

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Leflunomide medac 10 mg apvalkotās tabletes  
Leflunomide medac 15 mg apvalkotās tabletes  
Leflunomide medac 20 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Leflunomide medac 10 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg leflunomīda (*leflunomidum*).

Leflunomide medac 15 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg leflunomīda (*leflunomidum*).

Leflunomide medac 20 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg leflunomīda (*leflunomidum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Leflunomide medac 10 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 76 mg laktozes (monohidrāta veidā) un 0,06 mg sojas lecitīna.

Leflunomide medac 15 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 114 mg laktozes (monohidrāta veidā) un 0,09 mg sojas lecitīna.

Leflunomide medac 20 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 152 mg laktozes (monohidrāta veidā) un 0,12 mg sojas lecitīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Leflunomide medac 10 mg apvalkotās tabletes

Balta vai gandrīz balta, apaļa apvalkotā tablete aptuveni 6 mm diametrā.

Leflunomide medac 15 mg apvalkotās tabletes

Balta vai gandrīz balta, apaļa apvalkotā tablete ar aptuveni 7 mm diametru un marķējumu “15” vienā pusē.

Leflunomide medac 20 mg apvalkotās tabletes

Balta vai gandrīz balta, apaļa apvalkotā tablete 8 mm diametrā ar dalījuma līniju vienā tabletes pusē. Tableti var sadalīt divās vienādās daļās.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Leflunomīds indicēts pieaugušajiem:

- aktīvā reimatoīdā artrīta ārstēšanai kā “slimību modificējošas antireimatisks zāles” (DMARD – *disease-modifying antirheumatic drugs*);
- aktīvā psoriātiskā artrīta ārstēšanai.

Hepatotoksisku vai hematotoksisku DMARD (piemēram, metotreksāta) lietošana nesēnā pagātnē vai vienlaicīga lietošana var izraisīt pastiprinātas blakusparādības, tādēļ pirms terapijas nozīmēšanas rūpīgi jāizvērtē leflunomīda terapijas riska/ieguvumu aspekti.

Turklāt, pārejot no leflunomīda uz kādām citām DMARD, neveicot procedūras iepriekšējo zāļu izvadi no organisma (skatīt 4.4. apakšpunktu), papildus blakusparādību risks pieaug pat pēc ievērojama laika perioda pēc pārejas uz citu zāļu lietošanu.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu jāsāk un jāuzrauga reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta ārstēšanā pieredzējušiem speciālistiem.

Vienlaikus un vienādi bieži jāpārbauda alanīnaminotransferāzes (AlAT) (jeb seruma glutamīnpiruvātsferāzes SGPT) līmenis un pilna asinsaina, tai skaitā leikocitārā formula un trombocītu skaits:

- pirms leflunomīda lietošanas uzsākšanas;
- ik pēc divām nedēļām pirmos sešus ārstēšanas mēnešus un
- ik pēc 8 nedēļām pēc tam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Devas

- Reimatoīdā artrīta terapija ar leflunomīdu parasti jāuzsāk ar piesātinošu devu – 3 dienas pa 100 mg vienu reizi dienā. Piesātinošās devas izlaišana var samazināt nevēlamo blakusparādību risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).  
Ieteicamā uzturošā deva ir no 10 mg līdz 20 mg leflunomīda vienu reizi dienā atkarībā no slimības smaguma (aktivitātes).
- Psoriātiska artrīta terapija ar leflunomīdu jāsāk ar piesātinošu devu – 3 dienas 100 mg vienu reizi dienā.  
Ieteicamā uzturošā deva ir 20 mg leflunomīda vienu reizi dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Terapeitiskā darbība parasti sākas pēc 4 - 6 nedēļām un turpmāk stāvoklis var uzlaboties 4 - 6 mēnešu laikā.

Pacientiem ar vieglu nieru mazspēju devas pielāgošana nav ieteicama.

Pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, deva nav jāpielāgo.

#### *Pediātriskā populācija*

Leflunomide medac nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo efektivitāte un drošums juvenīla reimatoīdā artrīta (JRA) gadījumā nav noskaidrots (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

Leflunomide medac tabletes paredzētas iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas ar pietiekamu šķidruma daudzumu. Ja leflunomīdu lieto kopā ar pārtiku, tā absorbcijas apjoms nemainās.

#### 4.3. Kontraindikācijas

- Paaugstināta jutība (jo īpaši – pacientiem ar Stīvensa-Džonsona sindromu anamnēzē, toksisku epidermas nekrolīzi un *erythema multiforme*) pret aktīvo vielu, galveno aktīvo metabolītu teriflunomīdu, zemesriekstiem vai soju, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.
- Pacientiem ar smagu imūndeficītu, piemēram, AIDS pacientiem.

- Pacienti ar būtiskiem kaulu smadzeņu darbības traucējumiem vai būtisku anēmiju, leukopēniju, neitropēniju vai trombocitopēniju, kuras iemesls nav reimatoīdais artrīts vai psoriātiskais artrīts.
- Pacienti ar smagām infekcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu),
- Pacienti ar vidēju vai smagu nieru mazspēju, jo šajā pacientu grupā nav pietiekamas klīniskas pieredzes.
- Pacienti ar smagu hipoproteinēmiju, piemēram, ar nefrotisko sindromu.
- Grūtniecēm vai fertīlām sievietēm, kuras leflunomīda terapijas laikā un periodā, kad aktīvā metabolīta līmenis plazmā ir virs 0,02 mg/l, nelieto efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.6. apakšpunktu). Grūtniecība jāizslēdz jau pirms leflunomīda terapijas sākuma.
- Sievietēm zīdīšanas laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vienlaicīgi lietot hepatotoksiskas vai hematotoksiskas SMAZ (piemēram, metotreksātu) nav ieteicams.

Aktīvajam leflunomīda metabolītam A771726 ir garš eliminācijas pusperiods, kas parasti ilgst no 1 līdz 4 nedēļām. Nopietnas nevēlamas blakusparādības (piemēram, hepatotoksicitāte, hematotoksicitāte vai alergiskas reakcijas, kas minētas turpmāk) iespējamas pat tad, kad leflunomīda terapija ir pārtraukta. Tādēļ, ja parādās šādas toksicitātes izpausmes vai kāda cita iemesla dēļ A771726 ātri jāizvada no organisma, jāveic izvadīšanas procedūra. Procedūru var atkārtot, ja tas klīniski nepieciešams.

Par procedūrām zāļu izvadei no organisma un citus ieteikumus plānotas vai nejaušas grūtniecības gadījumā skatīt 4.6. apakšpunktā.

##### Aknu reakcijas

Leflunomīda terapijas laikā par smagu aknu bojājumu, tai skaitā ar letālu iznākumu, ziņots reti. Vairums gadījumu bija pirmo 6 terapijas mēnešu laikā. Daudzos gadījumos vienlaicīgi tika lietota ārstēšana ar citām hepatotoksiskām zālēm. Uzsakta, ka stingri jāizpilda ieteiktie kontroles pasākumi.

ALAT jāpārbauda pirms leflunomīda lietošanas uzsākšanas un pirmo sešu ārstēšanas mēnešu laikā tikpat bieži kā pilna asinsaina (ik pēc divām nedēļām), pēc tam - ik pēc 8 nedēļām.

Ja ALAT koncentrācija no 2 līdz 3 reizēm pārsniedz normas augšējo robežu, jāapsver nepieciešamība samazināt devu līdz 10 mg, un kontrole jāveic ar nedēļas intervālu. Ja ALAT koncentrācija normas augšējo robežu pārsniedz vairāk kā 2 reizes un saglabājas vai, ja ALAT koncentrācija normas augšējo robežu pārsniedz 3 reizes, leflunomīda lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk procedūras organisma attīrīšanai no zālēm. Aknu enzīmu kontroli ieteicams turpināt arī pēc leflunomīda terapijas beigām, līdz to koncentrācija normalizējas.

Sakarā ar iespējamu papildinošu hepatotoksisku iedarbību, leflunomīda terapijas laikā ieteicams izvairīties no alkohola lietošanas.

Tā kā liels leflunomīda aktīvā metabolīta A771726 daudzums saistās ar olbaltumvielām un tiek izvadīts aknu vielmaiņas ceļā un ar žults sekrēciju, pacientiem ar hipoproteinēmiju gaidāms, ka pieaugs A771726 koncentrācija plazmā. Pacienti ar smagu hipoproteinēmiju vai aknu darbības traucējumiem Leflunomide medac ir kontrindicēti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### Hematoloģiskas reakcijas

Vienlaikus ar ALAT pirms leflunomīda lietošanas sākšanas, kā arī ik pēc 2 nedēļām pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā un pēc tam ik pēc 8 nedēļām jāpārbauda pilna asinsaina, tai skaitā leukocitārā formula un trombocītu skaits.

Pacientiem ar jau esošu anēmiju, leikopēniju un/vai trombocitopēniju, kā arī pacientiem ar kaulu smadzeņu darbības traucējumiem vai pastāvēt kaulu smadzeņu darbības nomākuma riskam, hematoloģiska rakstura traucējumu risks pieaug. Parādoties šādiem traucējumiem, lai samazinātu aktīvā metabolīta A771726 koncentrāciju plazmā, jāapsver nepieciešamība veikt zāļu izvadīšanas procedūru (skatīt turpmāk).

Parādoties smagiem hematoloģiskiem traucējumiem, ieskaitot pancitopēniju, Leflunomide medac un jebkura vienlaicīgi lietota kaulu smadzeņu darbību nomācoša ārstēšana jāpārtrauc un jāuzsāk izvadīšanas procedūra.

### Kombinācija ar citiem ārstēšanas veidiem

Līdz šim leflunomīda lietošana kopā ar reimatisko slimību ārstēšanā izmantojamiem pretmalārijas līdzekļiem, (piemēram, hlorohīnu vai hidroksihlorohīnu), intramuskulāri vai perorāli lietojamiem zelta preparātiem, D-penicilamīnu, azatioprīnu un citiem imūnsupresīvajiem līdzekļiem, tai skaitā audzēja nekrozes faktora alfa inhibitoriem, randomizētos pētījumos nav pietiekami pētīta (izņēmums ir metotreksāts, skatīt 4.5. apakšpunktu). Risks, kas saistīts ar kombinētu terapiju, jo īpaši, ja tā ir ilgstoša, nav zināms. Tā kā šādas terapijas rezultātā iespējama papildus vai pat sinerģiska toksicitāte (piemēram, hepato- vai hematotoksicitāte), izmantot zāļu kombinācijas ar citām SMAZ (piemēram, metotreksātu) nav ieteicams.

Teriflunomīdu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar leflunomīdu, jo leflunomīds ir teriflunomīda sākotnējais savienojums.

### Pāreja uz citām zālēm

Tā kā leflunomīds organismā saglabājas ilgstoši, pāreja uz citām SMAZ (piemēram, metotreksātu) bez zāļu izvadīšanas no organisma (skatīt turpmāk) var paaugstināt papildus risku, pat ja laiks kopš pārejas uz citām zālēm ir ilgs (tas ir, kinētiska mijiedarbība, toksiska ietekme uz orgāniem).

Līdzīgā veidā nesena terapija ar hepatotoksiskām vai hematotoksiskām zālēm (piemēram, metotreksātu) var izraisīt paaugstinātu blakusparādību risku; tādēļ šādiem pacientiem leflunomīda terapijas nepieciešamība jāizvērtē, ievērojot ieguvuma un potenciālā riska aspektus. Pēc pārejas uz citām zālēm sākumā nepieciešama stingrāka kontrole.

### Ādas reakcijas

Čūlaina stomatīta gadījumā leflunomīda lietošana jāpārtrauc.

Ļoti retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja leflunomīdu, ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu vai toksisku epidermas nekrolīzi un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS*). Parādoties ādas vai gļotādu reakcijām, kas izraisa aizdomas par smagām reakcijām, Leflunomide medac un cita ar šādām reakcijām iespējami saistīta ārstēšana jāpārtrauc un nekavējoties jāuzsāk pasākumi leflunomīda izvadei no organisma. Šādos gadījumos ir būtiski zāles no organisma izvadīt pilnībā, un atkārtota leflunomīda lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pēc leflunomīda lietošanas ir ziņots par pustulozu psoriāzi un psoriāzes saasināšanos. Ņemot vērā pacienta slimību un anamnēzi, var apsvērt nepieciešamību pārtraukt zāļu lietošanu.

Leflunomīda terapijas laikā pacientiem var rasties ādas čūlas. Ja ir aizdomas par ādas čūlu, kas saistīta ar leflunomīda terapiju, vai ja ādas čūlas saglabājas, neskatoties uz atbilstošu terapiju, jāapsver leflunomīda lietošanas pārtraukšana un pasākumi tā pilnīgai izvadei no organisma. Lēmums atsākt leflunomīda lietošanu pēc ādas čūlām jāpieņem, pamatojoties uz klīnisku vērtējumu par adekvātu brūču dzīšanu.

### Infekcijas

Ir zināms, ka zāles ar imūnsupresīvām īpašībām - līdzīgi leflunomīdam - var paaugstināt pacientu uzņēmību pret infekcijām, tai skaitā oportūnistiskām infekcijām. Infekcijas var būt daudz smagākas, tādēļ var būt nepieciešama agrīna un intensīva terapija. Smagas, nekontrolējamas infekcijas gadījumā var būt nepieciešams leflunomīda lietošanu pārtraukt un ordinēt turpmāk aprakstīto procedūru zāļu izvadei no organisma.

Pacientiem, kuri leflunomīdu saņēmuši vienlaikus ar citiem imūnsupresantiem, retos gadījumos ziņots par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas visiem pacientiem atbilstoši vietējiem ieteikumiem ir jāizvērtē, vai pastāv aktīva un neaktīva (latentu) tuberkuloze. Tas var ietvert medicīnisko anamnēzi, iespējamu iepriekšēju saskari ar tuberkulozi un/vai atbilstošu skrīningu, piemēram, plaušu rentgenizmeklēšanu, tuberkulīna testu un/vai gamma interferona atbrīvošanās testu, ja piemērojams. Ārstiem tiek atgādināts par viltus negatīviem tuberkulīna ādas testa rezultātiem, īpaši pacientiem, kas ir smagi slimī vai kuriem ir imūnās sistēmas nomākums. Pacienti ar tuberkulozi anamnēzē stingri jākontrolē, jo pastāv infekcijas atkārtotas aktivizēšanās iespēja.

### Elpošanas sistēmas reakcijas

Leflunomīda terapijas laikā ir ziņots par intersticiālu plaušu slimību, kā arī reti plaušu hipertensijas gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). To rašanās risks ir paaugstināts pacientiem ar intersticiālu plaušu slimību anamnēzē. Intersticiāla plaušu slimība ir potenciāli letāla slimība, kas var rasties akūti terapijas laikā. Tādi plaušu simptomi kā klepus un aizdusa var būt par iemeslu terapijas pārtraukšanai un turpmākiem izmeklējumiem, ja nepieciešams.

### Perifēra neiropātija

Pacientiem, kas saņēmuši Leflunomide medac, ir ziņots par perifēras neiropātijas gadījumiem. Vairumam pacientu stāvoklis pēc Leflunomide medac lietošanas pārtraukšanas uzlabojās, tomēr galīgais iznākums bija ļoti dažāds, t.i., dažiem pacientiem neiropātija izzuda, bet dažiem pacientiem simptomi saglabājās. Perifēras neiropātijas risku var paaugstināt vecums, kas lielāks par 60 gadiem, vienlaicīga neirotoksisku zāļu lietošana un diabēts. Ja pacientam, kas lieto Leflunomide medac, attīstās perifēra neiropātija, jāapsver nepieciešamība pārtraukt ārstēšanu ar Leflunomide medac un veikt zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Kolīts

Ar leflunomīdu ārstētiem pacientiem ziņots par kolītu, tostarp mikroskopisku kolītu. Ar leflunomīdu ārstētiem pacientiem, kuriem novērojama neizskaidrojama hroniska caureja, jāveic atbilstošas diagnostiskas procedūras.

### Asinsspiediens

Asinsspiediens jāpārbauda pirms leflunomīda terapijas sākuma un periodiski arī vēlāk.

### Vīriešu reproduktīvā funkcija (ieteikumi vīriešiem)

Vīriešiem jāņem vērā, ka ir iespējama toksiska ietekme uz augli. Tādēļ leflunomīda terapijas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Specifisku datu par vīriešu dzimuma izraisītu toksisku ietekmi uz augli nav. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu šo specifisko risku, nav veikti. Lai mazinātu iespējamo risku, vīriešiem, kuri vēlas kļūt par tēvu, leflunomīda terapija jāpārtrauc un 11 dienas jālieto 8 g kolestiramīna 3 reizes dienā vai 50 g aktivētās ogles pulvera 4 reizes dienā.

Jebkurā gadījumā pēc tam pirmo reizi jānosaka A771726 koncentrācija plazmā. Vēlāk A771726 koncentrāciju plazmā jānosaka atkārtoti ne mazāk kā pēc 14 dienām. Ja abos mērījumos noteiktā koncentrācija plazmā ir zemāka par 0,02 mg/l, pēc vismaz 3 mēnešu ilga nogaidīšanas perioda iespējamās ietekmes risks uz augli ir ļoti zems.

#### Zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūra

Nozīmē 8 g kolestiramīna 3 reizes dienā. Alternatīvi var nozīmēt 50 g aktivētās ogles pulvera 4 reizes dienā. Pilnīgai zāļu izvadei no organisma parasti nepieciešamas 11 dienas. Šis laika posms var mainīties atkarībā no klīnisko un laboratorisko izmeklējumu rezultātiem.

#### Ietekme uz jonizētā kalcija līmeņa noteikšanu

Ārstējot ar leflunomīdu un/vai teriflunomīdu (leflunomīda aktīvo metabolītu), jonizētā kalcija līmeņu mērījumos atkarībā no lietotā jonizētā kalcija analizatora veida (piemēram, asins gāzu analizators) var tikt uzrādītas kļūdaini pazeminātas vērtības. Tādējādi novērotā pazeminātā jonizētā kalcija līmeņa ticamība pacientiem, kurus ārstē ar leflunomīdu vai teriflunomīdu, ir apšaubāma. Šaubīgu rezultātu gadījumā ir ieteicams pārbaudīt kopējo ar albumīnu koriģēto kalcija koncentrāciju serumā.

#### Palīgvielas

##### *Laktoze*

Leflunomide medac satur laktozi. Pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes - galaktozes malabsorbciju, šīs zāles nevajadzētu lietot.

##### *Sojas lecitīns*

Leflunomide medac sastāvā ir sojas lecitīns. Leflunomide medac nedrīkst lietot pacientiem ar paaugstinātu jutību pret zemesriekstiem vai soju.

##### *Nātrijs*

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Blakusparādības var būt biežākas nesenas vai vienlaicīgas hepatotoksisko vai hematotoksisko zāļu lietošanas gadījumā, vai arī, ja pēc leflunomīda terapijas šīs zāles lieto bez zāļu izvadīšanas perioda (skatīt arī norādījumus, kas attiecas uz kombinēto terapiju 4.4. apakšpunktā). Tādēļ pēc pārejas uz citām zālēm sākuma periodā ieteicams rūpīgāk kontrolēt aknu enzīmus un hematoloģiskos rādītājus.

#### Metotreksāts

Nelielā (n = 30) pētījumā, nozīmējot vienlaicīgi ar leflunomīdu (no 10 līdz 20 mg dienā) metotreksātu (no 10 līdz 25 mg nedēļā), 5 no 30 pacientiem no 2 līdz 3 reizēm paaugstinājās aknu enzīmu līmenis. Visos gadījumos paaugstināšanās izzuda, 2 pacientiem turpinot lietot abas zāles, bet 3 pacientiem tas izzuda, pārtraucot lietot leflunomīdu. Vēl 5 pacientiem aknu enzīmu līmenis paaugstinājās vairāk kā 3 reizes. Arī šajos gadījumos paaugstināšanās izzuda, 2 pacientiem turpinot lietot abas zāles, bet 3 pacientiem tas izzuda, pārtraucot lietot leflunomīdu.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu leflunomīda (no 10 līdz 20 mg dienā) un metotreksāta (no 10 līdz 25 mg nedēļā) farmakokinētiska mijiedarbība netika reģistrēta.

#### Vakcinācija

Klīniski dati par vakcinācijas efektivitāti un drošumu leflunomīda terapijas laikā nav pieejami. Tomēr vakcinācija ar dzīvām vakcīnām nav ieteicama. Pieņemot lēmumu par dzīvas vakcīnas lietošanu pēc Leflunomide medac terapijas beigām, jāņem vērā ilgstošais leflunomīda eliminācijas pusperiods.

#### Varfarīns un citi kumarīna grupas antikoagulanti

Lietojot vienlaicīgi leflunomīdu un varfarīnu, ziņots par pagarināta protrombīna laika gadījumiem. Klīniskās farmakoloģijas pētījumā ar tika novērota A771726 farmakodinamiska mijiedarbība ar varfarīnu (skatīt turpmāk). Tādēļ, lietojot vienlaicīgi ar varfarīnu un citiem kumarīna grupas antikoagulantiem, ieteicama stingra starptautiskā standartizētā koeficienta (International normalised ratio - INR) novērošana un kontrole.

## NPL/kortikosteroīdi

Ja pacients jau lieto nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL) un/vai kortikosteroīdus, tos var turpināt lietot pēc leflunomīda terapijas uzsākšanas.

## Citu zāļu ietekme uz leflunomīda darbību

### *Kolestiramīns vai aktivētā ogle*

Pacientus, kuri saņem leflunomīdu, nav ieteicams ārstēt ar kolestiramīnu vai aktīvās ogles pulveri, jo rezultātā ātri un nozīmīgi samazinās A771726 (aktīvais leflunomīda metabolīts; skatīt arī 5.2. apakšpunktu) koncentrācija plazmā. Uzskata, ka mehānisma pamatā ir A771726 enterohepatiskās cirkulācijas un/vai gastrointestinālās dialīzes pārtraukums.

### *CYP450 inhibitori un induktori*

*In vitro* inhibēšanas pētījumi cilvēka aknu mikrosomās liecina, ka citohroms P450 (CYP) 1A2, 2C19 un 3A4 iesaistās leflunomīda metabolismā. *In vivo* leflunomīda un cimetidīna (nespecifisks vājš citohroma P450 [CYP] inhibitors) mijiedarbības pētījums ar nenovēroja būtisku ietekmi uz A771726 iedarbību. Pie vienlaicīgas vienas leflunomīda devas lietošanas pacientiem, kuri saņēma rifampicīnu (nespecifisks citohroma P450 inducētājs) dažādās devās, A771726 maksimālā koncentrācija palielinājās par aptuveni 40 %, tomēr būtiskas AUC izmaiņas nekonstatēja. Šīs iedarbības mehānisms nav skaidrs.

## Leflunomīda ietekme uz citām zālēm

### *Perorālie kontraceptīvie līdzekļi*

Pētījumā, kurā veselas brīvprātīgās leflunomīdu lietoja vienlaicīgi ar trifāzisku perorālu kontracepcijas tableti, kas satur 30 µg etinilestradiola, tabletes kontraceptīvā aktivitāte nemazinājās un A771726 farmakokinētikas rādītāji saglabājās paredzētajās robežās. A771726 tika novērota farmakokinētiska mijiedarbība ar perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem (skatīt turpmāk).

Turpmāk minētie farmakokinētiskas un farmakodinamiskas mijiedarbības pētījumi tika veikti ar A771726 (galveno leflunomīda aktīvo metabolītu). Tā kā līdzīgu zāļu savstarpējo mijiedarbību nevar izslēgt, lietojot leflunomīdu ieteiktās devās, jāņem vērā turpmāk minētie pētījuma rezultāti un ieteikumi pacientiem, kas tiek ārstēti ar leflunomīdu.

### *Ietekme uz repaglinīdu (CYP2C8 substrāts)*

Repaglinīda vidējā  $C_{max}$  un AUC palielinājās (attiecīgi 1,7 un 2,4 reizes) pēc atkārtotām A771726 devām, liecinot, ka A771726 ir CYP2C8 inhibitors *in vivo*. Tādēļ ieteicams kontrolēt pacientus, kas vienlaicīgi lieto zāles, kuras metabolizē CYP2C8, piemēram, repaglinīdu, paklitakselu, pioglitazonu vai rosiglitazonu, jo to darbība var pastiprināties.

### *Ietekme uz kofeīnu (CYP1A2 substrāts)*

Atkārtotas A771726 devas samazināja kofeīna (CYP1A2 substrāta) vidējo  $C_{max}$  un AUC vērtību attiecīgi par 18 % un 55 %, liecinot, ka A771726 var būt vājš CYP1A2 induktors *in vivo*. Tādēļ zāles, ko metabolizē CYP1A2 (piemēram, duloksetīnu, alosetronu, teofilīnu un tizanidīnu) jālieto piesardzīgi ārstēšanas laikā ar leflunomīdu, jo tas var vājināt šo zāļu efektivitāti.

### *Ietekme uz organiskiem anjonu transportētāja 3 (OAT3) substrātiem*

Cefaklora vidējā  $C_{max}$  un AUC vērtība palielinājās (attiecīgi 1,43 un 1,54 reizes) pēc atkārtotu A771726 devu lietošanas, liecinot, ka A771726 ir OAT3 inhibitors *in vivo*. Tādēļ, lietojot vienlaikus ar OAT3 substrātiem, piemēram, cefakloru, benzilpenicilīnu, ciprofloksacīnu, indometacīnu, ketoprofēnu, furosemīdu, cimetidīnu, metotreksātu, zidovudīnu, ieteicams ievērot piesardzību.

### *Ietekme uz BCRP (Breast Cancer Resistance Protein – krūts vēža rezistences proteīnu) un /vai organiskiem anjonu transportētājpolipeptīdu B1 un B3 (OATP1B1/B3) substrātiem*

Rosuvastatīna vidējā  $C_{max}$  un AUC vērtība palielinājās (attiecīgi 2,65 un 2,51 reizes), lietojot vairākas A771726 devas. Tomēr nebija acīmredzamas šīs rosuvastatīna koncentrācijas plazmā palielināšanās ietekmes uz HMG-CoA reduktāzes aktivitāti. Lietojot vienlaicīgi, rosuvastatīna deva nedrīkst



pārsniegt 10 mg vienu reizi dienā. Attiecībā uz citiem BCRP substrātiem (piemēram, metotreksātu, topotekānu, sulfasalazīnu, daunorubicīnu, doksorubicīnu) un OATP grupu, īpaši HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem (piemēram, simvastatīnu, atorvastatīnu, pravastatīnu, metotreksātu, nateglinīdu, repaglinīdu, rifampicīnu), vienlaicīgi lietojot, jāievēro piesardzība. Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas zāļu pastiprinātas iedarbības pazīmes un simptomi, un jāapsver nepieciešamība samazināt šo zāļu devu.

*Ietekme uz perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem (0,03 mg etinilestradiola un 0,15 mg levonorgestrela)*

Etinilestradiola vidējā  $C_{max}$  un  $AUC_{0-24}$  vērtība palielinājās (attiecīgi 1,58 un 1,54 reizes) un levonorgestrela  $C_{max}$  un  $AUC_{0-24}$  (attiecīgi 1,33 un 1,41 reizes) pēc atkārtotu A771726 devu lietošanas. Lai gan nav sagaidāms, ka šī mijiedarbība nevēlami ietekmēs perorālo kontraceptīvo līdzekļu efektivitāti, jāpievērš uzmanība perorālās kontracepcijas veidam.

*Ietekme uz varfarīnu (CYP2C9 substrāts)*

A771726 atkārtotas devas neietekmēja S-varfarīna farmakokinētiku, kas liecina, ka A771726 nav CYP2C9 inhibitors vai induktors. Tomēr novēroja Starptautiskā standartizētā koeficienta (INR) samazināšanos par 25 %, lietojot A771726 vienlaicīgi ar varfarīnu un salīdzinot ar varfarīna monoterapiju. Tādēļ, lietojot vienlaicīgi ar varfarīnu, ieteicams stingri novērot un kontrolēt INR.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Leflunomīda aktīvais metabolīts A771726, ja to lieto grūtniecības laikā, domājams var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus. Leflunomīde medac ir kontrindicēta grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un 2 gadus pēc ārstēšanas beigām (skatīt zemāk "nogaidīšanas periods") vai 11 dienas pēc terapijas (skatīt zemāk "Zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūra"), jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Paciente jāinformē, ka gadījumā, kad menstruācijas aizkavējas vai pastāv citi iemesli, kas izraisa aizdomas par iespējamu grūtniecību, nekavējoties jāinformē ārsts un jāveic pārbaudes. Gadījumā, ja pārbaudes rezultāti izrādās pozitīvi, pacientei un ārstam jāapspriež ar šo grūtniecību saistītais risks. Iespējams, ka pirmajās dienās pēc mēnešreižu aizkavēšanās uzsākot zāļu izvadīšanas procedūru, kas aprakstīta turpmāk, un ātri samazinot aktīvā metabolīta koncentrāciju, leflunomīda iedarbības radīto risku auglim var samazināt.

Nelielā prospektīvā pētījumā, kurā piedalījās sievietes ( $n = 64$ ), kurām neparedzēti iestājusies grūtniecība, lietojot leflunomīdu ne ilgāk par trīs nedēļām pēc apaugļošanās, un kam sekoja zāļu izvadīšanas procedūra, netika novērotas nozīmīgas lielu strukturālu defektu kopējā rādītāja atšķirības ( $p = 0,13$ ), salīdzinot ar kādu no salīdzināmām grupām (4,2 % līdzīgas slimības grupā un 4,2 % veselām grūtniecēm [ $n = 78$ ]).

Lai nodrošinātu, ka auglis netiks pakļauts toksiskai A771726 koncentrācijai (mērķa koncentrācija zem 0,02 mg/l), sievietēm, kuras lieto leflunomīdu un plāno grūtniecību, ieteicams uzsākt kādu no tālāk minētajām procedūrām.

##### *Nogaidīšanas periods*

Gaidāms, ka A771726 līmenis plazmā ilgstošu laika periodu var pārsniegt 0,02 mg/l. Koncentrācijas samazināšanās zem 0,02 mg/l sagaidāma aptuveni 2 gadus pēc leflunomīda terapijas beigām.

Pēc 2 gadu ilga nogaidīšanas perioda pirmo reizi nosaka A771726 koncentrāciju plazmā. Pēc ne mazāk kā 14 dienām A771726 koncentrāciju plazmā nosaka atkārtoti. Ja abos mērījumos vielas koncentrācija plazmā nepārsniedz 0,02 mg/l, teratogenitātes risks nav gaidāms.

Lai iegūtu papildu informāciju par parauga pārbaudi, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku vai tā vietējo pārstāvi (skatīt 7. apakšpunktu).

#### *Zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūra*

Pēc leflunomīda terapijas beigām:

- 11 dienas jālieto 8 g kolestiramīna 3 reizes dienā;
- alternatīvi, 11 dienas 50 g aktivētās ogles pulvera 4 reizes dienā.

Tomēr arī pēc jebkuras no minētajām zāļu izvadīšanas procedūrām laika posmā starp pirmo gadījumu, kad aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā ir zemāka par 0,02 mg/l, un olšūnas apaugļošanu nepieciešams pusotra mēneša ilgs nogaidīšanas periods un 2 atsevišķas apstiprinošas pārbaudes ar ne mazāk kā 14 dienu intervālu.

Sievietes reproduktīvā vecumā jābrīdina, ka pēc leflunomīda terapijas beigām nepieciešams 2 gadus ilgs nogaidīšanas periods, pirms atļauta grūtniecība. Ja līdz 2 gadiem ilgu nogaidīšanas periodu, lietojot efektīvu kontracepcijas metodi, uzskata par nepraktisku, var būt ieteicama profilaktiska zāļu izvadīšanas procedūras uzsākšana.

Kolestiramīns un aktivētās ogles pulveris var ietekmēt estrogēnu un progestogēnu absorbciju tādējādi, ka leflunomīda izvadīšanas procedūras laikā, izmantojot kolestiramīnu un aktīvās ogles pulveri, efektīva kontracepcija ar perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem nav droši garantēta. Ieteicams izmantot alternatīvas kontracepcijas metodes.

#### Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka leflunomīds vai tā metabolīti nokļūst mātes pienā. Tādēļ sievietes, kas baro bērnu ar krūti, nedrīkst lietot leflunomīdu.

#### Fertilitāte

Fertilitātes pētījumu ar dzīvniekiem rezultāti liecina, ka nav nekādas ietekmes uz tēviņu un mātišu auglību, taču atkārtotu devu toksicitātes pētījumos novērota nevēlama ietekme uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Tādu blakusparādību kā reibonis gadījumā var tikt traucēta pacienta koncentrēšanās un adekvātas reakcijas spēja. Šādos gadījumos pacientam jāatturas no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošības profila kopsavilkums

Biežākās blakusparādības, lietojot leflunomīdu, ir šādas: nedaudz paaugstināts asinsspiediens, leikopēnija, parestēzija, galvassāpes, reibonis, caureja, slikta dūša, vemšana, mutes dobuma gļotādas bojājumi (piemēram, aftozs stomatīts, mutes dobuma čūlas), sāpes vēderā, pastiprināta matu izkrišana, ekzēma, izsitumi (arī makulopapulāri izsitumi), nieze, sausa āda, tendosinovīts, paaugstināts KFK līmenis, anoreksija, ķermeņa masas samazināšanās (parasti nenozīmīga), astēnija, vieglas alergiskas reakcijas un aknu funkcionālo rādītāju (transamināžu (īpaši ALAT), retāk gamma-GT, sārmainās fosfatāzes, bilirubīna) paaugstināšanās.

#### Paredzamā biežuma klasifikācija

ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

### *Infekcijas un infestācijas*

Reti: smagas infekcijas, tai skaitā sepse, kas var būt letāla.

Līdzīgi citiem preparātiem ar imūnās sistēmas darbību nomācošu potenciālu, leflunomīds var paaugstināt uzņēmību pret infekcijām, arī oportūnistiskām infekcijām (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Tādējādi kopējā infekciju (jo īpaši – rinīta, bronhīta un pneimonijas) sastopamība var palielināties.

### *Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*

Lietojot dažus imūnsupresantus, ļaundabīgu audzēju, īpaši limfoproliferatīvu traucējumu risks ir paaugstināts.

### *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

Bieži: leikopēnija (leikocītu skaits  $> 2 \times 10^9/l$ ).

Retāk: anēmija, viegla trombocitopēnija (trombocītu skaits  $< 100 \times 10^9/l$ ).

Reti: pancitopēnija (iespējams antiproliferatīva mehānisma dēļ), leikopēnija (leikocītu skaits  $< 2 \times 10^9/l$ ), eozinofilija.

Ļoti reti: agranulocitoze.

Nesena, vienlaicīga vai secīga potenciāli mielotoksisku preparātu lietošana var būt saistīta ar hematoloģiska rakstura parādību riska paaugstināšanos.

### *Imūnās sistēmas traucējumi*

Bieži: vieglas alerģiskas reakcijas.

Ļoti reti: smagas anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, vaskulīts, tai skaitā nekrotizējošs ādas vaskulīts.

### *Vielmaiņas un uztures traucējumi*

Bieži: paaugstināts KFK līmenis.

Retāk: hipokaliēmija, hiperlipidēmija, hipofosfatēmija.

Reti: paaugstināts ZBLH līmenis.

Nav zināmi: hipourikēmija.

### *Psihiskie traucējumi*

Retāk: trauksme.

### *Nervu sistēmas traucējumi*

Bieži: parastēzijas, galvassāpes, reibonis, perifēra neiropātija.

### *Sirds funkcijas traucējumi*

Bieži: neliela asinsspiediena paaugstināšanās.

Reti: izteikta asinsspiediena paaugstināšanās.

### *Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības*

Reti: intersticiāls plaušu slimība (tai skaitā intersticiāla pneimonija), kas var būt letāla.

Nav zināmi: plaušu hipertensija.

### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

Bieži: kolīts, tostarp mikroskopisks kolīts, piemēram, limfocītisks kolīts, kolagenozs kolīts, caureja, slikta dūša, vemšana, mutes dobuma gļotādas bojājumi (piemēram, aftozs stomatīts, čūlas mutes dobumā), sāpes vēderā.

Retāk: garšas traucējumi.

Ļoti reti: pankreatīts.

### *Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*

Bieži: paaugstināti aknu funkcionālie rādītāji (transamināzes [īpaši AlAT], retāk gamma-GT, sārmainā fosfatāze, bilirubīns).

Reti: hepatīts, dzelte/holestāze.

Ļoti reti: smags aknu bojājums, piemēram, aknu mazspēja un akūta aknu nekroze, kas var būt letāla.

#### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Bieži: pastiprināta matu izkrišana, ekzēma, izsitumi (tai skaitā makulopapulāri izsitumi), nieze, sausa āda.

Retāk: nātrene.

Ļoti reti: toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, *erythema multiforme*.

Nav zināmi: ādas sarkanā vilkēde, pustuloza psoriāze vai psoriāzes saasināšanās, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), ādas čūla.

#### *Skeleta–muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi*

Bieži: tendosinovīts.

Retāk: cīpslu plīsumi.

#### *Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi*

Nav zināmi: nieru mazspēja.

#### *Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības*

Nav zināmi: margināla (atgriezeniska) spermatozoīdu koncentrācijas, kopējā spermatozoīdu skaita un ātri progresējoša kustīguma samazināšanās.

#### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Bieži: anoreksija, ķermeņa masas samazināšanās (parasti nenozīmīga), astēnija.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

### Simptomi

Saņemti ziņojumi par hronisku pārdozēšanu pacientiem, kuri lietojuši Leflunomide medac pat piecas reizes lielākā dienas devā nekā ieteiktā dienas deva, kā arī par akūtu pārdozēšanu pieaugušajiem un bērniem. Vairumā ziņoto pārdozēšanas gadījumu netika novērotas nekādas nevēlamas blakusparādības. Blakusparādības, kas atbilda leflunomīda drošības raksturojumam, bija sāpes vēderā, slikta dūša, caureja, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, anēmija, leikopēnija, nieze un izsitumi.

### Terapija

Pārdozēšanas vai toksisku parādību gadījumā, lai veicinātu izvadi no organisma, ieteicams lietot kolestiramīnu vai aktivēto ogli. Kolestiramīns, ko veseli brīvprātīgie saņēma trīs reizes dienā 8 g devā 24 stundu laikā, samazināja A771726 koncentrāciju plazmā par aptuveni 40 % 24 stundu laikā un par 49 % - 65 % 48 stundu laikā.

Aktivētās ogles pulvera suspensijas iekšķīga lietošana vai ievadīšana caur nazogastrālo zondi (50 g ar 6 stundu intervālu 24 stundu laikā) samazina aktīvā metabolīta A771726 koncentrāciju plazmā 24 stundu laikā par 37 % un 48 stundu laikā – par 48 %.

Ja klīniski nepieciešams, šīs zāļu izvadišanas procedūras var atkārtot.

Pētījumi pacientiem, kuriem tiek veikta vai nu hemodialīze, vai nepārtraukta ambulatora peritoneālā dialīze, liecina, ka A771726 – primārais leflunomīda metabolīts – nav dializējams.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvi imūnās sistēmas darbību nomācoši līdzekļi, ATĶ kods: L04AA13.

#### Farmakoloģija cilvēkam

Leflunomīds ir slimības gaitu modificējošs pretreimatisma līdzeklis ar antiproliferatīvām īpašībām.

#### Farmakoloģija dzīvniekiem

Leflunomīds ir efektīvs artrīta un citu autoimūno slimību modeļos dzīvniekiem, arī transplantāciju gadījumā, galvenokārt, ja to lieto sensibilizācijas fāzē. Tam ir imūnmodulējošas/imūnsupresīvas īpašības, antiproliferatīva iedarbība, tas uzrāda pretiekaisuma īpašības. Autoimūno slimību modeļos dzīvniekiem leflunomīda labāko aizsargājošo iedarbību novēro, ja to lieto slimības progresēšanas agrīnajā fāzē.

*In vivo* tas ātri un gandrīz pilnīgi metabolizējas par A771726, kas ir aktīvs *in vitro*. Uzskata, ka tas nodrošina terapeitisko iedarbību.

#### Darbības mehānisms

A771726, leflunomīda aktīvais metabolīts, inhibē cilvēka enzīma dihidroorotāta dehidrogenāzi (DHODH) un uzrāda antiproliferatīvu aktivitāti.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### *Reimatoīdais artrīts*

Leflunomīda efektivitāte reimatoīdā artrīta ārstēšanā ir apstiprināta 4 kontrolētos pētījumos (viens II fāzes pētījums un trīs III fāzes pētījumi). II fāzes pētījumā YU203 randomizēja 402 reimatoīda artrīta pacientus, lai saņemtu placebo (n = 102), leflunomīdu 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) vai 25 mg dienā (n = 104). Ārstēšanas ilgums bija 6 mēneši.

III fāzes pētījumos visi pacienti leflunomīda grupā saņēma sākuma devu 100 mg 3 dienas.

Pētījumā MN301 randomizēja 358 aktīva reimatoīda artrīta pacientus, lai saņemtu 20 mg leflunomīda dienā (n = 133), 2 g sulfasalazīna dienā (n = 133) vai placebo (n = 92). Ārstēšanas ilgums bija 6 mēneši.

Pētījums MN303 bija fakultatīvs 6 mēnešus ilgs maskēts pētījuma MN301 turpinājums bez placebo grupas, kurā 12 mēnešus salīdzināja leflunomīdu un sulfasalazīnu.

Pētījumā MN302 randomizēja 999 aktīva reimatoīda artrīta pacientus, lai saņemtu 20 mg leflunomīda dienā (n = 501) vai 7,5 mg metotreksāta nedēļā, palielinot devu līdz 15 mg nedēļā (n = 498). Folātu papildu lietošana nebija obligāta, to izmantoja tikai 10 % pacientu. Ārstēšanas ilgums bija 12 mēneši.

Pētījumā US301 randomizēja 482 aktīva reimatoīda artrīta pacientus, lai saņemtu 20 mg leflunomīda dienā (n = 182), 7,5 mg metotreksāta nedēļā, palielinot devu līdz 15 mg/ nedēļā (n = 182), vai placebo (n = 118). Visi pacienti divas reizes dienā saņēma 1 mg folātu. Ārstēšanas ilgums bija 12 mēneši.

Leflunomīds, lietojot devā vismaz 10 mg dienā (no 10 līdz 25 mg pētījumā YU203, 20 mg pētījumos MN301 un US301), bija statistiski nozīmīgi pārāks par placebo reimatoīda artrīta pazīmju un simptomu samazināšanā visos 3 placebo kontrolētajos pētījumos. ACR (*American College of Rheumatology*- Amerikas Reimatoloģijas Kolēģija) atbildes reakcijas radītājs pētījumā YU203 bija 27,7 % saņemot placebo, 31,9 % saņemot 5 mg dienā, 50,5 % saņemot 10 mg dienā un 54,5 %, saņemot 25 mg leflunomīda dienā. III. fāzes pētījumos ACR atbildes reakcijas radītājs, lietojot 20 mg leflunomīda dienā, salīdzinot ar placebo, bija 54,6 %, salīdzinot ar 28,6 % (pētījums MN301) un 49,4 %, salīdzinot ar 26,3 % (pētījums US301). Pēc 12 mēnešu aktīvas terapijas ACR atbildes reakcijas radītājs leflunomīda grupā bija 52,3 % (pētījumi MN301/303), 50,5 % (pētījums MN302) un 49,4 % (pētījums US301), salīdzinot ar 53,8 % (pētījumi MN301/303) sulfasalazīna grupā, 64,8 % (pētījums MN302), un 43,9 % (pētījums US301) pacientiem metotreksāta grupā. Pētījumā MN302 leflunomīda efektivitāte, salīdzinot ar metotreksātu, bija būtiski zemāka, tomēr pētījumā US301, vērtējot primāros efektivitātes rādītājus nav būtiskas atšķirības starp leflunomīdu un metotreksātu. Atšķirības starp leflunomīdu un sulfasalazīnu (pētījums MN301) nenovēroja. Leflunomīda ārstnieciskā

iedarbība izpaudās pēc 1 mēneša, stabilizējās no 3 līdz 6 mēnešu laikā un turpinājās visā terapijas laikā.

Randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu līdzvērtības pētījumā salīdzināja relatīvo efektivitāti divām dažādām leflunomīda uzturošajām dienas devām: 10 mg un 20 mg. Ņemot vērā rezultātus, var secināt, ka efektivitātes rezultāti bija labvēlīgāki 20 mg uzturošajai devai, bet no otras puses, drošības rezultāti bija labvēlīgāki 10 mg uzturošajai devai.

#### *Pediātriskā populācija*

Leflunomīdu pētīja vienā daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā 94 pacientiem (47 katrā grupā) ar poliartikulāru juvenīlā reimatoīdā artrīta norisi. Pacienti bija 3 - 17 gadus veci ar aktīvu poliartikulāru JRA gaitu neatkarīgi no slimības sākuma veida un iepriekš ar metotreksātu vai leflunomīdu neārstēti. Šajā pētījumā leflunomīda piesātināšanas un uzturošo devu noteica, pamatojoties uz trim ķermeņa masas grupām: < 20 kg, 20 - 40 kg un > 40 kg. Pēc 16 nedēļas ilgas ārstēšanas atbildes reakcijas rādītāju atšķirība bija statistiski nozīmīga par labu metotreksātam attiecībā uz JRA uzlabošanās definīciju (*DOI - Definition of Improvement*)  $\geq 30\%$  ( $p = 0,02$ ). Pacientiem ar atbildes reakciju tā saglabājās 48 nedēļas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Leflunomīda un metotreksāta blakusparādību spektrs ir līdzīgs, bet vieglākiem cilvēkiem lietotā deva radīja relatīvi mazu iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šie dati neļauj sniegt ieteikumus par efektīvu un drošu devu.

#### *Psoriātiskais artrīts*

Leflunomīda efektivitāte tika pierādīta vienā randomizētā, kontrolētā, dubultklā 3L01 pētījumā 188 pacientiem ar psoriātisku artrītu, kas ārstēti ar 20 mg dienā. Ārstēšanas ilgums bija 6 mēneši.

Leflunomīds 20 mg dienā bija būtiski pārāks par placebo, samazinot artrīta simptomus pacientiem ar psoriātisku artrītu: psoriātiskā artrīta terapijas atbildes reakcijas kritēriji (*Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria - PsARC*) pēc 6 mēnešu terapijas bija 59 % pacientu leflunomīda grupā un 29,7 % placebo grupā ( $p < 0,0001$ ). Leflunomīda ietekme uz funkcijas uzlabošanos un ādas bojājumu samazināšanos bija neliela.

#### *Pētījumi pēcreģistrācijas periodā*

Randomizētā pētījumā tika vērtēts klīniskās efektivitātes atbildes reakcijas radītājs agrāk ar slimības gaitu modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (DMARD – *Disease Modifying Antirheumatic Drug*) neārstētiem pacientiem ( $n = 121$ ) ar agrīnu RA, kas divās paralēlās grupās trīs dienas ilgā dubultmaskētā sākumperiodā saņēma 20 mg vai 100 mg leflunomīda dienā un atbilstošu placebo. Šim sākumperiodam sekoja trīs mēnešus ilgs atklāts uzturošas terapijas periods, kurā abas grupas saņēma 20 mg leflunomīda dienā. Šajā pētījumā apstiprinājās leflunomīda efektivitāte, bet kopējā ieguvuma palielināšanos pētītajā populācijā, izmantojot piesātinošas devas lietošanas shēmu, nenovēroja. Abās grupās iegūtie drošības dati atbilda zināmajām leflunomīda drošības profilam, tomēr pacientiem, kuri saņēma 100 mg lielu leflunomīda piesātinošo devu, bija lielāka ar kuņģa-zarnu traktu saistītu blakusparādību sastopamība, kā arī aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās tendence.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Leflunomīds pirmā loka metabolisma (gredzena šķelšana) laikā zarnu sienā un aknās ātri pārvēršas par aktīvo metabolītu A771726. Pētījumā ar radioaktīvi iezīmētu  $^{14}\text{C}$ -leflunomīdu trijiem veseliem brīvprātīgajiem neizmainītu leflunomīdu plazmā, urīnā vai fekālijās nekonstatēja. Citos pētījumos neizmainītu leflunomīda koncentrāciju plazmā konstatēja retāk un tikai ng/ml līmenī. Vienīgais konstatētais radioaktīvi iezīmētais metabolīts bija A771726. Šis metabolīts nodrošina visu Leflunomide medac aktivitāti *in vivo*.

#### Uzsūkšanās

Ekskrēcijas dati no pētījuma ar  $^{14}\text{C}$  apstiprināja, ka absorbējas vismaz ne mazāk kā 82 % - 95 % zāļu devas. Laiks līdz maksimālai A771726 koncentrācijai plazmā ir ļoti atšķirīgs, un pēc vienreizējas devas tas var būt no 1 līdz 24 stundām. Leflunomīdu drīkst lietot ēšanas laikā, jo absorbcijas pakāpe tukšā dušā un pēc ēšanas ir salīdzināma. Sakarā ar ļoti ilgo A771726 eliminācijas pusperiodu

(aptuveni 2 nedēļas), lai paātrinātu stabilas A771726 koncentrācijas sasniegšanu plazmā, klīniskajos pētījumos izmantoja piesātinošu devu - 100 mg dienā 3 dienas.

Ja piesātinošo devu nelieto, ir gaidāms, ka stabilas koncentrācijas plazmā sasniegšanai zāles būtu jālieto aptuveni divus mēnešus. Atkārtotu devu pētījumos pacientiem ar reimatoīdo artrītu devu robežās no 5 līdz 25 mg A771726 farmakokinētika bija lineāra. Šajos pētījumos klīniskā iedarbība bija cieši saistīta ar A771726 koncentrāciju plazmā un leflunomīda dienas devas lielumu. Lietojot devu 20 mg/dienā, A771726 vidējā koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 35 µg/ml. Līdzsvara koncentrācijā plazmas līmeņa akumulācija 33 - 35- kārtīga, salīdzinot ar vienreizēju devu.

#### Izkliede

Cilvēka plazmā A771726 ievērojamā apjomā saistās ar olbaltumvielām (albumīniem). Nesaistītā A771726 daļa ir aptuveni 0,62 %. Terapeitisko koncentrāciju robežās A771726 saistība ir lineāra. Nedaudz samazinātu un mainīgu A771726 saistīšanos plazmā konstatē reimatoīda artrīta pacientiem vai pacientiem ar hronisku nieru mazspēju. Izteiktā A771726 proteīna saistīšanās ar olbaltumvielām varētu izraisīt citu zāļu, kam ir augsta saistīšanās ar olbaltumvielām, izspiešanu. *In vitro* plazmas olbaltumvielu saistīšanās mijiedarbības pētījumā ar varfarīnu, mijiedarbību nenovēroja. Līdzīgi pētījumi apstiprināja, ka ibuprofēns un diklofenaks A771726 neaizvieto, kamēr tolbutamīda klātbūtnē nesaistītā A771726 daļa palielinājās no 2 līdz 3 reizēm. A771726 aizvietoja ibuprofēnu, diklofenaku un tolbutamīdu, tomēr šo zāļu nesaistītā daļa palielinājās tikai par 10 - 50 %. Par šo parādību klīnisko nozīmi liecību nav. A771726 ievērojamai saistībai ar plazmas olbaltumvielām atbilst arī mazais šķīstamais izklijes tilpums (aptuveni 11 litri). Atvieglotu saistību ar eritrocītiem nenovēro.

#### Biotransformācija

Leflunomīds metabolizējas par vienu galveno (A771726) un daudziem mazākiem metabolītiem, ieskaitot TFMA (4-trifluorometilaniļins). Leflunomīda metaboliskajā biotransformācijā par A771726 un turpmākajā A771726 metabolismā nav iesaistīts tikai viens enzīms, un procesi notiek šūnu mikrosomās un citosomās. Mijiedarbības pētījumi ar cimetidīnu (nespecifisks citohroma P450 inhibitors) un rimfampicīnu (nespecifisks P450 induktors) liecina, ka *in vivo* CYP grupas enzīmi ir tikai nedaudz iesaistīti leflunomīda metabolismā.

#### Eliminācija

A771726 eliminācija ir lēna, tā šķīstamais klīrens ir aptuveni 31 ml/h. Pacientiem eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 nedēļas. Pēc radioaktīvi iezīmētas leflunomīda devas lietošanas radioaktivitāte vienādā daudzumā izdalījās ar fēcēm, iespējams, žults ekskrecijas ceļā, un ar urīnu. A771726 joprojām bija konstatējams urīnā un fēcēs 36 dienas pēc vienreizējas devas lietošanas. Urīnā galvenie metabolīti bija leflunomīda glikuronskābes atvasinājumi (galvenokārt no 0 līdz 24 stundu intervālā ņemtajiem paraugiem) un A771726 oksanilskābes atvasinājumi. Fēcēs galvenais vielmaiņas produkts bija A771726.

Pētījumos ar cilvēkiem konstatēts, ka perorāla aktivētās ogles pulvera suspensijas vai kolestiramīna lietošana izraisa ātru un būtisku A771726 eliminācijas ātruma palielināšanos, un tā koncentrācijas plazmā pazemināšanos (skatīt 4.9. apakšpunktu). Uzska, ka tas saistīts ar kuņģa-zarnu trakta dialīzes mehānismu un/vai enterohepatisko vielmaiņas procesu pārtraukumu.

#### Nieru darbības traucējumi

Vienreizēju 100 mg leflunomīda devu nozīmēja 3 hemodialīzes un 3 hroniskas ambulatoriskas peritoneālas dialīzes pacientiem. A771726 farmakokinētika pacientiem, kuriem tiek veikta nepārtraukta ambulatora peritoneāla dialīze, ir līdzīga kā veseliem brīvprātīgajiem. Pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, novēroja straujāku A771726 elimināciju, kas nebija zāļu izdalīšanās dēļ dializātā.

#### Aknu darbības traucējumi

Dati par pacientu ar aknu darbības traucējumu ārstēšanu nav pieejami. Aktīvais metabolīts A771726 galvenokārt saistās ar olbaltumvielu, un tiek izvadīts aknu vielmaiņas un žults sekrēcijas ceļā. Iespējama aknu darbības traucējumu ietekme uz šiem procesiem.

### Pediātriskā populācija

A771726 farmakokinētika pēc leflunomīda perorālas lietošanas pētīta 73 bērniem ar poliartikulāru juvenīlā reimatoīdā artrīta (JRA) norisi 3 - 17 gadu vecumā. Šo pētījumu populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti pierādīja, ka bērniem ar ķermeņa masu ≤ 40 kg, ir mazāka A771726 sistēmiskā iedarbība (nosakot pēc C<sub>SS</sub>), salīdzinot ar pieaugušajiem reimatoīdā artrīta pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Gados vecāki pacienti

Farmakokinētisko pētījumu dati par gados vecākiem pacientiem (> 65 gadi) ir ierobežoti, tomēr tie atbilst gados jaunāku pieaugušo farmakokinētikas datiem.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Leflunomīdu pētīja akūtas toksicitātes pētījumos ar pelēm un žurkām, ievadot perorāli un intraperitoneāli. Atkārtoti perorāli ievadot leflunomīdu pelēm līdz 3 mēnešus ilgā laikā, žurkām un suņiem līdz 6 mēnešus ilgā laikā, pērtiķiem līdz 1 mēnesi ilgā laikā, atklāja, ka galvenie toksicitātes mērķa orgāni ir kaulu smadzenes, asinis, kuņģa – zarnu trakts, āda, liesa, aizkrūts dziedzeris un limfmezgli.

Galvenā toksiskā iedarbība bija anēmija, leikopēnija, samazināts trombocītu skaits un panmielopātija, un tā atbilda vielas galvenajai iedarbībai (DNS sintēzes inhibīcija). Žurkām un suņiem konstatēja Heinca un/vai Hovela-Džollija ķermenīšus. Cita iedarbība, ko atklāja sirdī, aknās, radzenē un elpceļos, varētu būt izskaidrojama ar infekciju sakarā ar imūnās sistēmas nomākumu. Dzīvniekiem toksicitāti konstatēja, lietojot devas, kas līdzvērtīgas terapeitiskām devām cilvēkam.

Leflunomīds nav mutagēns. Taču otršķirīgais metabolīts TFMA (4-trifluorometilānilīns) izraisīja klastogenitāti un mutācijas *in vitro*. Tomēr informācija par šādu iedarbību *in vivo* nav pietiekama.

Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām leflunomīds neuzrādīja kancerogēnu potenciālu.

Kancerogenitātes pētījumā ar pelēm tēviņiem novēroja palielinātu ļaundabīgas limfomas sastopamību, lietojot lielāko devu. Tas saistīts ar leflunomīda imūnsupresīvo aktivitāti. Mātītēm konstatēja no devas atkarīgu bronhu un alveolu adenomu, kā arī plaušu karcinomas sastopamības palielināšanos. Pētījumos ar pelēm iegūto rezultātu nozīme attiecībā uz leflunomīda klīnisko lietošanu nav skaidra.

Dzīvnieku modeļos leflunomīds nav antigēns.

Cilvēkam izmantojamo terapeitisko devu robežās leflunomīds ir embriotoksisks žurkām un trušiem, atkārtotu devu toksicitātes pētījumos tas uzrāda nevēlamu ietekmi uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem.

Fertilitāti zāles nesamazina.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

laktozes monohidrāts  
mazaizvietota hidroksipropilceluloze  
vīnskābe  
nātrija laurilsulfāts  
magnija stearāts

#### Tabletes apvalks

lecitīns (sojas pupiņu)  
polivinilspirts  
talks  
titāna dioksīds (E 171)  
ksantāna sveķi



## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

### Leflunomide medac 10 mg apvalkotās tabletes

40 ml tilpuma ABPE pudele ar platu pudeles kaklu un skrūvējamu vāciņu, kurā ievietota paciņa ar mitruma absorbentu (baltā silīcija oksīda gēlu), satur 30, 60 vai 100 apvalkotās tabletes vienā iepakojumā.

### Leflunomide medac 15 mg apvalkotās tabletes

40 ml tilpuma ABPE pudele ar platu pudeles kaklu un skrūvējamu vāciņu, kurā ievietota paciņa ar mitruma absorbentu (baltā silīcija oksīda gēlu), satur 30, 60, 90 vai 100 apvalkotās tabletes vienā iepakojumā.

### Leflunomide medac 20 mg apvalkotās tabletes

40 ml tilpuma ABPE pudele ar platu pudeles kaklu un skrūvējamu vāciņu, kurā ievietota paciņa ar mitruma absorbentu (baltā silīcija oksīda gēlu), satur 15, 30, 60 vai 100 apvalkotās tabletes vienā iepakojumā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vācija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

### Leflunomide medac 10 mg apvalkotās tabletes

EU/1/10/637/001 (30 tabletes)

EU/1/10/637/002 (60 tabletes)

EU/1/10/637/004 (100 tabletes)

Leflunomide medac 15 mg apvalkotās tabletes

EU/1/10/637/010 (30 tabletes)

EU/1/10/637/011 (60 tabletes)

EU/1/10/637/012 (90 tabletes)

EU/1/10/637/013 (100 tabletes)

Leflunomide medac 20 mg apvalkotās tabletes

EU/1/10/637/005 (15 tabletes)

EU/1/10/637/006 (30 tabletes)

EU/1/10/637/007 (60 tabletes)

EU/1/10/637/009 (100 tabletes)

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2010. gada 27. jūlijs

Pēdējās pāreģistrācijas datums: 2015. gada 23. marts

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Vācija

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

### • Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

### • Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### • Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka visi ārsti, kuri varētu parakstīt/lietos Leflunomide medac, saņems ārstiem paredzētu mācību materiālu paketi, kurā ir iekļauts:

- zāļu apraksts;
- lietošanas instrukcija ārstam.

Ārstiem paredzētajā lietošanas instrukcijā jābūt iekļautai šādai pamatinformācijai:

- par to, ka pastāv smaga aknu bojājuma risks, kura dēļ ir svarīgi regulāri noteikt AIAT (SGPT)

- līmeņa, lai kontrolētu aknu darbību. Ārstiem paredzētā lietošanas instrukcija sniegs informāciju par devas samazināšanu, zāļu lietošanas pārtraukšanu un zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūru;
- par konstatēto sinerģiskas hepato- vai hematotoksicitātes risku, kas saistīts ar kombinētu terapiju, kuras laikā vienlaikus tiek lietotas citas slimību modificējošas antireimatisks zāles (piemēram, metotreksāts);
  - par to, ka iespējams teratogenitātes risks, kura dēļ jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, kamēr leflunomīda koncentrācija plazmā nav atbilstošā līmenī. Ārsti un pacienti jāinformē, ka ir pieejams īpašs pakalpojums, ar kura palīdzību iespējams saņemt informāciju par iespējam laboratoriski noteikt leflunomīda koncentrāciju plazmā;
  - par to, ka pastāv infekciju (tai skaitā oportūnistisku infekciju) risks, kā arī informācijai par kontrindikācijām lietošanai pacietiem ar imūnsistēmas darbības traucējumiem;
  - par to, ka pacienti jākonsultē par nozīmīgu risku, kas saistīts ar leflunomīda terapiju, kā arī par atbilstošiem piesardzības pasākumiem šo zāļu lietošanas laikā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS/PUDELE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Leflunomide medac 10 mg apvalkotās tabletes  
Leflunomide medac 15 mg apvalkotās tabletes  
Leflunomide medac 20 mg apvalkotās tabletes

leflunomidum

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg leflunomīda.  
Katra apvalkotā tablete satur 15 mg leflunomīda.  
Katra apvalkotā tablete satur 20 mg leflunomīda.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur laktozi un sojas lecitīnu (sīkākai informācija i skatīt lietošanas instrukciju).

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

<apvalkotā tablete>

<Leflunomide medac 10 mg:>  
30 apvalkotās tabletes  
60 apvalkotās tabletes  
100 apvalkotās tabletes

<Leflunomide medac 15 mg:>  
30 apvalkotās tabletes  
60 apvalkotās tabletes  
90 apvalkotās tabletes  
100 apvalkotās tabletes

<Leflunomide medac 20 mg:>  
15 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
60 apvalkotās tabletes  
100 apvalkotās tabletes

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.



**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/637/001 (10 mg, 30 tabletes)  
EU/1/10/637/002 (10 mg, 60 tabletes)  
EU/1/10/637/004 (10 mg, 100 tabletes)

EU/1/10/637/005 (20 mg, 15 tabletes)  
EU/1/10/637/006 (20 mg, 30 tabletes)  
EU/1/10/637/007 (20 mg, 60 tabletes)  
EU/1/10/637/009 (20 mg, 100 tabletes)

EU/1/10/637/010 (15 mg, 30 tabletes)  
EU/1/10/637/011 (15 mg, 60 tabletes)  
EU/1/10/637/012 (15 mg, 90 tabletes)  
EU/1/10/637/013 (15 mg, 100 tabletes)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Leflunomide medac 10 mg  
Leflunomide medac 15 mg  
Leflunomide medac 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN:  
NN

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

### PUDELES IEPAKOJUMS

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Leflunomide medac 10 mg apvalkotās tabletes  
Leflunomide medac 15 mg apvalkotās tabletes  
Leflunomide medac 20 mg apvalkotās tabletes

leflunomidum

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg leflunomīda.  
Katra apvalkotā tablete satur 15 mg leflunomīda.  
Katra apvalkotā tablete satur 20 mg leflunomīda.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur laktozi un sojas lecitīnu (sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju).

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

<apvalkotā tablete>

<Leflunomide medac 10 mg:>

30 apvalkotās tabletes  
60 apvalkotās tabletes  
100 apvalkotās tabletes

<Leflunomide medac 15 mg:>

30 apvalkotās tabletes  
60 apvalkotās tabletes  
90 apvalkotās tabletes  
100 apvalkotās tabletes

<Leflunomide medac 20 mg:>

15 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
60 apvalkotās tabletes  
100 apvalkotās tabletes

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/637/001 (10 mg, 30 tabletes)  
EU/1/10/637/002 (10 mg, 60 tabletes)  
EU/1/10/637/004 (10 mg, 100 tabletes)

EU/1/10/637/005 (20 mg, 15 tabletes)  
EU/1/10/637/006 (20 mg, 30 tabletes)  
EU/1/10/637/007 (20 mg, 60 tabletes)  
EU/1/10/637/009 (20 mg, 100 tabletes)

EU/1/10/637/010 (15 mg, 30 tabletes)  
EU/1/10/637/011 (15 mg, 60 tabletes)  
EU/1/10/637/012 (15 mg, 90 tabletes)  
EU/1/10/637/013 (15 mg, 100 tabletes)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Leflunomide medac 10 mg apvalkotās tabletes leflunomidum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Leflunomide medac un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Leflunomide medac lietošanas
3. Kā lietot Leflunomide medac
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Leflunomide medac
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Leflunomide medac un kādam nolūkam to lieto

Leflunomide medac pieder zāļu grupai, ko sauc par pretreimatisma zālēm. Leflunomide medac satur aktīvo vielu leflunomīdu.

Leflunomide medac lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar reimatoīdu artrītu vai aktīvu psoriātisku artrītu.

Reimatoīdā artrīta simptomi ir locītavu iekaisums, pietūkums, grūtības staigāt un sāpes. Citi simptomi, kas skar visu organismu, ir ēstgribas zudums, drudzis, enerģijas zudums un anēmija (sarkano asins šūnu trūkums).

Aktīvā psoriātiskā artrīta simptomi ir locītavu iekaisums, pietūkums, grūtības staigāt, sāpes un sarkani, zvīņaini plankumi uz ādas (ādas bojājumi).

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Leflunomide medac lietošanas

**Nelietojiet Leflunomide medac šādos gadījumos**

- ja Jums kādreiz ir bijusi **alerģiska reakcija** pret leflunomīdu (jo īpaši – smagas ādas reakcijas, bieži kopā ar drudzi, locītavu sāpēm, sarkaniem ādas plankumiem vai bullām, t.i., Stīvensa-Džonsona sindroms), zemesriekstiem vai soju, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai, ja Jums ir alerģija pret teriflunomīdu (lieto multiplās sklerozes ārstēšanai);
- ja Jums ir jebkādi **aknu darbības traucējumi**;
- ja Jums ir vidēji smagi vai smagi **nieru darbības traucējumi**;
- ja Jums ir stipri samazināts **olbaltumu daudzums asinīs** (hipoproteinēmija);
- ja Jums ir jebkādi traucējumi, kas ietekmē Jūsu **imūno sistēmu** (piemēram, AIDS);
- ja Jums ir jebkādi **kaulu smadzeņu darbības traucējumi** vai ja sarkano vai balto šūnu, kā arī trombocītu daudzums Jūsu asinīs ir samazināts;
- ja Jums ir **smaga infekcija**;
- ja esat **grūtniece**, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai barojat bērnu ar krūti.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Leflunomide medac lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums kādreiz ir bijusi **plaušu iekaisums** (intersticiāla plaušu slimība);

- ja Jums kādreiz ir bijusi **tuberkuloze** vai esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kam ir tuberkuloze vai kādreiz tā ir bijusi. Jūsu ārsts var veikt izmeklējumus, lai pārliecinātos, ka Jums nav tuberkulozes;
- ja esat **vīriešu dzimuma** pacients un vēlaties kļūt par tēvu. Tā kā nevar izslēgt, ka Leflunomide medac var nonākt spermā, ārstēšanas ar Leflunomide medac laikā jālieto droša kontracepcija. Vīrietim, kas vēlas kļūt par tēvu, jākonsultējas ar savu ārstu, kas var ieteikt pārtraukt lietot Leflunomide medac un izmantot noteiktas zāles, kas ātri un pietiekamā apjomā izvada Leflunomide medac no organisma. Jums būs jāveic asins analīze, lai pārliecinātos, ka Leflunomide medac ir pietiekami izvadīts no Jūsu organisma, un pēc tās veikšanas Jums būs jānogaida vēl 3 mēnešus pirms apaugļošanas.
- ja Jums ir jāveic specifiska asinsanalīze (kalcijs līmeņa noteikšanai). Var konstatēt kļūdaini zemu kalcijs līmeni.

Dažkārt Leflunomide medac var izraisīt asins, aknu, plaušu vai roku un kāju nervu darbības traucējumus. Tas var arī izraisīt nopietnas alergiskas reakcijas (arī zāļu izraisītu blakusparādības reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]) vai paaugstināt smagas infekcijas risku. Vairāk informācijas par to, lūdzu, lasiet 4. punktā (Iespējamās blakusparādības).

DRESS sākumā izpaužas ar gripai līdzīgiem simptomiem un izsitumiem uz sejas, tad izsitumu apvidus paplašinās un paaugstinās ķermeņa temperatūra, asins analīzēs konstatē paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un noteiktu balto asins šūnu skaita palielināšanos (eozinofilija), palielinās limfmezgli.

Lai kontrolētu Jūsu asins šūnu skaitu un aknu darbību, ārsts pirms ārstēšanas ar Leflunomide medac un tās laikā ar regulāru starplaiku veiks **asins analīzes**. Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs arī Jūsu asinsspiedienu, jo Leflunomide medac var paaugstināt asinsspiedienu.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir neizskaidrojama hroniska caureja. Diferenciālās diagnozes noteikšanai ārsts var veikt papildu pārbaudes.

Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā ar Leflunomide medac Jums rodas ādas čūla (skatīt arī 4. punktu).

## **Bērni un pusaudži**

**Leflunomide medac nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.**

## **Citas zāles un Leflunomide medac**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Tas ir īpaši svarīgi, ja Jūs lietojat:

- citas zāles **reimatoīdā artrīta** ārstēšanai, piemēram, pretmalārijas līdzekļus (piemēram, hlorohīnu un hidroksihlorohīnu), zelta preparātus intramuskulāri vai iekšķīgi, D penicilamīnu, azatiopriņu un citas imunitāti nomācošas zāles (piemēram, metotreksātu), jo šīs kombinācijas nav ieteicamas;
- varfarīnu un citas iekšķīgas zāles, ko lieto, lai sašķidrinātu asinis, jo nepieciešama kontrole, lai samazinātu šo zāļu blakusparādību risku;
- teriflunomīdu, ko lieto multiplās sklerozes gadījumā;
- repaglinīdu, pioglitazonu, nateglinīdu vai rosiglitazonu, ko lieto cukura diabēta gadījumā;
- daunorubicīnu, doksorubicīnu, paklitakselu vai topotekānu, ko lieto vēža gadījumā;
- duloksetīnu, ko lieto depresijas, urīna nesaturēšanas vai nieru slimības gadījumā cukura diabēta pacientiem;
- alosetronu, ko lieto smagas caurejas gadījumā;
- teofilīnu, ko lieto astmas gadījumā;
- tizanidīnu – muskuļu atslābinātāju;
- perorālos kontraceptīvos līdzekļus (kas satur etinilestradiolu un levonorgestrelu);
- cefakloru, benzilpenicilīnu (penicilīnu G), ciprofloksacīnu, ko lieto pret infekcijām;
- indometacīnu, ketoprofēnu, ko lieto pret sāpēm un iekaisumu;
- furosemīdu, ko lieto sirds slimības gadījumā (diurētisks, urīndzenošs līdzeklis);



- zidovudīnu, ko lieto HIV infekcijas gadījumā;
- rosuvastatīnu, simvastatīnu, atorvastatīnu, pravastatīnu, ko lieto hiperholesterinēmijas (augsta holesterīna līmeņa asinīs) gadījumā;
- sulfasalazīnu, ko lieto iekaisīgas zarnu slimības vai reimatoīdā artrīta gadījumā;
- zāles, ko sauc par kolestīramīnu (lieto, lai samazinātu augstu holesterīna līmeni), vai aktivēto ogli, jo šīs zāles samazina Leflunomide medac daudzumu, kas uzsūcas organismā.

Ja Jūs jau lietojat nesteroīdos **pretiiekaisuma** līdzekļus (NPL) un/vai **kortikosteroīdus**, Jūs varat turpināt to lietošanu pēc Leflunomide medac lietošanas uzsākšanas.

### **Vakcinācija**

Ja Jums nepieciešama vakcinācija, konsultējieties ar ārstu. Leflunomide medac lietošanas laikā un noteiktu laiku pēc tās beigām noteiktas vakcīnas nedrīkst ievadīt.

### **Leflunomide medac kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu**

Leflunomide medac var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Leflunomide medac terapijas laikā nav ieteicams lietot alkoholiskus dzērienus. Alkoholiskie dzērieni Leflunomide medac lietošanas laikā var paaugstināt aknu bojājuma risku.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

**Nelietojiet** Leflunomide medac, ja Jūs esat grūtniece vai ir aizdomas par to. Ja esat grūtniece vai Jums iestājas grūtniecība Leflunomide medac lietošanas laikā, paaugstinās risks, ka Jūsu bērnam var būt nopietni iedzimti defekti. Sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst lietot Leflunomide medac, nelietojot drošu kontracepciju.

Pastāstiet savam ārstam, ja plānojat grūtniecību pēc ārstēšanas ar Leflunomide medac pārtraukšanas, jo Jums jāpārlicinās, ka Leflunomide medac ir pilnīgi izvadīts no organisma pirms mēģiniet panākt grūtniecības iestāšanos. Tam var būt nepieciešami 2 gadi. Šo laiku var saīsināt līdz dažām nedēļām, izmantojot noteiktas zāles, kas paātrina Leflunomide medac izvadīšanu no Jūsu organisma.

Jebkurā gadījumā ar asins analīzi jāapstiprina, ka Leflunomide medac ir pietiekami izvadīts, un pirms grūtniecības iestāšanās ne mazāk kā mēnesi vēl jānogaida.

Papildu informāciju par laboratoriskiem izmeklējumiem jautāriet savam ārstam.

Ja Jums ir aizdomas, ka Leflunomide medac lietošanas laikā vai divu gadu laikā pēc terapijas beigām iestājusies grūtniecība, Jums **nekavējoties** jāsaazinās ar savu ārstu, lai veiktu grūtniecības testu. Ja testa rezultāti apstiprina grūtniecības iestāšanos, Jūsu ārsts var sākt ārstēšanu ar noteiktām zālēm, kas ātri un pietiekamā apjomā izvada Leflunomide medac no organisma, tādējādi samazinot risku Jūsu bērnam.

**Nelietojiet** Leflunomide medac zīdīšanas periodā, jo leflunomīds nonāk mātes pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Leflunomide medac var Jums izraisīt reiboni, kas var traucēt Jūsu koncentrācijas un reakcijas spēju. Ja Jums ir šāda ietekme, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

### **Leflunomide medac satur laktozi**

Ja Jūsu ārsts ir Jums teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, tad pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

### **Leflunomide medac satur sojas leciīnu**

Ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju, nelietojiet šīs zāles.

### **Leflunomide medac satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

### 3. Kā lietot Leflunomide medac

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Parastā Leflunomide medac sākuma deva pirmās trīs dienas ir 100 mg leflunomīda dienā. Pēc tam vairumam pacientu nepieciešams:

- reimatoīdā artrīta gadījumā: no 10 līdz 20 mg Leflunomide medac dienā, atkarībā no slimības smaguma;
- psoriātiskā artrīta gadījumā: 20 mg Leflunomide medac dienā.

Tablete **jānorij vesela**, kopā ar lielu **ūdens** daudzumu.

Līdz brīdim, kad sāksiet sajust sava stāvokļa uzlabošanos, var paiet 4 nedēļas vai ilgāks laiks. Dažiem pacientiem stāvokļa uzlabošanās var turpināties pat pēc 4 - 6 ārstēšanas mēnešiem.

Parasti Jums Leflunomide medac būs jālieto ilgstoši.

#### **Ja esat lietojis Leflunomide medac vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis vairāk Leflunomide medac nekā noteikts, sazinieties ar savu ārstu vai meklējiet citu medicīnisku konsultāciju. Ja iespējams, paņemiet līdz savas tabletes vai to iepakojumu, lai parādītu ārstam.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Leflunomide medac**

Ja esat aizmirsis lietot kārtējo devu, lietojiet to, tiklīdz par to atceraties, ja vien gandrīz nav pienācis nākamās devas lietošanas laiks. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Nekavējoties** pastāstiet savam ārstam un pārtrauciet Leflunomide medac lietošanu:

- ja Jums ir **vājums**, līdzsvara traucējumi vai reibonis vai ir **apgrūtināta elpošana**, jo tās var būt nopietnas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- ja Jums rodas **izsitumi uz ādas** vai **čūlas mutes dobumā**, jo tas var liecināt par smagām, dažkārt dzīvībai bīstamām reakcijām (piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi, *erythema multiforme*, zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]), skatīt 2. punktu.

**Nekavējoties** pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir:

- **bāla āda, nogurums** vai **zilumi**, jo tas var liecināt par asins sastāva pārmaiņām, ko rada traucējumi dažāda veida asins šūnās, kas veido asinis;
- **nogurums, sāpes vēderā** vai **dzelte** (dzeltenīgs acs ābols vai āda), jo tas var liecināt par nopietniem stāvokļiem, piemēram, aknu mazspēju, kas var būt letāla;
- jebkādi **infekcijas** simptomi, piemēram, **drudzis, rīkles iekaisums** vai **klepus**, jo šīs zāles var paaugstināt smagas infekcijas, kas var apdraudēt dzīvību, rašanās risku;
- **klepus** vai **apgrūtināta elpošana**, jo tas var liecināt par plaušu darbības traucējumiem (intersticiāla plaušu slimība vai plaušu hipertensiju);
- neparasta plaukstu vai pēdu tirpšana, vājums vai sāpes, jo šīs parādības var liecināt par nervu darbības traucējumiem (perifēru neiropātiju).

**Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):**

- neliela balto asins šūnu skaita samazināšanās (leikopēnija);
- vieglas alerģiskas reakcijas;

- ēstgribas zudums, svara zudums (parasti nebūtisks);
- nogurums (astēnija);
- galvassāpes, reiboņi;
- tirpšanai līdzīgas sajūtas ādā (parestēzija);
- viegla asinsspiediena paaugstināšanās;
- kolīts;
- caureja;
- slikta dūša, vemšana;
- mutes dobuma iekaisums vai čūlas mutē;
- sāpes vēderā;
- aknu funkcionālo rādītāju paaugstināšanās;
- pastiprināta matu izkrišana;
- ekzēma, sausa āda, izsitumi, nieze;
- tendinīts (sāpes, ko izraisa ap cīpslām esošo membrānu iekaisums, parasti pēdās vai plaukstās);
- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs (kreatīnfosfokināze);
- roku vai kāju nervu darbības traucējumi (perifēra neiropātija).

#### **Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):**

- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija) un trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija);
- kālija līmeņa pazemināšanās asinīs;
- trauksme;
- garšas traucējumi;
- nātrene (nātrenes veida izsitumi);
- cīpslu plīsumi;
- tauku līmeņa paaugstināšanās asinīs (holesterīns un triglicerīdi);
- fosfātu līmeņa pazemināšanās asinīs.

#### **Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):**

- asins šūnu, ko sauc par eozinofiliem leukocītiem skaita palielināšanās (eozinofīlija); neliela balto asins šūnu skaita samazināšanās (leikopēnija); visu asins šūnu skaita samazināšanās (pancitopēnija);
- būtiska asinsspiediena paaugstināšanās;
- plaušu iekaisums (intersticiāls plaušu bojājums);
- dažu aknu funkcionālo rādītāju paaugstināšanās, kas var attīstīties par tādiem smagiem stāvokļiem kā hepatīts un aknu mazspēja;
- smaga infekcija, ko sauc par sepsi un kas var būt letāla;
- noteiktu enzīmu (laktātdehidrogenāzes) līmeņa paaugstināšanās asinīs.

#### **Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):**

- dažu balto asins šūnu skaita nozīmīga samazināšanās (agranulocitoze);
- smagas un iespējami smagas alerģiskas reakcijas;
- asinsvadu iekaisums (vaskulīts, tai skaitā nekrotizējošs ādas vaskulīts);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts);
- smags aknu bojājums, piemēram, aknu mazspēja vai nekroze, kas var būt letāla;
- smaga, dažkārt dzīvībai bīstama reakcija (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, multiforma eritēma).

Citu blakusparādību, piemēram, nieru mazspējas, pazeminātas urīnskābes koncentrācijas asinīs, plaušu hipertensija, vīriešu neauglības (kas ir atgriezeniska pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas), ādas vilkēdes (raksturīgi izsitumi/apsārtums ādas zonās, kas bijušas pakļautas gaismas iedarbībai), psoriāzes (pirmreizējas vai paasinājuma), DRESS un ādas čūlas (apaļa, atvērta čūla uz ādas, caur kuru var redzēt zemāk esošos audus) rašanās biežums nav zināms.

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Leflunomide medac**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Leflunomide medac satur**

- Aktīvā viela ir leflunomīds.  
Viena Leflunomide medac 10 mg apvalkotā tablete satur 10 mg leflunomīda.
- Citas sastāvdaļas ir: laktozes monohidrāts, mazaizvietota hidropropilceluloze, vīnskābe, nātrijs laurilsulfāts un magnija stearāts tabletes kodolā, kā arī lecitīns (sojas pupiņu), polivinilspirts, talka, titāna dioksīds (E 171) un ksantāna sveķi tabletes apvalkā.

### **Leflunomide medac ārējais izskats un iepakojums**

Leflunomide medac 10 mg apvalkotās tabletes ir baltā vai gandrīz baltā krāsā, apaļas, aptuveni 6 mm diametrā.

Tabletes iepakotas pudelēs.

Leflunomide medac 10 mg apvalkotās tabletes: pieejami iepakojumi ar 30, 60 un 100 apvalkotām tabletēm pudelē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vācija

### **Ražotājs**

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Vācija

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**  
Pharmanovia Benelux B.V.  
Tél/Tel: +31 76 560 0030  
Leflunomide@medac.eu

**Κύπρος**  
Gidamed Medical Supplies Ltd.  
Τηλ: +357-257 510 30  
Leflunomide@medac.eu

**България**  
medac GmbH  
Тел.: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Luxembourg/Luxemburg**  
medac GmbH  
Tél/Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Česká republika / Slovenská republika**  
medac GmbH organizacni slozka  
Tel: +420 543 233 857  
Leflunomid@medac.eu

**Magyarország**  
medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Danmark / Sverige**  
medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial  
Tlf: +46 44 7850 666  
Leflunomide@medac.eu

**Malta**  
medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Deutschland**  
medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomid@medac.eu

**Nederland**  
medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Eesti / Latvija / Lietuva**  
ViaSana  
Tel: +370 5 2788 414  
Leflunomide@medac.eu

**Norge**  
medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial  
Tlf: + 47 90 63 81 04  
Leflunomide@medac.eu

**Ελλάδα**  
medac GmbH  
Τηλ: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Österreich**  
EVER Valinject GmbH  
Tel: +43 7665 20555  
Leflunomide@medac.eu

**España**  
Laboratorios Gebro Pharma, S.A.  
Tel: +34 93 205 86 86  
Leflunomida@medac.eu

**Polska**  
medac GmbH Sp. z.o.o.  
Tel: +48 22 430 00 30  
Leflunomid@medac.eu

**France**  
medac s.a.s.  
Tél: +33 437 66 14 70  
Leflunomide@medac.eu

**Portugal**  
medac GmbH - Sucursal em Portugal  
Tel: +351 21 410 75 83  
Leflunomida@medac.eu

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46  
Leflunomid@medac.eu

**Ireland**

medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000  
Leflunomide@medac.eu

**Italia**

medac Pharma S.r.l.  
Tel: +39 06 515912 1  
Leflunomide@medac.eu

**România**

medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Slovenija**

medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomid@medac.eu

**Suomi/Finland**

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial  
Puh/Tel: +358 10 420 4000  
Leflunomide@medac.eu

**United Kingdom (Northern Ireland)**

medac Pharma LLP  
Tel: +44 (0)1786458086  
Leflunomide@medac.eu

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Leflunomide medac 15 mg apvalkotās tabletes leflunomidum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Leflunomide medac un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Leflunomide medac lietošanas
3. Kā lietot Leflunomide medac
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Leflunomide medac
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Leflunomide medac un kādam nolūkam to lieto**

Leflunomide medac pieder zāļu grupai, ko sauc par pretreimatisma zālēm. Leflunomide medac satur aktīvo vielu leflunomīdu.

Leflunomide medac lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar reimatoīdu artrītu vai aktīvu psoriātisku artrītu.

Reimatoīdā artrīta simptomi ir locītavu iekaisums, pietūkums, grūtības staigāt un sāpes. Citi simptomi, kas skar visu organismu, ir ēstgribas zudums, drudzis, enerģijas zudums un anēmija (sarkano asins šūnu trūkums).

Aktīvā psoriātiskā artrīta simptomi ir locītavu iekaisums, pietūkums, grūtības staigāt, sāpes un sarkani, zvīņaini plankumi uz ādas (ādas bojājumi).

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Leflunomide medac lietošanas**

**Nelietojiet Leflunomide medac šādos gadījumos**

- ja Jums kādreiz ir bijusi **alerģiska reakcija** pret leflunomīdu (jo īpaši – smagas ādas reakcijas, bieži kopā ar drudzi, locītavu sāpēm, sarkaniem ādas plankumiem vai bullām, t.i., Stīvensa-Džonsona sindroms), zemesriekstiem vai soju, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai, ja Jums ir alerģija pret teriflunomīdu (lieto multiplās sklerozes ārstēšanai);
- ja Jums ir jebkādi **aknu darbības traucējumi**;
- ja Jums ir vidēji smagi vai smagi **nieru darbības traucējumi**;
- ja Jums ir stipri samazināts **olbaltumu daudzums asinīs** (hipoproteinēmija);
- ja Jums ir jebkādi traucējumi, kas ietekmē Jūsu **imūno sistēmu** (piemēram, AIDS);
- ja Jums ir jebkādi **kaulu smadzeņu darbības traucējumi** vai ja sarkano vai balto šūnu, kā arī trombocītu daudzums Jūsu asinīs ir samazināts;
- ja Jums ir **smaga infekcija**;
- ja esat **grūtniece**, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai barojat bērnu ar krūti.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Leflunomide medac lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums kādreiz ir bijusi **plaušu iekaisums** (intersticiāla plaušu slimība);

- ja Jums kādreiz ir bijusi **tuberkuloze** vai esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kam ir tuberkuloze vai kādreiz tā ir bijusi. Jūsu ārsts var veikt izmeklējumus, lai pārliecinātos, ka Jums nav tuberkulozes;
- ja esat **vīriešu dzimuma** pacients un vēlaties kļūt par tēvu. Tā kā nevar izslēgt, ka Leflunomide medac var nonākt spermā, ārstēšanas ar Leflunomide medac laikā jālieto droša kontracepcija. Vīrietim, kas vēlas kļūt par tēvu, jākonsultējas ar savu ārstu, kas var ieteikt pārtraukt lietot Leflunomide medac un izmantot noteiktas zāles, kas ātri un pietiekamā apjomā izvada Leflunomide medac no organisma. Jums būs jāveic asins analīze, lai pārliecinātos, ka Leflunomide medac ir pietiekami izvadīts no Jūsu organisma, un pēc tās veikšanas Jums būs jānogaida vēl 3 mēnešus pirms apaugļošanas.
- ja Jums ir jāveic specifiska asinsanalīze (kalcijs līmeņa noteikšanai). Var konstatēt kļūdaini zemu kalcijs līmeni.

Dažkārt Leflunomide medac var izraisīt asins, aknu, plaušu vai roku un kāju nervu darbības traucējumus. Tas var arī izraisīt nopietnas alergiskas reakcijas (arī zāļu izraisītu blakusparādības reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]) vai paaugstināt smagas infekcijas risku. Vairāk informācijas par to, lūdzu, lasiet 4. punktā (Iespējamās blakusparādības).

DRESS sākumā izpaužas ar gripai līdzīgiem simptomiem un izsitumiem uz sejas, tad izsitumu apvidus paplašinās un paaugstinās ķermeņa temperatūra, asins analīzēs konstatē paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un noteiktu balto asins šūnu skaita palielināšanos (eozinofilija), palielinās limfmezgli.

Lai kontrolētu Jūsu asins šūnu skaitu un aknu darbību, ārsts pirms ārstēšanas ar Leflunomide medac un tās laikā ar regulāru starplaiku veiks **asins analīzes**. Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs arī Jūsu asinsspiedienu, jo Leflunomide medac var paaugstināt asinsspiedienu.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir neizskaidrojama hroniska caureja. Diferenciālās diagnozes noteikšanai ārsts var veikt papildu pārbaudes.

Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā ar Leflunomide medac Jums rodas ādas čūla (skatīt arī 4. punktu).

## **Bērni un pusaudži**

**Leflunomide medac nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.**

## **Citas zāles un Leflunomide medac**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Tas ir īpaši svarīgi, ja Jūs lietojat:

- citas zāles **reimatoīdā artrīta** ārstēšanai, piemēram, pretmalārijas līdzekļus (piemēram, hlorohīnu un hidroksihlorohīnu), zelta preparātus intramuskulāri vai iekšķīgi, D penicilamīnu, azatiopriņu un citas imunitāti nomācošas zāles (piemēram, metotreksātu), jo šīs kombinācijas nav ieteicamas;
- varfarīnu un citas iekšķīgas zāles, ko lieto, lai sašķidrinātu asinis, jo nepieciešama kontrole, lai samazinātu šo zāļu blakusparādību risku;
- teriflunomīdu, ko lieto multiplās sklerozes gadījumā;
- repaglinīdu, pioglitazonu, nateglinīdu vai rosiglitazonu, ko lieto cukura diabēta gadījumā;
- daunorubicīnu, doksorubicīnu, paklitakselu vai topotekānu, ko lieto vēža gadījumā;
- duloksetīnu, ko lieto depresijas, urīna nesaturēšanas vai nieru slimības gadījumā cukura diabēta pacientiem;
- alosetronu, ko lieto smagas caurejas gadījumā;
- teofilīnu, ko lieto astmas gadījumā;
- tizanidīnu – muskuļu atslābinātāju;
- perorālos kontraceptīvos līdzekļus (kas satur etinilestradiolu un levonorgestrelu);
- cefakloru, benzilpenicilīnu (penicilīnu G), ciprofloksacīnu, ko lieto pret infekcijām;
- indometacīnu, ketoprofēnu, ko lieto pret sāpēm un iekaisumu;
- furosemīdu, ko lieto sirds slimības gadījumā (diurētisks, urīndzenošs līdzeklis);



- zidovudīnu, ko lieto HIV infekcijas gadījumā;
- rosuvastatīnu, simvastatīnu, atorvastatīnu, pravastatīnu, ko lieto hiperholesterinēmijas (augsta holesterīna līmeņa asinīs) gadījumā;
- sulfasalazīnu, ko lieto iekaisīgas zarnu slimības vai reimatoīdā artrīta gadījumā;
- zāles, ko sauc par kolestīramīnu (lieto, lai samazinātu augstu holesterīna līmeni), vai aktivēto ogli, jo šīs zāles samazina Leflunomide medac daudzumu, kas uzsūcas organismā.

Ja Jūs jau lietojat nesteroīdos **preteikaisuma** līdzekļus (NPL) un/vai **kortikosteroīdus**, Jūs varat turpināt to lietošanu pēc Leflunomide medac lietošanas uzsākšanas.

### **Vakcinācija**

Ja Jums nepieciešama vakcinācija, konsultējieties ar ārstu. Leflunomide medac lietošanas laikā un noteiktu laiku pēc tās beigām noteiktas vakcīnas nedrīkst ievadīt.

### **Leflunomide medac kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu**

Leflunomide medac var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Leflunomide medac terapijas laikā nav ieteicams lietot alkoholiskus dzērienus. Alkoholiskie dzērieni Leflunomide medac lietošanas laikā var paaugstināt aknu bojājuma risku.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

**Nelietojiet** Leflunomide medac, ja Jūs esat grūtniece vai ir aizdomas par to. Ja esat grūtniece vai Jums iestājas grūtniecība Leflunomide medac lietošanas laikā, paaugstinās risks, ka Jūsu bērnam var būt nopietni iedzimti defekti. Sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst lietot Leflunomide medac, nelietojot drošu kontracepciju.

Pastāstiet savam ārstam, ja plānojat grūtniecību pēc ārstēšanas ar Leflunomide medac pārtraukšanas, jo Jums jāpārlicinās, ka Leflunomide medac ir pilnīgi izvadīts no organisma pirms mēģiniet panākt grūtniecības iestāšanos. Tam var būt nepieciešami 2 gadi. Šo laiku var saīsināt līdz dažām nedēļām, izmantojot noteiktas zāles, kas paātrina Leflunomide medac izvadīšanu no Jūsu organisma.

Jebkurā gadījumā ar asins analīzi jāapstiprina, ka Leflunomide medac ir pietiekami izvadīts, un pirms grūtniecības iestāšanās ne mazāk kā mēnesi vēl jānogaida.

Papildu informāciju par laboratoriskiem izmeklējumiem jautāriet savam ārstam.

Ja Jums ir aizdomas, ka Leflunomide medac lietošanas laikā vai divu gadu laikā pēc terapijas beigām iestājusies grūtniecība, Jums **nekavējoties** jāsažinās ar savu ārstu, lai veiktu grūtniecības testu. Ja testa rezultāti apstiprina grūtniecības iestāšanos, Jūsu ārsts var sākt ārstēšanu ar noteiktām zālēm, kas ātri un pietiekamā apjomā izvada Leflunomide medac no organisma, tādējādi samazinot risku Jūsu bērnam.

**Nelietojiet** Leflunomide medac zīdīšanas periodā, jo leflunomīds nonāk mātes pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Leflunomide medac var Jums izraisīt reiboni, kas var traucēt Jūsu koncentrācijas un reakcijas spēju. Ja Jums ir šāda ietekme, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

### **Leflunomide medac satur laktozi**

Ja Jūsu ārsts ir Jums teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, tad pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

### **Leflunomide medac satur sojas leciīnu**

Ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju, nelietojiet šīs zāles.

### **Leflunomide medac satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

### 3. Kā lietot Leflunomide medac

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Parastā Leflunomide medac sākuma deva pirmās trīs dienas ir 100 mg leflunomīda dienā. Pēc tam vairumam pacientu nepieciešams:

- reimatoīdā artrīta gadījumā: no 10 līdz 20 mg Leflunomide medac dienā, atkarībā no slimības smaguma;
- psoriātiskā artrīta gadījumā: 20 mg Leflunomide medac dienā.

Tablete **jānorij vesela**, kopā ar lielu **ūdens** daudzumu.

Līdz brīdim, kad sāksiet sajust sava stāvokļa uzlabošanos, var paiet 4 nedēļas vai ilgāks laiks. Dažiem pacientiem stāvokļa uzlabošanās var turpināties pat pēc 4 - 6 ārstēšanas mēnešiem.

Parasti Jums Leflunomide medac būs jālieto ilgstoši.

#### **Ja esat lietojis Leflunomide medac vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis vairāk Leflunomide medac nekā noteikts, sazinieties ar savu ārstu vai meklējiet citu medicīnisku konsultāciju. Ja iespējams, paņemiet līdz savas tabletes vai to iepakojumu, lai parādītu ārstam.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Leflunomide medac**

Ja esat aizmirsis lietot kārtējo devu, lietojiet to, tiklīdz par to atceraties, ja vien gandrīz nav pienācis nākamās devas lietošanas laiks. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Nekavējoties** pastāstiet savam ārstam un pārtrauciet Leflunomide medac lietošanu:

- ja Jums ir **vājums**, līdzsvara traucējumi vai reibonis vai ir **apgrūtināta elpošana**, jo tās var būt nopietnas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- ja Jums rodas **izsitumi uz ādas** vai **čūlas mutes dobumā**, jo tas var liecināt par smagām, dažkārt dzīvībai bīstamām reakcijām (piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi, *erythema multiforme*, zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]), skatīt 2. punktu.

**Nekavējoties** pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir:

- **bāla āda, nogurums** vai **zilumi**, jo tas var liecināt par asins sastāva pārmaiņām, ko rada traucējumi dažāda veida asins šūnās, kas veido asinis;
- **nogurums, sāpes vēderā** vai **dzelte** (dzeltenīgs acs āboli vai āda), jo tas var liecināt par nopietniem stāvokļiem, piemēram, aknu mazspēju, kas var būt letāla;
- jebkādi **infekcijas** simptomi, piemēram, **drudzis, rīkles iekaisums** vai **klepus**, jo šīs zāles var paaugstināt smagas infekcijas, kas var apdraudēt dzīvību, rašanās risku;
- **klepus** vai **apgrūtināta elpošana**, jo tas var liecināt par plaušu darbības traucējumiem (intersticiāla plaušu slimība vai plaušu hipertensiju);
- neparasta plaukstu vai pēdu tirpšana, vājums vai sāpes, jo šīs parādības var liecināt par nervu darbības traucējumiem (perifēru neiropātiju).

**Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):**

- neliela balto asins šūnu skaita samazināšanās (leikopēnija);
- vieglas alerģiskas reakcijas;

- ēstgribas zudums, svara zudums (parasti nebūtisks);
- nogurums (astēnija);
- galvassāpes, reiboņi;
- tirpšanai līdzīgas sajūtas ādā (parestēzija);
- viegla asinsspiediena paaugstināšanās;
- kolīts;
- caureja;
- slikta dūša, vemšana;
- mutes dobuma iekaisums vai čūlas mutē;
- sāpes vēderā;
- aknu funkcionālo rādītāju paaugstināšanās;
- pastiprināta matu izkrišana;
- ekzēma, sausa āda, izsitumi, nieze;
- tendināts (sāpes, ko izraisa ap cīpslām esošo membrānu iekaisums, parasti pēdās vai plaukstās);
- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs (kreatīnfosfokināze);
- roku vai kāju nervu darbības traucējumi (perifēra neiropātija).

#### **Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):**

- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija) un trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija);
- kālija līmeņa pazemināšanās asinīs;
- trauksme;
- garšas traucējumi;
- nātrene (nātrenes veida izsitumi);
- cīpslu plīsumi;
- tauku līmeņa paaugstināšanās asinīs (holesterīns un triglicerīdi);
- fosfātu līmeņa pazemināšanās asinīs.

#### **Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):**

- asins šūnu, ko sauc par eozinofiliem leukocītiem skaita palielināšanās (eozinofīlija); neliela balto asins šūnu skaita samazināšanās (leikopēnija); visu asins šūnu skaita samazināšanās (pancitopēnija);
- būtiska asinsspiediena paaugstināšanās;
- plaušu iekaisums (intersticiāls plaušu bojājums);
- dažu aknu funkcionālo rādītāju paaugstināšanās, kas var attīstīties par tādiem smagiem stāvokļiem kā hepatīts un aknu mazspēja;
- smaga infekcija, ko sauc par sepsi un kas var būt letāla;
- noteiktu enzīmu (laktātdehidrogenāzes) līmeņa paaugstināšanās asinīs.

#### **Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):**

- dažu balto asins šūnu skaita nozīmīga samazināšanās (agranulocitoze);
- smagas un iespējami smagas alerģiskas reakcijas;
- asinsvadu iekaisums (vaskulīts, tai skaitā nekrotizējošs ādas vaskulīts);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts);
- smags aknu bojājums, piemēram, aknu mazspēja vai nekroze, kas var būt letāla;
- smaga, dažkārt dzīvībai bīstama reakcija (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, multiforma eritēma).

Citu blakusparādību, piemēram, nieru mazspējas, pazeminātas urīnskābes koncentrācijas asinīs, plaušu hipertensija, vīriešu neauglības (kas ir atgriezeniska pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas), ādas vilkēdes (raksturīgi izsitumi/apsārtums ādas zonās, kas bijušas pakļautas gaismas iedarbībai), psoriāzes (pirmreizējas vai paasinājuma), DRESS un ādas čūlas (apaļa, atvērta čūla uz ādas, caur kuru var redzēt zemāk esošos audus) rašanās biežums nav zināms.

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Leflunomide medac**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Leflunomide medac satur**

- Aktīvā viela ir leflunomīds.  
Viena Leflunomide medac 15 mg apvalkotā tablete satur 15 mg leflunomīda.
- Citas sastāvdaļas ir: laktozes monohidrāts, mazaizvietota hidropropilceluloze, vīnskābe, nātrijs laurilsulfāts un magnija stearāts tabletes kodolā, kā arī lecitīns (sojas pupiņu), polivinilspirts, talka, titāna dioksīds (E 171) un ksantāna sveķi tabletes apvalkā.

### **Leflunomide medac ārējais izskats un iepakojums**

Leflunomide medac 15 mg apvalkotās tabletes ir baltā vai gandrīz baltā krāsā, apaļas, aptuveni 7 mm diametrā. Tabletes viena puse ir marķēta ar ”15”.

Tabletes iepakotas pudelēs.

Leflunomide medac 15 mg apvalkotās tabletes: pieejami iepakojumi ar 30, 60, 90 un 100 apvalkotām tabletēm pudelē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vācija

### **Ražotājs**

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Vācija

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**  
Pharmanovia Benelux B.V.  
Tél/Tel: +31 76 560 0030  
Leflunomide@medac.eu

**Κύπρος**  
Gidamed Medical Supplies Ltd.  
Τηλ: +357-257 510 30  
Leflunomide@medac.eu

**България**  
medac GmbH  
Тел.: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Luxembourg/Luxemburg**  
medac GmbH  
Tél/Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Česká republika / Slovenská republika**  
medac GmbH organizacni slozka  
Tel: +420 543 233 857  
Leflunomid@medac.eu

**Magyarország**  
medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Danmark / Sverige**  
medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial  
Tlf: +46 44 7850 666  
Leflunomide@medac.eu

**Malta**  
medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Deutschland**  
medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomid@medac.eu

**Nederland**  
medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Eesti / Latvija / Lietuva**  
ViaSana  
Tel: +370 5 2788 414  
Leflunomide@medac.eu

**Norge**  
medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial  
Tlf: + 47 90 63 81 04  
Leflunomide@medac.eu

**Ελλάδα**  
medac GmbH  
Τηλ: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Österreich**  
EVER Valinject GmbH  
Tel: +43 7665 20555  
Leflunomide@medac.eu

**España**  
Laboratorios Gebro Pharma, S.A.  
Tel: +34 93 205 86 86  
Leflunomida@medac.eu

**Polska**  
medac GmbH Sp. z.o.o.  
Tel: +48 22 430 00 30  
Leflunomid@medac.eu

**France**  
medac s.a.s.  
Tél: +33 437 66 14 70  
Leflunomide@medac.eu

**Portugal**  
medac GmbH - Sucursal em Portugal  
Tel: +351 21 410 75 83  
Leflunomida@medac.eu

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46  
Leflunomid@medac.eu

**Ireland**

medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000  
Leflunomide@medac.eu

**Italia**

medac Pharma S.r.l.  
Tel: +39 06 515912 1  
Leflunomide@medac.eu

**România**

medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Slovenija**

medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomid@medac.eu

**Suomi/Finland**

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial  
Puh/Tel: +358 10 420 4000  
Leflunomide@medac.eu

**United Kingdom (Northern Ireland)**

medac Pharma LLP  
Tel: +44 (0)1786458086  
Leflunomide@medac.eu

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Leflunomide medac 20 mg apvalkotās tabletes leflunomidum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Leflunomide medac un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Leflunomide medac lietošanas
3. Kā lietot Leflunomide medac
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Leflunomide medac
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Leflunomide medac un kādam nolūkam to lieto

Leflunomide medac pieder zāļu grupai, ko sauc par pretreimatisma zālēm. Leflunomide medac satur aktīvo vielu leflunomīdu.

Leflunomide medac lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar reimatoīdu artrītu vai aktīvu psoriātisku artrītu.

Reimatoīdā artrīta simptomi ir locītavu iekaisums, pietūkums, grūtības staigāt un sāpes. Citi simptomi, kas skar visu organismu, ir ēstgribas zudums, drudzis, enerģijas zudums un anēmija (sarkano asins šūnu trūkums).

Aktīvā psoriātiskā artrīta simptomi ir locītavu iekaisums, pietūkums, grūtības staigāt, sāpes un sarkani, zvīņaini plankumi uz ādas (ādas bojājumi).

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Leflunomide medac lietošanas

**Nelietojiet Leflunomide medac šādos gadījumos**

- ja Jums kādreiz ir bijusi **alerģiska reakcija** pret leflunomīdu (jo īpaši – smagas ādas reakcijas, bieži kopā ar drudzi, locītavu sāpēm, sarkaniem ādas plankumiem vai bullām, t.i., Stīvensa-Džonsona sindroms), zemesriekstiem vai soju, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai, ja Jums ir alerģija pret teriflunomīdu (lieto multiplās sklerozes ārstēšanai);
- ja Jums ir jebkādi **aknu darbības traucējumi**;
- ja Jums ir vidēji smagi vai smagi **nieru darbības traucējumi**;
- ja Jums ir stipri samazināts **olbaltumu daudzums asinīs** (hipoproteinēmija);
- ja Jums ir jebkādi traucējumi, kas ietekmē Jūsu **imūno sistēmu** (piemēram, AIDS);
- ja Jums ir jebkādi **kaulu smadzeņu darbības traucējumi** vai ja sarkano vai balto šūnu, kā arī trombocītu daudzums Jūsu asinīs ir samazināts;
- ja Jums ir **smaga infekcija**;
- ja esat **grūtniece**, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai barojat bērnu ar krūti.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Leflunomide medac lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums kādreiz ir bijusi **plaušu iekaisums** (intersticiāla plaušu slimība);

- ja Jums kādreiz ir bijusi **tuberkuloze** vai esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kam ir tuberkuloze vai kādreiz tā ir bijusi. Jūsu ārsts var veikt izmeklējumus, lai pārliecinātos, ka Jums nav tuberkulozes;
- ja esat **vīriešu dzimuma** pacients un vēlaties kļūt par tēvu. Tā kā nevar izslēgt, ka Leflunomide medac var nonākt spermā, ārstēšanas ar Leflunomide medac laikā jālieto droša kontracepcija. Vīrietim, kas vēlas kļūt par tēvu, jākonsultējas ar savu ārstu, kas var ieteikt pārtraukt lietot Leflunomide medac un izmantot noteiktas zāles, kas ātri un pietiekamā apjomā izvada Leflunomide medac no organisma. Jums būs jāveic asins analīze, lai pārliecinātos, ka Leflunomide medac ir pietiekami izvadīts no Jūsu organisma, un pēc tās veikšanas Jums būs jānogaida vēl 3 mēnešus pirms apaugļošanas.
- ja Jums ir jāveic specifiska asinsanalīze (kalcijs līmeņa noteikšanai). Var konstatēt kļūdaini zemu kalcijs līmeni.

Dažkārt Leflunomide medac var izraisīt asins, aknu, plaušu vai roku un kāju nervu darbības traucējumus. Tas var arī izraisīt nopietnas alergiskas reakcijas (arī zāļu izraisītu blakusparādības reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]) vai paaugstināt smagas infekcijas risku. Vairāk informācijas par to, lūdzu, lasiet 4. punktā (Iespējamās blakusparādības).

DRESS sākumā izpaužas ar gripai līdzīgiem simptomiem un izsitumiem uz sejas, tad izsitumu apvidus paplašinās un paaugstinās ķermeņa temperatūra, asins analīzēs konstatē paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un noteiktu balto asins šūnu skaita palielināšanos (eozinofilija), palielinās limfmezgli.

Lai kontrolētu Jūsu asins šūnu skaitu un aknu darbību, ārsts pirms ārstēšanas ar Leflunomide medac un tās laikā ar regulāru starplaiku veiks **asins analīzes**. Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs arī Jūsu asinsspiedienu, jo Leflunomide medac var paaugstināt asinsspiedienu.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir neizskaidrojama hroniska caureja. Diferenciālās diagnozes noteikšanai ārsts var veikt papildu pārbaudes.

Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā ar Leflunomide medac Jums rodas ādas čūla (skatīt arī 4. punktu).

## **Bērni un pusaudži**

**Leflunomide medac nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.**

## **Citas zāles un Leflunomide medac**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Tas ir īpaši svarīgi, ja Jūs lietojat:

- citas zāles **reimatoīdā artrīta** ārstēšanai, piemēram, pretmalārijas līdzekļus (piemēram, hlorohīnu un hidroksihlorohīnu), zelta preparātus intramuskulāri vai iekšķīgi, D penicilamīnu, azatiopriņu un citas imunitāti nomācošas zāles (piemēram, metotreksātu), jo šīs kombinācijas nav ieteicamas;
- varfarīnu un citas iekšķīgas zāles, ko lieto, lai sašķidrinātu asinis, jo nepieciešama kontrole, lai samazinātu šo zāļu blakusparādību risku;
- teriflunomīdu, ko lieto multiplās sklerozes gadījumā;
- repaglinīdu, pioglitazonu, nateglinīdu vai rosiglitazonu, ko lieto cukura diabēta gadījumā;
- daunorubicīnu, doksorubicīnu, paklitakselu vai topotekānu, ko lieto vēža gadījumā;
- duloksetīnu, ko lieto depresijas, urīna nesaturēšanas vai nieru slimības gadījumā cukura diabēta pacientiem;
- alosetronu, ko lieto smagas caurejas gadījumā;
- teofilīnu, ko lieto astmas gadījumā;
- tizanidīnu – muskuļu atslābinātāju;
- perorālos kontraceptīvos līdzekļus (kas satur etinilestradiolu un levonorgestrelu);
- cefakloru, benzilpenicilīnu (penicilīnu G), ciprofloksacīnu, ko lieto pret infekcijām;
- indometacīnu, ketoprofēnu, ko lieto pret sāpēm un iekaisumu;
- furosemīdu, ko lieto sirds slimības gadījumā (diurētisks, urīndzenošs līdzeklis);



- zidovudīnu, ko lieto HIV infekcijas gadījumā;
- rosuvastatīnu, simvastatīnu, atorvastatīnu, pravastatīnu, ko lieto hiperholesterinēmijas (augsta holesterīna līmeņa asinīs) gadījumā;
- sulfasalazīnu, ko lieto iekaisīgas zarnu slimības vai reimatoīdā artrīta gadījumā;
- zāles, ko sauc par kolestīramīnu (lieto, lai samazinātu augstu holesterīna līmeni), vai aktivēto ogli, jo šīs zāles samazina Leflunomide medac daudzumu, kas uzsūcas organismā.

Ja Jūs jau lietojat nesteroīdos **preteikaisuma** līdzekļus (NPL) un/vai **kortikosteroīdus**, Jūs varat turpināt to lietošanu pēc Leflunomide medac lietošanas uzsākšanas.

### **Vakcinācija**

Ja Jums nepieciešama vakcinācija, konsultējieties ar ārstu. Leflunomide medac lietošanas laikā un noteiktu laiku pēc tās beigām noteiktas vakcīnas nedrīkst ievadīt.

### **Leflunomide medac kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu**

Leflunomide medac var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Leflunomide medac terapijas laikā nav ieteicams lietot alkoholiskus dzērienus. Alkoholiskie dzērieni Leflunomide medac lietošanas laikā var paaugstināt aknu bojājuma risku.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

**Nelietojiet** Leflunomide medac, ja Jūs esat grūtniece vai ir aizdomas par to. Ja esat grūtniece vai Jums iestājas grūtniecība Leflunomide medac lietošanas laikā, paaugstinās risks, ka Jūsu bērnam var būt nopietni iedzimti defekti. Sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst lietot Leflunomide medac, nelietojot drošu kontracepciju.

Pastāstiet savam ārstam, ja plānojat grūtniecību pēc ārstēšanas ar Leflunomide medac pārtraukšanas, jo Jums jāpārlicinās, ka Leflunomide medac ir pilnīgi izvadīts no organisma pirms mēģiniet panākt grūtniecības iestāšanos. Tam var būt nepieciešami 2 gadi. Šo laiku var saīsināt līdz dažām nedēļām, izmantojot noteiktas zāles, kas paātrina Leflunomide medac izvadīšanu no Jūsu organisma.

Jebkurā gadījumā ar asins analīzi jāapstiprina, ka Leflunomide medac ir pietiekami izvadīts, un pirms grūtniecības iestāšanās ne mazāk kā mēnesi vēl jānogaida.

Papildu informāciju par laboratoriskiem izmeklējumiem jautāriet savam ārstam.

Ja Jums ir aizdomas, ka Leflunomide medac lietošanas laikā vai divu gadu laikā pēc terapijas beigām iestājusies grūtniecība, Jums **nekavējoties** jāsazinās ar savu ārstu, lai veiktu grūtniecības testu. Ja testa rezultāti apstiprina grūtniecības iestāšanos, Jūsu ārsts var sākt ārstēšanu ar noteiktām zālēm, kas ātri un pietiekamā apjomā izvada Leflunomide medac no organisma, tādējādi samazinot risku Jūsu bērnam.

**Nelietojiet** Leflunomide medac zīdīšanas periodā, jo leflunomīds nonāk mātes pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Leflunomide medac var Jums izraisīt reiboni, kas var traucēt Jūsu koncentrācijas un reakcijas spēju. Ja Jums ir šāda ietekme, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

### **Leflunomide medac satur laktozi**

Ja Jūsu ārsts ir Jums teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, tad pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

### **Leflunomide medac satur sojas leciīnu**

Ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju, nelietojiet šīs zāles.

### **Leflunomide medac satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

### 3. Kā lietot Leflunomide medac

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Parastā Leflunomide medac sākuma deva pirmās trīs dienas ir 100 mg leflunomīda dienā. Pēc tam vairumam pacientu nepieciešams:

- reimatoīdā artrīta gadījumā: no 10 līdz 20 mg Leflunomide medac dienā, atkarībā no slimības smaguma;
- psoriātiskā artrīta gadījumā: 20 mg Leflunomide medac dienā.

Tablete **jānorij vesela**, kopā ar lielu **ūdens** daudzumu.

Līdz brīdim, kad sāksiet sajust sava stāvokļa uzlabošanos, var paiet 4 nedēļas vai ilgāks laiks. Dažiem pacientiem stāvokļa uzlabošanās var turpināties pat pēc 4 - 6 ārstēšanas mēnešiem.

Parasti Jums Leflunomide medac būs jālieto ilgstoši.

#### **Ja esat lietojis Leflunomide medac vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis vairāk Leflunomide medac nekā noteikts, sazinieties ar savu ārstu vai meklējiet citu medicīnisku konsultāciju. Ja iespējams, paņemiet līdz savas tabletes vai to iepakojumu, lai parādītu ārstam.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Leflunomide medac**

Ja esat aizmirsis lietot kārtējo devu, lietojiet to, tiklīdz par to atceraties, ja vien gandrīz nav pienācis nākamās devas lietošanas laiks. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Nekavējoties** pastāstiet savam ārstam un pārtrauciet Leflunomide medac lietošanu:

- ja Jums ir **vājums**, līdzsvara traucējumi vai reibonis vai ir **apgrūtināta elpošana**, jo tās var būt nopietnas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- ja Jums rodas **izsitumi uz ādas** vai **čūlas mutes dobumā**, jo tas var liecināt par smagām, dažkārt dzīvībai bīstamām reakcijām (piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi, *erythema multiforme*, zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]), skatīt 2. punktu.

**Nekavējoties** pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir:

- **bāla āda, nogurums** vai **zilumi**, jo tas var liecināt par asins sastāva pārmaiņām, ko rada traucējumi dažāda veida asins šūnās, kas veido asinis;
- **nogurums, sāpes vēderā** vai **dzelte** (dzeltenīgs acs āboli vai āda), jo tas var liecināt par nopietniem stāvokļiem, piemēram, aknu mazspēju, kas var būt letāla;
- jebkādi **infekcijas** simptomi, piemēram, **drudzis, rīkles iekaisums** vai **klepus**, jo šīs zāles var paaugstināt smagas infekcijas, kas var apdraudēt dzīvību, rašanās risku;
- **klepus** vai **apgrūtināta elpošana**, jo tas var liecināt par plaušu darbības traucējumiem (intersticiāla plaušu slimība vai plaušu hipertensiju);
- neparasta plaukstu vai pēdu tirpšana, vājums vai sāpes, jo šīs parādības var liecināt par nervu darbības traucējumiem (perifēru neiropātiju).

**Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):**

- neliela balto asins šūnu skaita samazināšanās (leikopēnija);
- vieglas alerģiskas reakcijas;

- ēstgribas zudums, svara zudums (parasti nebūtisks);
- nogurums (astēnija);
- galvassāpes, reiboņi;
- tirpšanai līdzīgas sajūtas ādā (parestēzija);
- viegla asinsspiediena paaugstināšanās;
- kolīts;
- caureja;
- slikta dūša, vemšana;
- mutes dobuma iekaisums vai čūlas mutē;
- sāpes vēderā;
- aknu funkcionālo rādītāju paaugstināšanās;
- pastiprināta matu izkrišana;
- ekzēma, sausa āda, izsitumi, nieze;
- tendinīts (sāpes, ko izraisa ap cīpslām esošo membrānu iekaisums, parasti pēdās vai plaukstās);
- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs (kreatīnfosfokināze);
- roku vai kāju nervu darbības traucējumi (perifēra neiropātija).

#### **Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):**

- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija) un trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija);
- kālija līmeņa pazemināšanās asinīs;
- trauksme;
- garšas traucējumi;
- nātrene (nātrenes veida izsitumi);
- cīpslu plīsumi;
- tauku līmeņa paaugstināšanās asinīs (holesterīns un triglicerīdi);
- fosfātu līmeņa pazemināšanās asinīs.

#### **Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):**

- asins šūnu, ko sauc par eozinofiliem leukocītiem skaita palielināšanās (eozinofīlija); neliela balto asins šūnu skaita samazināšanās (leikopēnija); visu asins šūnu skaita samazināšanās (pancitopēnija);
- būtiska asinsspiediena paaugstināšanās;
- plaušu iekaisums (intersticiāls plaušu bojājums);
- dažu aknu funkcionālo rādītāju paaugstināšanās, kas var attīstīties par tādiem smagiem stāvokļiem kā hepatīts un aknu mazspēja;
- smaga infekcija, ko sauc par sepsi un kas var būt letāla;
- noteiktu enzīmu (laktātdehidrogenāzes) līmeņa paaugstināšanās asinīs.

#### **Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):**

- dažu balto asins šūnu skaita nozīmīga samazināšanās (agranulocitoze);
- smagas un iespējami smagas alerģiskas reakcijas;
- asinsvadu iekaisums (vaskulīts, tai skaitā nekrotizējošs ādas vaskulīts);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts);
- smags aknu bojājums, piemēram, aknu mazspēja vai nekroze, kas var būt letāla;
- smaga, dažkārt dzīvībai bīstama reakcija (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, multiforma eritēma).

Citu blakusparādību, piemēram, nieru mazspējas, pazeminātas urīnskābes koncentrācijas asinīs, plaušu hipertensija, vīriešu neauglības (kas ir atgriezeniska pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas), ādas vilkēdes (raksturīgi izsitumi/apsārtums ādas zonās, kas bijušas pakļautas gaismas iedarbībai), psoriāzes (pirmreizējas vai paasinājuma), DRESS un ādas čūlas (apaļa, atvērta čūla uz ādas, caur kuru var redzēt zemāk esošos audus) rašanās biežums nav zināms.

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Leflunomide medac**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Leflunomide medac satur**

- Aktīvā viela ir leflunomīds.  
Viena Leflunomide medac 20 mg apvalkotā tablete satur 20 mg leflunomīda.
- Citas sastāvdaļas ir: laktozes monohidrāts, mazaizvietota hidropropilceluloze, vīnskābe, nātrijs laurilsulfāts un magnija stearāts tabletes kodolā, kā arī lecitīns (sojas pupiņu), polivinilspirts, talka, titāna dioksīds (E 171) un ksantāna sveķi tabletes apvalkā.

### **Leflunomide medac ārējais izskats un iepakojums**

Leflunomide medac 20 mg apvalkotās tabletes ir baltā vai gandrīz baltā krāsā, apaļas, aptuveni 8 mm diametrā ar dalījuma līniju vienā tabletes pusē. Tableti var sadalīt divās vienādās daļās.

Tabletes iepakotas pudelēs.

Leflunomide medac 20 mg apvalkotās tabletes: pieejami iepakojumi ar 15, 30, 60 un 100 apvalkotajām tabletēm pudelē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vācija

### **Ražotājs**

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Vācija

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**  
Pharmanovia Benelux B.V.  
Tél/Tel: +31 76 560 0030  
Leflunomide@medac.eu

**Κύπρος**  
Gidamed Medical Supplies Ltd.  
Τηλ: +357-257 510 30  
Leflunomide@medac.eu

**България**  
medac GmbH  
Тел.: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Luxembourg/Luxemburg**  
medac GmbH  
Tél/Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Česká republika / Slovenská republika**  
medac GmbH organizacni slozka  
Tel: +420 543 233 857  
Leflunomid@medac.eu

**Magyarország**  
medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Danmark / Sverige**  
medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial  
Tlf: +46 44 7850 666  
Leflunomide@medac.eu

**Malta**  
medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Deutschland**  
medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomid@medac.eu

**Nederland**  
medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Eesti / Latvija / Lietuva**  
ViaSana  
Tel: +370 5 2788 414  
Leflunomide@medac.eu

**Norge**  
medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial  
Tlf: + 47 90 63 81 04  
Leflunomide@medac.eu

**Ελλάδα**  
medac GmbH  
Τηλ: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Österreich**  
EVER Valinject GmbH  
Tel: +43 7665 20555  
Leflunomide@medac.eu

**España**  
Laboratorios Gebro Pharma, S.A.  
Tel: +34 93 205 86 86  
Leflunomida@medac.eu

**Polska**  
medac GmbH Sp. z.o.o.  
Tel: +48 22 430 00 30  
Leflunomid@medac.eu

**France**  
medac s.a.s.  
Tél: +33 437 66 14 70  
Leflunomide@medac.eu

**Portugal**  
medac GmbH - Sucursal em Portugal  
Tel: +351 21 410 75 83  
Leflunomida@medac.eu

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46  
Leflunomid@medac.eu

**Ireland**

medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000  
Leflunomide@medac.eu

**Italia**

medac Pharma S.r.l.  
Tel: +39 06 515912 1  
Leflunomide@medac.eu

**România**

medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomide@medac.eu

**Slovenija**

medac GmbH  
Tel: +49 4103 8006-0  
Leflunomid@medac.eu

**Suomi/Finland**

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial  
Puh/Tel: +358 10 420 4000  
Leflunomide@medac.eu

**United Kingdom (Northern Ireland)**

medac Pharma LLP  
Tel: +44 (0)1786458086  
Leflunomide@medac.eu

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.