

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Leflunomide ratiopharm 10 mg apvalkotās tabletes

Leflunomide ratiopharm 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Leflunomide ratiopharm 10 mg apvalkotās tabletes

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

Leflunomide ratiopharm 20 mg apvalkotās tabletes

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Leflunomide ratiopharm 10 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 76 mg laktozes un 0,06 mg sojas lecitīna.

Leflunomide ratiopharm 20 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 152 mg laktozes un 0,12 mg sojas lecitīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Leflunomide ratiopharm 10 mg apvalkotās tabletes

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

Leflunomide ratiopharm 20 mg apvalkotās tabletes

Balta vai gandrīz balta, apaļa apvalkotā tablete 8 mm diametrā ar dalījuma līniju vienā tabletes pusē.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Leflunomīds paredzēts lietošanai 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 nesenā 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 paaugstinās 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 alanīnamīnotransferāzes (AlAT) vai seruma glutamīnpiruvātsferāzes (SGPT) līmenis un pilna asinsaina, tai skaitā diferencētā leikocītu formula un trombocītu skaits:

- pirms leflunomīda lietošanas sākšanas;
- 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 jāsāk ar piesātinošu devu – 3 dienas 100 mg vienu reizi dienā. Piesātinošās devas izlaišana var samazināt nevēlamo blakusparādību risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).
Ieteicamā uzturošā deva ir no 10 līdz 20 mg leflunomīda vienu reizi dienā atkarībā no slimības smaguma (aktivitātes).
- Psoriātiskā 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.

Īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar vieglu nieru mazspēju devas pielāgošana nav ieteicama.

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

Pediatriskā populācija

Leflunomide ratiopharm 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 ratiopharm 10 mg apvalkotās tabletes

Leflunomide ratiopharm paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot pietiekamu šķidruma daudzumu. Ja leflunomīdu lieto kopā ar pārtiku, tā absorbcijas apjoms nemainās.

Leflunomide ratiopharm 20 mg apvalkotās tabletes

Leflunomide ratiopharm paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma. Ja leflunomīdu lieto kopā ar pārtiku, tā absorbcijas apjoms nemainās.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība (jo īpaši – pacientiem ar Stīvensa-Džonsona sindromu anamnēzē, toksisko 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.
- pacientiem ar būtiskiem kaulu smadzeņu darbības traucējumiem vai būtisku anēmiju, leukopēniju, neitropēniju vai trombocitopēniju, kā iemesls nav reimatoīdais vai psoriātiskais artrīts.
- Pacientiem 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 fertīlā vecuma 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.
- Sievietes barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Aktīvajam leflunomīda metabolītam A771726 ir garš eliminācijas pusperiods, kas parasti ilgst no 1 līdz 4 nedēļām. Smagas nevēlamas blakusparādības (piemēram, hepatotoksicitāte, hematotoksicitāte vai alerģiskas 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.

Procedūras 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 veikta ārstēšana ar citām hepatotoksiskām zālēm. Uzskata, ka stingri jāizpilda ieteiktie kontroles pasākumi.

ALAT jāpārbauda pirms leflunomīda lietošanas sākšanas 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 no 20 mg uz 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 zāļu izvadīšanas procedūras no organisma. Aknu enzīmu kontroli ieteicams turpināt arī pēc leflunomīda terapijas beigām, līdz to koncentrācija normalizējas.

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

Tā kā liels leflunomīda aktīvā metabolīta A771726 daudzums saistās ar olbaltumvielām un tiek izvadīts aknu metabolisma ceļā un ar žults sekrēciju, pacientiem ar hipoproteinēmiju sagaidāms, ka paaugstināsies A771726 koncentrācija plazmā. Pacienti ar smagu hipoproteinēmiju vai aknu darbības traucējumiem Leflunomide ratiopharm 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 diferencētā leikocītu 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 iespēja palielinās. Parādoties šādiem traucējumiem, lai samazinātu aktīvā metabolīta A771726 koncentrāciju plazmā, jāapsver nepieciešamība veikt zāļu izvadīšanas procedūras no organisma (skatīt turpmāk).

Parādoties smagiem hematoloģiskiem traucējumiem, ieskaitot pancitopēniju, Leflunomide ratiopharm un jebkura vienlaicīgi lietota kaulu smadzeņu darbību nomācoša ārstēšana jāpārtrauc un jāuzsāk leflunomide 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 DMARD (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 DMARD (piemēram, metotreksātu) bez zāļu izvades procedūras no organisma (skatīt turpmāk) var paaugstināt papildus risku, pat ja laiks kopš pārejas uz citām zālēm ir ilgs (piemēram, 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 iegūtā efekta 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 ratiopharm un cita ar šādām reakcijām iespējami saistīta ārstēšana jāpārtrauc un nekavējoties jāuzsāk leflunomīda izvades procedūra no organisma. Šādos gadījumos ir būtiski zāles no organisma izvadīt pilnībā un atkārtota leflunomīda lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH) / makrofāgu aktivizācijas sindroms (MAS)

Ir saņemti ziņojumi par hemofagocītisku limfohistiocitozi (HLH), tai skaitā makrofāgu aktivizācijas sindromu (MAS) ar leflunomīdu ārstētiem pacientiem.

Lai gan tas ir reti, HLH vai MAS var rasties kā komplikācija ar leflunomīda lietošanu saistītai zāļu izraisītai reakcijai ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS). Par HLH/MAS gadījumiem ir ziņots arī neatkarīgi no DRESS.

HLH/MAS ir nopietns un potenciāli dzīvībai bīstams pārmērīga iekaisuma stāvoklis. Klīniskās pazīmes var būt pastāvīgs drudzis, izsitumi, neiroloģiski simptomi, hepatosplenomegālija,

limfadenopātija, citopēnijas, izteikti paaugstināts feritīna līmenis serumā, hipertrigliceridēmija un aknu darbības un asinsreces traucējumi.

Pacienti jāinformē par pazīmēm un simptomiem, kas ir saistīti ar HLH/MAS, un viņiem jāiesaka nekavējoties vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja šādi simptomi rodas ārstēšanas ar leflunomīdu laikā.

Ja pacientiem attīstās kāds no šiem stāvokļiem, jāpārtrauc ārstēšana ar leflunomīdu un jāveic paātrinātas zāļu izvadīšanas procedūra (skatīt 4.4. apakšpunktu). Agrīna atpazīšana un ātra ārstēšana ir svarīga, lai uzlabotu rezultātus.

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.

Leflunomīda terapijas laikā pacientiem pēc operācijas ir iespējami brūču dzīšanas traucējumi. Pamatojoties uz individuālā novērtējuma rezultātiem, perioperatīvajā periodā var apsvērt leflunomīda terapijas pārtraukšanu un ordinēt tālāk aprakstīto procedūru zāļu izvadei no organisma. Ja leflunomīda terapija ir tikusi pārtraukta, par tās atsākšanu jālemj, pamatojoties uz brūces atbilstošas dzīšanas klīniskā novērtējuma rezultātiem.

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 leukoencefalopātiju (PML).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas visiem pacientiem atbilstoši vietējiem ieteikumiem ir jāizvērtē, vai pastāv aktīva un neaktīva (latenta) 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 slimi vai kuriem ir imūnās sistēmas nomākums. Pacienti ar tuberkulozi anamnēzē stingri jākontrolē, jo pastāv infekcijas atkārtotas aktivizēšanās iespēja.

Elpošanas sistēmas reakcijas

Ir zināms, ka pacientiem, kas terapijā saņem leflunomīdu, var attīstīties intersticiāla plaušu slimība, kā arī retos gadījumos plaušu hipertensija un plaušu mezgliņi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Intersticiālas plaušu slimības un plaušu hipertensijas risks pacientiem ar intersticiālu plaušu slimību anamnēzē var būt palielināts. Intersticiāla plaušu slimība ir potenciāli letāls traucējums, kas var attīstīties akūti terapijas laikā. Plaušu simptomi, tādi kā klepus un elpas trūkums, var būt par iemeslu terapijas pārtraukšanai un turpmākiem izmeklējumiem, ja tas ir piemērots.

Perifēra neiropātija

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

Kolīts

Ar leflunomīdu ārstētiem pacientiem ir novērots kolīts, arī mikroskopisks. Pacienti, kam leflunomīda terapijas laikā ir neizskaidrojama hroniska caureja, nepieciešamas piemērotas diagnostiskas procedūras.

Asinsspiediens

Asinsspiediens jāpārbauda pirms leflunomīda terapijas sākuma un periodiski arī vēlāk.

Vīriešu reproduktīvā funkcija (ieteikumi vīriešiem)

Vīriešiem jāņem vērā, ka ir iespēja toksiski ietekmēt augli. Tādēļ leflunomīda terapijas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Specifisku datu par vīriešu dzimuma pacientu 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 pa 8 g kolestiramīna 3 reizes dienā vai pa 50 g aktivētās ogles pulvera 4 reizes dienā.

Jebkurā gadījumā pirmo reizi jānosaka A771726 koncentrācija plazmā. Vēlāk, ne mazāk kā pēc 14 dienām, A771726 koncentrāciju plazmā nosaka atkārtoti. 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 pa 8 g kolestiramīna 3 reizes dienā. Alternatīvi var nozīmēt pa 50 g aktivētās ogles pulvera 4 reizes dienā. Pilnīgai preparāta izvadei no organisma parasti nepieciešamas 11 dienas. Šis laika posms, atkarīgi no klīnisko un laboratorisko izmeklējumu rezultātiem, var mainīties.

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 ratiopharm satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

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 kombinētu 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) farmakokinētiskā 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 ratiopharm 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 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 aktivētās ogles pulveri, jo rezultātā ātri un nozīmīgi samazinās A771726 (aktīvais leflunomīda metabolīts; skatīt arī 5.2. apakšpunktu) koncentrācija plazmā. Uzska, 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 pētījumā nenovēroja būtisku ietekmi uz A771726 darbību. Lietojot vienlaicīgi vienu leflunomīda devu pacientiem, kuri saņēma rifampicīnu

(nespecifisks citohroma P450 inducētājs) dažādās devas, 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 vērtība 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 vienlaicīgi 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 rosuvasatīna koncentrācijas plazmā paaugstināšanās ietekmes uz HMG-CoA reduktāzes aktivitāti. Lietojot vienlaicīgi, rosuvasatīna 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 AUC₀₋₂₄ vērtība palielinājās (attiecīgi 1,58 un 1,54 reizes) un levonorgestrela $C_{\max}$ un AUC₀₋₂₄ (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. Leflunomide ratiopharm ir kontrindicēts 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 “izvadišanas periods”), 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 grūtniecības tests. Gadījumā, ja testa rezultāti izrādās pozitīvi, pacientei un ārstam jāapspriež ar šo grūtniecību saistītais risks. Iespējams, ka pirmajās dienās pēc mēnešreižu aizkavēšanās uzsākot zāļu izvades 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 izvadišanas procedūra, netika novērotas nozīmīgas lielu strukturālu defektu kopējā rādītāja atšķirības (p=0,13) (5,4%), salīdzinot ar kādu no salīdzināmām grupām (4,2% līdzīgas slimības grupā [n=108] 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 koncentrācijas 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 izvadišanas procedūra

Pēc leflunomīda terapijas beigām:

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

Tomēr arī pēc jebkuras no minētajām zāļu izvadišanas procedūrām laika posmā starp pirmo gadījumu, kad aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā ir zemāka par 0,02 mg/l, un olšūnas apaugļošanu

nepieciešams pusotru mēnesi 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 aktivētās ogles pulveri, efektīva kontracepcija ar perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem nav droši garantēta. Ieteicams izmantot alternatīvas kontracepcijas metodes.

Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda, 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 mātīšu 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

Drošuma 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 (tai skaitā makulopapulozī izsitumi), nieze, sausa āda, tendosinovīts, paaugstināts KFK līmenis, anoreksija, ķermeņa masas samazināšanās (parasti nenožīmīga), astēnija, vieglas alerģiskas 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 ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); 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, tai skaitā 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 ar antiproliferatīvu mehānismu), leikopēnija (leikocītu skaits $< 2 \times 10^9/l$), eozinofilija.
Ļoti reti: agranulocitoze.

Nesena, vienlaicīga vai secīga potenciāli mielogēnu 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: parestēzijas, galvassāpes, reibonis, perifēra neiropātija.

Sirds funkcijas traucējumi

- Bieži: neliela asinsspiediena paaugstināšanās.
Reti: izteikta asinsspiediena paaugstināšanās.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

- Reti: intersticiāla plaušu slimība (tai skaitā intersticiāla pneimonija), kas var būt letāla.
Nav zināmi: plaušu hipertensija, plaušu mezgliņi.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

- Bieži: kolīts (arī mikroskopisks kolīts, piemēram, limfocītisks un 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 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 makulopapulozī izsitumi), nieze, sausa āda.

Retāk: nātrene.
Ļoti reti: toksiskā 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, muskuļu 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 ieguvuma/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 leflunomīdu 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 drošuma raksturojumam, bija sāpes vēderā, slikta dūša, caureja, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, anēmija, leukopēnija, 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 ilgā laika posmā) samazina aktīvā metabolīta A771726 koncentrāciju plazmā 24 stundu laikā par 37 % un par 48 % – 48 stundu laikā. Ja klīniski nepieciešams, šīs izvadīšanas 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: L04AK01.

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*. Uzska, 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 aktīva 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 akls pētījuma MN301 turpinājums bez placebo grupas, kurā 12 mēnešus salīdzināja leflunomīdu un sulfasalazīnu.

Pētījumā MN302 randomizēja 999 aktīvā reimatoīdā artrīta pacientus, lai saņemtu 20 mg leflunomīda dienā (n=501), 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 rādītājs 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 rādītājs, 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 rādītājs 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, dubultklā, 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, drošuma rezultāti bija labvēlīgāki 10 mg uzturošajai devai.

Pediatriskā populācija

Leflunomīdu pētīja vienā daudzcentru, randomizētā, dubultklā, 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 psoriātisko artrītu, kas ārstēti ar 20 mg dienā. Ārstēšanas ilgums bija 6 mēneši.

Leflunomīds 20 mg dienā bija būtiski pārkāps par placebo, samazinot artrīta simptomus pacientiem ar psoriātisko artrītu: psoriātiskā artrīta terapijas atbildes reakcijas kritērijus (*Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria - PsARC*) pēc 6 mēnešu terapijas sasniedza 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 rādītājs 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. Šim sākumperiodam sekoja trīs mēnešus ilgs atklāts uzturošas terapijas periods, kurā abas grupas saņēma 20 mg leflunomīda dienā. Pētītajā populācijā, izmantojot piesātināšanās devas lietošanas shēmu, netika novērots lielāks kopējais ieguvums. Abās grupās iegūtie drošuma dati atbilda zināmajām leflunomīda drošuma profilam, tomēr pacientiem, kuri saņēma 100 mg lielu leflunomīda piesātināšo 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}C -leflunomīdu trijiem veselīgiem brīvprātīgajiem neizmainītu leflunomīdu plazmā, urīnā vai fekālijās nekonstatēja. Citos pētījumos neizmainīta leflunomīda koncentrāciju plazmā konstatēja retāk un tikai ng/ml līmenī.

Vienīgais konstatētais radioaktīvi iezīmētais metabolīts bija A771726. Šis metabolīts nodrošina visu leflunomīda aktivitāti *in vivo*.

Uzsūkšanās

Ekskrēcijas dati no pētījuma ar ^{14}C apstiprināja, ka vismaz absorbējas ne mazāk kā 82 – 95 % zāļu devas. Laiks līdz maksimālajai 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 dūšā 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 %. Datu par šo parādību klīnisko nozīmi nav. A771726 ievērojamai saistībai ar plazmas olbaltumvielām atbilst arī mazais šķietamais izkļedes tilpums (aptuveni 11 litri). Atvieglotu saistīšanos ar eritrocītiem nenovēro.

Biotransformācija

Leflunomīds metabolizējas par vienu galveno (A771726) un daudziem otršķirīgiem metabolītiem, ieskaitot TFMA (4-trifluorometilānilīns). 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 rifampicīnu (nespecifisks P450 induktors) liecina, ka *in vivo* CYP grupas enzīmi ir tikai nedaudz iesaistīti leflunomīda metabolismā.

Eliminācija

A771726 eliminācija ir lēna, tā šķietamais klīrenss ir aptuveni 31 ml/h. Pacientiem eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 nedēļas. Pēc radioaktīvi iezīmētas leflunomīda devas lietošanas radioaktivitāte vienādā daudzumā izdalījās ar fecēm, iespējams, žults ekskrēcijas ceļā, un ar urīnu. A771726 joprojām bija konstatējams urīnā un fecēs 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. Fecēs 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 ilgstošas ambulatoras peritoneālas dialīzes (CAPD – *continuous peritoneal dialysis*) pacientiem. A771726 farmakokinētika pacientiem, kuriem tiek veikta CAPD, ir līdzīga kā veseliem brīvprātīgajiem. Pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, novēroja straujāku A771726 elimināciju, kas nebija saistīta ar zāļu izdalīšanos dializātā.

Aknu darbības traucējumi

Dati par pacientu ar aknu darbības traucējumiem 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.

Pediatriskā 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 ietekme (nosakot pēc C_{ss}), 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 akūtās 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.

Galvenās toksiskās iedarbības bija anēmija, leukopēnija, 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 dzīvniekiem konstatēja, lietojot devas, kas līdzīgas terapeitiskām devām cilvēkam.

Leflunomīds nav mutagēns. Taču otršķirīgais metabolīts TFMA (4-trifluorometilānilīns) izraisa klastogenitāti un mutācijas *in vitro*. Tomēr informācija par šādu darbību *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 imunosupresīvo 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

Hidroksipropilceluloze, mazaizvietota

Vīnskābe

Nātrija laurilsulfāts

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Lecitīns (sojas pupiņu)

Polivinilspirts

Talks

Titāna dioksīds (E171)

Ksantāna sveķi

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

40 ml ABPE pudele ar platu kakliņu, uzskrūvējamu polipropilēna vāciņu un integrētu desikanta maisiņu (balts silikagels), kas satur vai nu 30, vai 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

Leflunomide ratiopharm 20 mg apvalkotās tabletes

EU/1/10/654/001

EU/1/10/654/002

Leflunomide ratiopharm 10 mg apvalkotās tabletes

EU/1/10/654/003

EU/1/10/654/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 29. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 19. jūnijā

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS 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
DE-48159 Münster
Vācija

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str. 3
89143 Blaubeuren
Vācija

Drukātajā zāļu 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 atsaucē 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 atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

- 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/lietot Leflunomide ratiopharm, saņem ārstiem paredzētu mācību materiālu paketi, kurā ir iekļauts:

- zāļu apraksts;
- lietošanas instrukcija ārstiem.

Ārstiem paredzētajā lietošanas instrukcijā jābūt iekļautai šādai pamatinformācijai:

- par to, ka pastāv smaga aknu bojājuma risks, kura dēļ ir svarīgi regulāri noteikt ALAT (SGPT) līmeni, lai kontrolētu aknu darbību. Ārstiem paredzētā lietošanas instrukcija

sniegs informāciju par devas samazināšanu, zāļu lietošanas pārtraukšanu un zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūru paaugstināta ALAT līmeņa gadījumā;

- 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 pacientiem ar imūnās sistēmas 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.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka nekavējoties tiek papildināta Leflunomide ratiopharm dokumentācija, ja atsaucēs zāļu drošuma profilā tiek veiktas jebkādas izmaiņas, kuru gadījumā nepieciešams ieviest izmaiņas riska pārvaldības plānā vai informācijā par zālēm.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Leflunomide ratiopharm 10 mg apvalkotās tabletes
leflunomidum

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

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un sojas lecitīnu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tablete
30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, 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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/654/001 30 apvalkotās tabletes
EU/1/10/654/002 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Leflunomide ratiopharm 10 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 ratiopharm 10 mg tabletes
leflunomidum

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

Katra tablete satur 10 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un sojas lecitīnu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete
30 tabletes
100 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, 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

ratiopharm GmbH

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/654/001 30 apvalkotās tabletes
EU/1/10/654/002 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Leflunomide ratiopharm 20 mg apvalkotās tabletes
leflunomidum

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

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un sojas lecitīnu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tablete
30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, 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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/654/003 30 apvalkotās tabletes
EU/1/10/654/004 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Leflunomide ratiopharm 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 ratiopharm 20 mg tabletes
leflunomidum

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

Katra tablete satur 20 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un sojas lecitīnu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete
30 tabletes
100 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, 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

ratiopharm GmbH

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/654/003 30 apvalkotās tabletes

EU/1/10/654/004 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

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

1. Kas ir Leflunomide ratiopharm un kādam nolūkam to lieto

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

Leflunomide ratiopharm lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar aktīvu reimatoīdu artrītu vai aktīvu psoriātisko 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 ratiopharm lietošanas

Nelietojiet Leflunomide ratiopharm 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), pret 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 **olbaltumvielu 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 asins 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 ratiopharm lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums kādreiz ir bijis **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 tuberkuloze;
- ja esat **vīriešu dzimuma** pacients un vēlaties kļūt par tēvu. Tā kā nevar izslēgt, ka Leflunomide ratiopharm var nonākt spermā, ārstēšanas ar Leflunomide ratiopharm laikā jālieto droša kontracepcija. Vīrietim, kas vēlas kļūt par tēvu, jākonsultējas ar savu ārstu, kas var ieteikt pārtraukt lietot Leflunomide ratiopharm un izmantot noteiktas zāles, kas ātri un pietiekamā apjomā izvada Leflunomide ratiopharm no organisma. Jums būs jāveic asins analīze, lai pārliecinātos, ka Leflunomide ratiopharm 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;
- ja Jums ir plānota vai jau izdarīta **plaša operācija** vai ja Jums **pēc operācijas joprojām ir nesadzījusi brūce**. Leflunomide ratiopharm lietošanas dēļ ir iespējami brūču dzišanas traucējumi.

Dažkārt Leflunomide ratiopharm var izraisīt asins, aknu, plaušu vai roku un kāju nervu darbības traucējumus. Tas var arī izraisīt nopietnas alerģiskas reakcijas (tai skaitā zāļu izraisītu 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.

Hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH)

Ir saņemti ziņojumi par retu, bet ļoti nopietnu imūnsistēmas reakciju pacientiem, kuri lieto Leflunomide ratiopharm.

- **Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu**, ja Jums Leflunomide ratiopharm lietošanas laikā rodas kāds no šiem simptomiem: drudzis, izsitumi, neiroloģiski simptomi (piemēram, trīcēšana vai trīce, apjukums, galvas smadzeņu darbības traucējumi).

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

Ja Jums ir neskaidras izcelsmes hroniska caureja, pastāstiet par to savam ārstam. Ārsts Jums var veikt papildu analīzes diferenciāldiagnozei.

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Leflunomide ratiopharm

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, hlorokvīnu un hidroksihlorokvīnu), zelta preparātus intramuskulāri vai perorāli, D penicilamīnu, azatioprīnu 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 kolestiramīnu (lieto, lai samazinātu augstu holesterīna līmeni), vai aktivēto ogli**, jo šīs zāles samazina Leflunomide ratiopharm daudzumu, kas uzsūcas organismā.

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

Vakcinācija

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

Leflunomide ratiopharm kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Leflunomide ratiopharm var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Pastāstiet savam ārstam, ja plānojat grūtniecību pēc ārstēšanas ar Leflunomide ratiopharm pārtraukšanas, jo Jums jāpārlicinās, ka Leflunomide ratiopharm 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 ratiopharm izvadīšanu no Jūsu organisma.

Jebkurā gadījumā ar asins analīzi jāapstiprina, ka Leflunomide ratiopharm 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 ratiopharm 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, lai ātri un pietiekamā apjomā izvadītu Leflunomide ratiopharm no organisma, tādējādi samazinot risku Jūsu bērnam.

Nelietojiet Leflunomide ratiopharm bērna barošanas ar krūti periodā, jo leflunomīds nonāk mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Leflunomide ratiopharm satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukuru nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar savu ārstu.

Leflunomide ratiopharm satur nātriju

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

Leflunomide ratiopharm satur sojas lecitīnu

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

3. Kā lietot Leflunomide ratiopharm

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

Parastā Leflunomide ratiopharm sākuma deva pirmās trīs dienas ir viena 100 mg tablete dienā. Pēc tam vairumam pacientu nepieciešams:

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

Tablete **jānorij vesela**, uzdzerot lielu **ūdens** daudzumu.

Līdz brīdim, kad sāksiet sajst 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 ratiopharm būs jālieto ilgstoši.

Ja esat lietojis Leflunomide ratiopharm vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Leflunomide ratiopharm

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, jautājiert 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 ratiopharm 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, toksisko 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 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 būt bīstama dzīvībai, rašanās risku;
- **klepus** vai **apgrūtināta elpošana**, jo tās var liecināt par plaušu darbības traucējumiem (intersticiālu plaušu slimību, plaušu hipertensiju vai plaušu mezgliņu);
- 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, reibonis;
- 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 (kreatīnīna fosfokināze);
- roku vai kāju nervu darbības traucējumi (perifēra neiropātija).

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

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

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- asins šūnu, ko sauc par eozinofiliem leikocītiem skaita palielināšanās (eozinofīlija); neliela balto asins šūnu skaita samazināšanās (leikopēnija); visu asins šūnu skaita samazināšanās (pancitopēnija);
- būtiska asinsspiediena paaugstināšanās;
- plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība);
- dažu aknu funkcionālo rādītāju paaugstināšanās, kas var attīstīties par tādiem smagiem stāvokļiem kā hepatīts un dzelte;
- 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, daudzformu eritēma).

Citu blakusparādību, piemēram, nieru mazspējas, pazeminātas urīnskābes koncentrācijas asinīs, plaušu hipertensijas, 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 vai farmaceitu. 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 kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Leflunomide ratiopharm

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējās kastītes un pudeles pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Leflunomide ratiopharm satur

- Aktīvā viela ir leflunomīds.
- Viena apvalkotā tablete satur 10 mg leflunomīda.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mazaizvietota hidropropilceluloze, vīnskābe, nātrijs laurilsulfāts un magnija stearāts tabletes kodolā, kā arī lecītīns (sojas pupiņu), polivinilspirts, talks, titāna dioksīds (E171) un ksantāna sveķi tabletes apvalkā.

Leflunomide ratiopharm ārējais izskats un iepakojums

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

Tabletes iepakotas pudelēs.

Pieejami iepakojumi pa 30 un 100 apvalkotām tabletēm pudelē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3,
89079 Ulm
Vācija

Ražotājs

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Vācija

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Vācija

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

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

1. Kas ir Leflunomide ratiopharm un kādam nolūkam to lieto

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

Leflunomide ratiopharm lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar aktīvu reimatoīdu artrītu vai aktīvu psoriātisko 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 ratiopharm lietošanas

Nelietojiet Leflunomide ratiopharm 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), pret 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 asins 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 ratiopharm lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums kādreiz ir bijis **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 ratiopharm var nonākt spermā, ārstēšanas ar Leflunomide ratiopharm laikā jālieto droša kontracepcija. Vīrietim, kas vēlas kļūt par tēvu, jākonsultējas ar savu ārstu, kas var ieteikt pārtraukt lietot Leflunomide ratiopharm un izmantot noteiktas zāles, kas ātri un pietiekamā apjomā izvada Leflunomide ratiopharm no organisma. Jums būs jāveic asins analīze, lai pārliecinātos, ka Leflunomide ratiopharm ir pietiekami izvadīts no Jūsu organisma, un pēc tās veikšanas Jums būs jānogaida vēl 3 mēnešus pirms apaugļošanas.
- ja Jums ir jāveic specifiska **asinsanalīze (kalcija līmeņa noteikšanai)**. Var konstatēt kļūdaini zemu kalcija līmeni;
- ja Jums ir plānota vai jau izdarīta **plaša operācija** vai ja Jums **pēc operācijas joprojām ir nesadzījusi brūce**. Leflunomide ratiopharm lietošanas dēļ ir iespējami brūču dzišanas traucējumi.

Dažkārt Leflunomide ratiopharm var izraisīt asins, aknu, plaušu vai roku un kāju nervu darbības traucējumus. Tas var arī izraisīt nopietnas alerģiskas reakcijas (tai skaitā zāļu izraisītu 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.

Hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH)

Ir saņemti ziņojumi par retu, bet ļoti nopietnu imūnsistēmas reakciju pacientiem, kuri lieto Leflunomide ratiopharm.

- **Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu**, ja Jums Leflunomide ratiopharm lietošanas laikā rodas kāds no šiem simptomiem: drudzis, izsitumi, neiroloģiski simptomi (piemēram, trīcēšana vai trīce, apjukums, galvas smadzeņu darbības traucējumi).

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

Ja Jums ir neskaidras izcelsmes hroniska caureja, pastāstiet par to savam ārstam. Ārsts Jums var veikt papildu analīzes diferenciāldiagnozei.

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Leflunomide ratiopharm

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, hlorokvīnu un hidroksihlorokvīnu), zelta preparātus intramuskulāri vai perorāli, D penicilamīnu, azatioprīnu 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 kolestiramīnu (lieto, lai samazinātu augstu holesterīna līmeni), vai aktivēto ogli**, jo šīs zāles samazina Leflunomide ratiopharm daudzumu, kas uzsūcas organismā.

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

Vakcinācija

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

Leflunomide ratiopharm kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Leflunomide ratiopharm var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Pastāstiet savam ārstam, ja plānojat grūtniecību pēc ārstēšanas ar Leflunomide ratiopharm pārtraukšanas, jo Jums jāpārlicinās, ka Leflunomide ratiopharm 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 ratiopharm izvadīšanu no Jūsu organisma.

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

Papildu informāciju par laboratoriskiem izmeklējumiem jautāji savam ārstam.

Ja Jums ir aizdomas, ka Leflunomide ratiopharm 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, lai ātri un pietiekamā apjomā izvadītu Leflunomide ratiopharm no organisma, tādējādi samazinot risku Jūsu bērnam.

Nelietojiet Leflunomide ratiopharm bērna barošanas ar krūti periodā, jo leflunomīds nonāk mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Leflunomide ratiopharm satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar savu ārstu.

Leflunomide ratiopharm satur nātriju

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

Leflunomide ratiopharm satur sojas lecitīnu

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

3. Kā lietot Leflunomide ratiopharm

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

Parastā Leflunomide ratiopharm sākuma deva pirmās trīs dienas ir viena 100 mg tablete dienā. Pēc tam vairumam pacientu nepieciešams:

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

Tablete **jānorij vesela**, uzdzerot lielu daudzumu **ūdens**.

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 ratiopharm būs jālieto ilgstoši.

Ja esat lietojis Leflunomide ratiopharm vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Leflunomide ratiopharm

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, jautājiēt 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 ratiopharm 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, toksisko 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 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 būt bīstama dzīvībai, rašanās risku;
- **klepus** vai **apgrūtināta elpošana**, jo tās var liecināt par plaušu darbības traucējumiem (intersticiālu plaušu slimību, plaušu hipertensiju vai plaušu mezgliņu);
- 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, reibonis;
- 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 asins trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija);
- kālija līmeņa pazemināšanās asinīs;
- trauksme;
- garšas traucējumi;
- nātrene (nātres veida izsitumi);
- cīpslu plīsumi;
- tauku līmeņa paaugstināšanās asinīs (holesterīns un triglicerīdi);
- fosfātu līmeņa pazemināšanās asinīs.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- asins šūnu, ko sauc par eozinofiliem leikocītiem skaita palielināšanās (eozinofīlija); neliela balto asins šūnu skaita samazināšanās (leikopēnija); visu asins šūnu skaita samazināšanās (pancitopēnija);
- būtiska asinsspiediena paaugstināšanās;
- plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība);
- dažu aknu funkcionālo rādītāju paaugstināšanās, kas var attīstīties par tādiem smagiem stāvokļiem kā hepatīts un dzelte;
- 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, daudzformu eritēma).

Citu blakusparādību, piemēram, nieru mazspējas, pazeminātas urīnskābes koncentrācijas asinīs, plaušu hipertensijas, 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 vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Leflunomide ratiopharm

Uzglabāt zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējās kastītes un pudeles pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Leflunomide ratiopharm satur

- Aktīvā viela ir leflunomīds.
Viena tablete satur 20 mg leflunomīda.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mazaizvietota hidropropilceluloze, vīnskābe, nātrija laurilsulfāts un magnija stearāts tabletes kodolā, kā arī lecitīns (sojas pupiņu), polivinilspirts, talks, titāna dioksīds (E171) un ksantāna sveķi tabletes apvalkā.

Leflunomide ratiopharm ārējais izskats un iepakojums

Leflunomide ratiopharm 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 devās.

Tabletes iepakotas pudelēs.

Pieejami iepakojumi pa 30 un 100 apvalkotajām tabletēm pudelē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3,
89079 Ulm
Vācija

Ražotājs

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Vācija

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Vācija

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

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