, protože Leflunomide Teva může působit jeho zvýšení.

Děti a dospívající

Používání přípravku Leflunomide Teva se nedoporučuje u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a Leflunomide Teva

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste užíval(a) v nedávné době nebo které možná budete užívat.

Je to zvláště důležité pokud užíváte:

- jiné léčivé přípravky na **revmatoidní artritidu**, např. metotrexat a azatioprin (imunosupresiva), chlorochin a hydroxychlorochin (antimalarika), zlato (podávané ústy nebo ve formě injekcí) a D-penicilamin. Protože tyto přípravky mohou zvýšit riziko výskytu nežádoucích účinků, nedoporučuje se jejich užívání, během užívání přípravku Leflunomide Teva.
- **léčivý přípravek nazývaný kolestyramin (užívaný ke snížení vysoké hladiny cholesterolu) nebo aktivní uhlí**, protože tyto léčivé přípravky mohou snížit množství Leflunomide Teva vstřebané do organismu,
- **fenytoin** (užívaný k léčbě epilepsie), **warfarin** nebo **fenprokumon** (užívaný k ředění krve) nebo **tolbutamid** (užívaný k léčbě cukrovky II. typu), protože tyto léčivé přípravky mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků. Odbourávají se prostřednictvím enzymu CYP 2C9.

Pokud již užíváte nesteroidní **protizánětlivé** léčivé přípravky (NSAID) a/nebo **kortikosteroidy**, můžete je dále používat i po zahájení léčby přípravkem Leflunomide Teva.

Očkování

V případě, že musíte být očkován(a), poraďte se se svým lékařem. Některé očkovací látky by se během užívání přípravku Leflunomide Teva a nějaký čas po skončení jejího užívání neměly podávat.

Užívání přípravku Leflunomide Teva s jídlem, pitím a alkoholem

Pití alkoholu během užívání přípravku Leflunomide Teva může zvýšit možnost poškození jater. Během léčby přípravkem Leflunomide Teva se nedoporučuje konzumace alkoholu.

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek Leflunomide Teva, **pokud jste, nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná.** Jestliže jste těhotná nebo otěhotníte během léčby přípravkem Leflunomide Teva, je zvýšené riziko, že se u Vašeho dítěte objeví závažné vrozené vady.

Ženy, které jsou ve věku, kdy mohou otěhotnět, nesmí užívat Leflunomide Teva **bez používání spolehlivých antikoncepčních metod. , nejméně ještě dva roky po ukončení léčby.** Tyto 2 roky mohou být zkráceny na několik týdnů, pokud budete užívat léky, které Vám doporučil lékař, na urychlení odstranění Leflunomidu Teva z Vašeho těla.

Pokud máte podezření, že jste otěhotněla během užívání přípravku Leflunomide Teva nebo během následujících dvou let po ukončení léčby, musíte **ihned** požádat lékaře o provedení těhotenského testu. Pokud test těhotenství potvrdí, Váš lékař může rozhodnout o léčbě určitými léčivými přípravky, aby urychlil odstranění přípravku Leflunomide Teva z Vašeho organismu, a snížil tak riziko pro Vaše dítě.

Sdělte svému lékaři, pokud plánujete otěhotnět po ukončení užívání přípravku Leflunomide Teva, protože je třeba se ujistit, že všechny stopy přípravku Leflunomide Teva byly z těla vyloučeny před tím, než se pokusíte otěhotnět. V každém případě by mělo být potvrzeno krevními testy, že Leflunomide Teva byl z Vašeho organismu dostatečně odstraněn a i poté byste měla vyčkat alespoň dalších 6 týdnů, než otěhotníte.

Pro další informace o laboratorních testech kontaktujte, prosím, svého lékaře.

Leflunomide Teva **neužívejte**, pokud **kojíte**, protože leflunomid přechází do mateřského mléka.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Leflunomide Teva může způsobit, že cítíte závrať, což může zhoršit Vaši schopnost soustředit se a reagovat.

Pokud máte pocit, že jsou Vaše schopnosti zhoršeny, neříd'te ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Leflunomide Teva obsahuje laktózu. Pokud Vám Váš lékař řekl, že jste alergický(á) na některé druhy cukrů, poraďte se se svým lékařem před užitím tohoto léku.

3. Jak se Leflunomide Teva užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

První tři dny je obvyklá počáteční dávka 100 g leflunomidu denně. Poté potřebuje většina pacientů dávku 10 nebo 20 mg leflunomidu denně v závislosti na závažnosti onemocnění.

Polykejte tablety **celé** s dostatečným množstvím **vody**. Přípravek Leflunomide Teva můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

Může trvat 4 až 6 týdnů, než začnete pociťovat zlepšení svého stavu. Někteří pacienti dokonce mohou zaznamenat ještě další zlepšení po 4 až 6 měsících léčby.

Leflunomide Teva se obvykle užívá dlouhodobě.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Leflunomide Teva, než jste měl(a)

Pokud si Vy nebo kdokoli jiný vezme více přípravku Leflunomide Teva najednou, nebo pokud se domníváte, že došlo k polknutí tablet dítětem, obraťte se na svého lékaře nebo jinou lékařskou pomoc. Vezměte, prosím, zbývající tablety a krabičku s sebou do nemocnice nebo k lékaři, aby věděl, které tablety byly užity.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Leflunomide Teva

Pokud si zapomenete vzít dávku, vezměte si ji hned, jakmile jste si vzpomněl(a), pokud není již čas pro příští dávku. Neberte dvojitou dávku, abyste doplnil(a) zapomenutou dávku.

Máte-li jakékoliv další otázky, týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě sdělte svému lékaři a přestaňte užívat přípravek Leflunomide Teva:

- jestliže pociťíte **slabost**, zmatenost nebo závrať nebo máte **potíže s dýcháním**, protože to mohou být příznaky závažné alergické reakce,
- jestliže se u Vás objeví **kožní vyrážka** nebo **vředy v ústech**, protože se může jednat o závažné, někdy život ohrožující reakce (např. Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme).

Okamžitě sdělte svému lékaři, jestliže se u Vás objeví:

- **bledá pokožka, unavenost** nebo **podlitiny**, protože to mohou být příznaky onemocnění krve způsobené nerovnováhou jednotlivých typů krevních buněk, z nichž se krev skládá,
- **unavenost, bolest břicha** nebo **žloutenka** (žluté zabarvení očí nebo kůže), protože to mohou být příznaky závažných stavů jako je selhání jater, které může být smrtelné,
- jakékoliv příznaky **infekce** jako jsou **horečka, bolest v krku** nebo **kašel**, protože Leflunomide Teva může zvýšit riziko závažné infekce, která může být život ohrožující,
- **kašel** nebo **dýchací potíže**, protože mohou ukazovat na zánět plic (intersticiální plicní onemocnění),
- neobvyklé brnění, slabost nebo bolest v rukou či nohou, protože může jít o problémy s nervy (tzv. periferní neuropatie).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- mírné zvýšení krevního tlaku,
- snížení počtu bílých krvinek (leukopenie), které může vést ke zvýšení infekcí,
- abnormální kožní citlivost jako mravenčení (parestzie),
- bolest hlavy,
- závrať,
- průjem,
- nevolnost,
- zvracení,
- zánět v ústech, tvorba vředů v ústech,
- bolesti břicha,
- zvýšené vypadávání vlasů,
- ekzém,
- vyrážka,

- svědění,
- suchá kůže,
- bolest způsobená zánětem blány obklopující šlachy, obvykle na nohou nebo na rukou,
- zvýšená hladina některých enzymů v krvi (kreatinfosfokinázy),
- snížení chuti k jídlu,
- úbytek hmotnosti (obvykle nevýznamný),
- mírné alergické reakce,
- zvýšení výsledků některých jaterních testů
- problémy s nervy v rukou či nohou (periferní neuropatie).

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- pokles počtu červených krvinek, které může způsobit bledost kůže, slabost nebo dušnost (anémie),
- pokles počtu krevních destiček, které může způsobit zvýšený výskyt krvácení nebo modřin,
- poruchy chuti,
- kopřivka (dráždivá vyrážka),
- přetržení šlachy,
- snížené hladiny draslíku v krvi, které mohou způsobit svalovou slabost, záškuby nebo abnormální srdeční činnost
- zvýšení hladin tuku v krvi (cholesterol a triglyceridy),
- snížení hladin fosfátů v krvi,
- úzkost.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1000)

- výrazné zvýšení krevního tlaku,
- závažné snížení počtu krevních buněk, které může způsobit slabost, modřiny nebo infekce
- závažné snížení počtu bílých krvinek (leukopenie), které může způsobit snadný vznik infekcí
- krevní poruchy
- zánět plic (intersticiální onemocnění plicní), které může být smrtelné,
- zvýšení hladin některých enzymů v krvi (laktátdehydrogenáza),
- těžké infekce zvané seps, které mohou být smrtelné,
- zvýšení některých výsledků jaterních testů, které se mohou vyvinout do tak závažných stavů, jako jsou zánět jater a žloutenka.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)

- Infekce charakteristická vysokou horečkou, bolestí v krku, kožními lézemi a výrazným snížením počtu některých bílých krvinek (agranulocytóza),
- zánět slinivky břišní, která může způsobit výraznou bolest břicha a zad,
- závažné, někdy život ohrožující reakce (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multifonní erytém),
- závažné alergické reakce,
- zánět malých cév (vaskulitida, včetně kožní nekrotizující vaskulitidy),
- závažné poškození jater, jako je jaterní selhání nebo nekróza, které mohou být smrtelné.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit četnost)

- selhání jater
- snížení hladiny kyseliny močové v krvi
- vratná neplodnost u mužů
- kožní lupus (charakterizovaný vyrážkou/erytémem na oblastech kůže vystavených světlu)
- lupénka (nový výskyt nebo zhoršení)

Pokud se kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. Jak se Leflunomide Teva uchovává

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a na štítku lahvičky. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tablety uchovávané v lahvičce: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Tablety uchovávané v blistrech: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Leflunomide Teva obsahuje

- Léčivou látkou je leflunomidum. Jedna tableta obsahuje leflunomidum 20 mg.
- Pomocnými látkami jsou:
 - Jádru tablety: monohydrát laktosy, povidon, krosypovidon typ A, předbobtnalý škrob, mastek, koloidní bezvodý oxid křemičitý, laktosa, magnesium-stearát.
 - Potah tablety: oxid titaničitý (E171), hypromelosa, makrogol 400, žlutý oxid železitý (E172), polysorbát, hlinitý lak chinolinové žluti (E104), hlinitý lak indigokarmínu.

Jak přípravek Leflunomide Teva vypadá a co obsahuje toto balení

Leflunomide Teva 20 mg, potahované tablety jsou tmavě béžové potahované tablety tvaru trojúhelníku, s vyrytým „20“ na jedné straně a „L“ na druhé straně.

Leflunomide Teva v lahvičce:

Velikost balení 30 a 100 potahovaných tablet.

Leflunomide Teva v blistrech:

Velikost balení 28, 30 a 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10,
3542 DR Utrecht,
Nizozemsko

Výrobci:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Maďarsko

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,

BN22 9AG,
Velká Británie

Pharmachemie B.V.,
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
Nizozemsko

TEVA Santé
Rue Bellocier,
89107 Sens,
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována{MM/RRRR}

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>