

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide ratiopharm 10 mg tabletki powlekane
Leflunomide ratiopharm 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Leflunomide ratiopharm 10 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg leflunomidu.

Leflunomide ratiopharm 20 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg leflunomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Leflunomide ratiopharm 10 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 76 mg laktozy i 0,06 mg lecytyny sojowej.
Leflunomide ratiopharm 20 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 152 mg laktozy i 0,12 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Leflunomide ratiopharm 10 mg tabletki powlekane
Tabletka powlekana barwy białej lub prawie białej, okrągła, o średnicy około 6 mm.

Leflunomide ratiopharm 20 mg tabletki powlekane
Tabletka powlekana barwy białej lub prawie białej, okrągła, o średnicy 8 mm oraz z rowkiem dzielącym z jednej strony tabletki. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leflunomid jest wskazany do stosowania w leczeniu u dorosłych pacjentów z:

- czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów jako produkt leczniczy należący do grupy leków przeciwreumatycznych, modyfikujących przebieg choroby (ang. DMARD – *Disease-Modifying Antirheumatic Drug*),
- czynną artropatią łuszczycową.

Niedawne lub równoczesne leczenie pacjenta produktami leczniczymi z grupy DMARD (np. metotreksat), wykazującymi hepatotoksyczne lub hematotoksyczne działanie może zwiększać zagrożenie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; dlatego też decyzję o rozpoczęciu stosowania leflunomidu należy poprzedzić wnikliwą analizą spodziewanych korzyści w stosunku do możliwych zagrożeń.

Co więcej, zastąpienie leflunomidu innym produktem leczniczym z grupy DMARD bez przeprowadzenia procedury wymywania (patrz punkt 4.4), może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nawet po długim czasie od momentu zmiany produktu leczniczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone i nadzorowane przez specjalistów mających doświadczenie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i artropatii łuszczycowej.

Należy kontrolować aktywność aminotransferazy alaninowej - AlAT (transferazy glutaminowopirogronowej surowicy – ang. SGPT *Serum Glutamopyruvate Transferase*) oraz morfologię krwi, w tym obraz białych krwinek i liczbę płytek, równocześnie i z jednakową częstością:

- przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem
- co dwa tygodnie przez pierwszych sześć miesięcy terapii
- a następnie co 8 tygodni (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

- W reumatoidalnym zapaleniu stawów: leczenie leflunomidem rozpoczyna się zwykle od dawki początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby. Pominięcie dawki początkowej może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 5.1).
Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 10 do 20 mg jeden raz na dobę w zależności od ciężkości (aktywności) choroby.
- W artropatii łuszczycowej: leczenie leflunomidem rozpoczyna się od podania dawki początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby.
Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg jeden raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Działanie terapeutyczne widoczne jest zwykle po 4 do 6 tygodniach i stan pacjenta może ulegać dalszej poprawie przez 4 do 6 miesięcy.

Szczególne grupy pacjentów

Nieznaczna niewydolność nerek nie powoduje konieczności dostosowania dawki.

Dostosowanie dawki nie jest również konieczne u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Leflunomide ratiopharm nie jest zalecany do leczenia pacjentów poniżej 18 lat, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (ang. JRA - *Juvenile Rheumatoid Arthritis*) nie były badane (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Leflunomide ratiopharm 10 mg tabletki powlekane

Produkt leczniczy Leflunomide ratiopharm podaje się doustnie. Tabletki należy połykać w całości, popijając tabletkę odpowiednią ilością płynu. Przyjmowanie produktu leczniczego Leflunomide ratiopharm w trakcie posiłku nie wpływa na jego wchłanianie.

Leflunomide ratiopharm 20 mg tabletki powlekane

Produkt leczniczy Leflunomide ratiopharm podaje się doustnie. Tabletki należy połykać z dostateczną ilością płynu. Przyjmowanie produktu leczniczego Leflunomide ratiopharm w trakcie posiłku nie wpływa na jego wchłanianie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość (szczególnie pacjenci, u których wystąpiły w przeszłości zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy) na substancję czynną, na główny aktywny metabolit teriflunomid, na orzeszki ziemne lub soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby.

- Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności np. AIDS.
- Pacjenci ze znacznym zaburzeniem czynności szpiku lub znaczną anemią, leukopenią, neutropenią czy trombocytopenią wywołanymi przez inne czynniki niż reumatoidalne zapalenie stawów lub artropatia łuszczycowa.
- Pacjenci z ciężkimi zakażeniami (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek, ponieważ brak wystarczających danych klinicznych o stosowaniu produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.
- Pacjenci z ciężką hipoproteinemią np. w zespole nerczycowym.
- Kobiety ciężarne lub w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji w czasie leczenia leflunomidem i po zakończeniu leczenia tak długo, aż stężenie czynnego metabolitu w surowicy zmniejszy się do wartości nie większej niż 0,02 mg/l (patrz punkt 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem należy wykluczyć ciążę.
- Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się równoczesnego podawania innych produktów leczniczych z grupy DMARD wykazujących hepatotoksyczne lub hematotoksyczne działanie (np. metotreksat).

Czynny metabolit leflunomidu A771726 ma długi okres półtrwania, wynoszący zwykle 1 do 4 tygodni. Nawet po zaprzestaniu leczenia leflunomidem mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane (np. uszkodzenie wątroby, toksyczne działanie na układ krwiotwórczy lub reakcje alergiczne, patrz poniżej). W przypadku wystąpienia takich działań lub w innych przypadkach gdy A771726 musi być szybko usunięty z organizmu należy zastosować procedurę wymywania. Procedura może być powtórzona jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Procedura wymywania i inne zalecone działania w przypadku niezamierzonej ciąży, patrz punkt 4.6.

Reakcje dotyczące wątroby

Znane są bardzo rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby, w tym przypadki śmiertelne, występujące podczas leczenia leflunomidem. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii. Przypadki, o których mowa miały miejsce często, jeśli równocześnie podawano pacjentom inne leki o działaniu hepatotoksycznym. Bardzo istotne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących monitorowania pacjentów w trakcie leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem oraz z taką samą częstością, jak kontrole morfologii (co dwa tygodnie), należy kontrolować aktywność AlAT (SGPT) w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii i następnie w odstępach 8-tygodniowych.

W przypadku, kiedy aktywność AlAT (SGPT) jest 2 do 3 razy większa niż górna granica normy należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego z 20 mg do 10 mg i monitorować w odstępie tygodniowym. Jeżeli aktywność AlAT (SGPT) utrzymuje się na poziomie 2 razy wyższym od górnej granicy normy lub jest więcej niż 3 razy większa od górnej granicy normy należy przerwać podawanie leflunomidu i rozpocząć procedurę wymywania. Po przerwaniu podawania leflunomidu zaleca się dalsze monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych do momentu uzyskania prawidłowych wyników.

W trakcie stosowania leflunomidu nie wolno spożywać alkoholu ze względu na możliwość wystąpienia dodatkowego działania uszkadzającego wątrobę.

Ponieważ czynny metabolit leflunomidu A771726 w dużym stopniu wiąże się z białkami, jest metabolizowany przez wątrobę i wydzielany z żółcią można oczekiwać, że jego stężenie w osoczu u pacjentów z hipoproteinemią będzie zwiększone. Ciężka hipoproteinemia lub zaburzenie czynności wątroby stanowi przeciwwskazanie do stosowania produktu leczniczego Leflunomide ratiopharm (patrz punkt 4.3).

Reakcje dotyczące układu krwiotwórczego

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem, co 2 tygodnie przez pierwsze 6 miesięcy stosowania produktu leczniczego, a następnie co 8 tygodni musi być przeprowadzone równoczesne badanie aktywności ALAT z badaniem morfologii krwi, w tym oznaczenia całkowitej liczby i obrazu białych krwinek oraz liczby płytek krwi.

Ryzyko wystąpienia zaburzeń hematologicznych jest większe u pacjentów, u których przed leczeniem występowała niedokrwistość, leukopenia i (lub) trombocytopenia, a także u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku jak również u zagrożonych ryzykiem zahamowania czynności szpiku. Jeżeli takie zaburzenia wystąpią należy rozważyć możliwość przeprowadzenia procesu wymywania w celu zmniejszenia stężenia A771726 w osoczu.

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, konieczne jest przerwanie podawania produktu leczniczego Leflunomide ratiopharm i innych stosowanych równocześnie leków o działaniu hamującym czynność szpiku oraz rozpoczęcie procedury wymywania.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Nie przeprowadzono randomizowanych badań dotyczących stosowania leflunomidu z lekami przeciwmalarycznymi stosowanymi w chorobach reumatycznych (np. chlorochina i hydroksychlorochina), preparatami złota podawanymi doustnie lub domięśniowo, D-penicylaminą, azatiopryną i innymi lekami immunosupresyjnymi w tym inhibitorami czynnika martwicy nowotworów TNF- α (z wyjątkiem metotreksatu, patrz punkt 4.5). Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem powyższych produktów leczniczych jest nieznane, szczególnie w przypadku długotrwałej terapii. Jednoczesne podawanie leflunomidu z innymi produktami leczniczymi należącymi do grupy DMARD (np. metotreksat) nie jest zalecane, ponieważ takie postępowanie terapeutyczne może prowadzić do wystąpienia addytywnego lub nawet synergistycznego działania toksycznego (np. działanie hepato- lub hematotoksyczne).

Jednoczesne podawanie teriflunomidu z leflunomidem nie jest zalecane, gdyż leflunomid jest związkiem macierzystym teriflunomidu.

Zamiana na inny produkt leczniczy

Ponieważ leflunomid przez długi czas utrzymuje się w organizmie, zamiana na inny produkt leczniczy z tej samej grupy DMARD (np. metotreksat) bez przeprowadzenia procedury - wymywania może zwiększyć ryzyko wystąpienia działania addytywnego (np. interakcja kinetyczna, działanie toksyczne na narządy) nawet po długim czasie od zmiany produktu leczniczego.

Podobnie stosowane niedawno leczenie produktami leczniczymi działającymi toksycznie na wątrobę lub układ krwiotwórczy (np. metotreksat) może nasilać działania niepożądane. Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem należy wnikliwie ocenić stosunek spodziewanych korzyści do możliwych zagrożeń i zaleca się dokładne monitorowanie pacjenta w pierwszym okresie po zmianie produktu leczniczego.

Reakcje skórne

W przypadku wystąpienia wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej należy przerwać leczenie leflunomidem.

Znane są doniesienia o bardzo rzadko występujących przypadkach zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka oraz reakcji polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS, ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) u pacjentów leczonych leflunomidem. Wystąpienie zmian skórnych lub zmian na błonach śluzowych, które budzą obawę przekształcenia w wyżej opisane ciężkie reakcje, wymaga przerwania podawania produktu Leflunomide ratiopharm oraz innych produktów leczniczych mogących mieć związek z reakcją. Natychmiast należy wdrożyć procedurę wymywania leflunomidu. W takich przypadkach istotna jest całkowita eliminacja produktu leczniczego z organizmu i przeciwwskazane jest ponowne podawanie leflunomidu (patrz punkt 4.3).

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH, ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis) / Zespół aktywacji makrofagów (MAS, ang. macrophage activation syndrome)

U pacjentów leczonych leflunomidem zgłaszano przypadki limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH), w tym zespołu aktywacji makrofagów (MAS).

Chociaż rzadko, reakcja polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS) związana ze stosowaniem leflunomidu może być powikłana HLH lub MAS. Zgłaszano również przypadki HLH/MAS niezależnie od wystąpienia DRESS.

HLH/MAS to poważny i potencjalnie zagrażający życiu stan zapalny. Objawy kliniczne mogą obejmować utrzymującą się gorączkę, wysypkę, objawy neurologiczne, hepatosplenomegalię, limfadenopatię, cytopenię, znacznie podwyższone stężenie ferrytyny w surowicy, hipertriglicerydemię oraz zaburzenia czynności wątroby i krzepnięcia.

Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z HLH/MAS oraz zalecić im natychmiastowe zwrócenie się po pomoc medyczną w przypadku ich wystąpienia w trakcie leczenia leflunomidem.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych stanów należy przerwać leczenie leflunomidem i zastosować procedurę przyspieszonej eliminacji leku z organizmu (patrz punkt 4.4). Wczesne rozpoznanie i szybkie postępowanie mają istotne znaczenie dla poprawy wyników leczenia.

Po zastosowaniu leflunomidu odnotowano występowanie łuszczycy krostkowej oraz nasilenie się łuszczycy. W takiej sytuacji można rozważyć przerwanie leczenia biorąc pod uwagę chorobę pacjenta występującą obecnie oraz w wywiadzie.

U pacjentów leczonych leflunomidem mogą wystąpić owrzodzenia skóry. Jeśli przypuszcza się, że występowanie owrzodzeń skóry jest związane z przyjmowaniem leflunomidu lub jeśli owrzodzenia utrzymują się pomimo odpowiedniej terapii, należy rozważyć zaprzestanie stosowania i procedurę wymywania leflunomidu. Decyzja o wznowieniu podawania leflunomidu po wystąpieniu owrzodzeń skóry powinna być oparta na ocenie klinicznej poprawności gojenia się ran.

U pacjentów leczonych leflunomidem mogą wystąpić zaburzenia gojenia się ran pooperacyjnych. Na podstawie indywidualnej oceny można rozważyć przerwanie stosowania leflunomidu w okresie okołopooperacyjnym i wdrożenie procedury wymywania, jak opisano poniżej. W przypadku przerwania leczenia, decyzja o wznowieniu podawania leflunomidu powinna być oparta na ocenie klinicznej poprawności gojenia się ran.

Zakażenia

Wiadomo, że produkty lecznicze o właściwościach immunosupresyjnych – jak leflunomid, mogą zwiększać podatność pacjentów na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne. Infekcje te mogą mieć ciężki przebieg i powodować konieczność wczesnego i intensywnego leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkiego, nie poddającego się leczeniu zakażenia konieczne może być przerwanie stosowania leflunomidu i wdrożenie procedury wymywania jak opisano poniżej.

Odnotowano rzadkie przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. PML-*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*), u pacjentów stosujących jednocześnie leflunomid z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Przed rozpoczęciem leczenia, wszystkich pacjentów należy poddać ocenie w kierunku aktywnej oraz nieaktywnej („utajonej”) gruźlicy, zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Ocena ta może obejmować wywiad medyczny, możliwy uprzedni kontakt z gruźlicą i (lub) odpowiednie badanie przesiewowe takie jak prześwietlenie płuc, próbę tuberkulinową i (lub) test uwalniania interferonu-gamma, jeśli stosowne. Przepisującym produkt leczniczy przypomina się o ryzyku fałszywie ujemnych wyników skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub z obniżoną odpornością. Pacjenci z gruźlicą w wywiadzie powinni być uważnie monitorowani ze względu na możliwość ponownego uaktywnienia się infekcji.

Reakcje dotyczące układu oddechowego

Podczas leczenia leflunomidem notowano chorobę śródmiąższową płuc, a także rzadko przypadki nadciśnienia płucnego oraz guzków płuc (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia śródmiąższowych chorób płuc i nadciśnienia płucnego może być większe u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc w wywiadzie. Śródmiąższowa choroba płuc jest zagrażającym życiu zaburzeniem, które może wystąpić w trakcie leczenia w ostrej postaci. Objawy płucne, takie jak kaszel i duszność, mogą być powodem przerwania leczenia oraz dalszych badań, jeśli wskazane.

Neuropatia obwodowa

Odnotowano przypadki wystąpienia neuropatii obwodowej u pacjentów przyjmujących leflunomid. U większości pacjentów objawy ustąpiły po zaprzestaniu podawania leflunomidu. Jednakże obserwowano znaczną zmienność w wyniku końcowym tzn. u niektórych pacjentów objawy neuropatii ustąpiły, a u niektórych pacjentów objawy były trwałe. Wiek powyżej 60 lat, jednoczesne przyjmowanie leków neurotoksycznych i cukrzyca mogą zwiększać ryzyko neuropatii obwodowej. Jeśli u pacjenta przyjmującego leflunomid rozwija się neuropatia obwodowa, należy rozważyć odstawienie leflunomidu i przeprowadzenie procedury wymywania produktu (patrz punkt 4.4).

Zapalenie okrężnicy

U pacjentów leczonych leflunomidem zgłaszano zapalenie okrężnicy, w tym mikroskopowe zapalenie okrężnicy. W przypadku pacjentów leczonych leflunomidem, u których wystąpiła niewyjaśniona przewlekła biegunka, należy przeprowadzić odpowiednie procedury diagnostyczne.

Cisnienie krwi

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem u pacjenta należy kontrolować ciśnienie krwi, badania takie należy również wykonywać w trakcie leczenia.

Prokreacja (zalecenia dla mężczyzn)

Mężczyzn należy uprzedzić o możliwości przenoszenia przez męski układ rozrodczy toksycznego działania leflunomidu na płód. Dlatego podczas leczenia powinni także stosować skuteczną antykoncepcję.

Brak dokładnych danych o możliwości przenoszenia przez męski układ rozrodczy działania toksycznego na płód. Nie prowadzono odnośnych badań z udziałem zwierząt. By zmniejszyć ryzyko do minimum, mężczyzna planujący ojcostwo powinien przerwać przyjmowanie leflunomidu i przez co najmniej 11 dni przyjmować 8 g cholestyraminy 3 razy na dobę lub 50 g sproszkowanego węgla aktywowanego 4 razy na dobę.

W obu przypadkach należy wtedy pierwszy raz oznaczyć stężenie A771726 w osoczu i powtórzyć oznaczenie po upływie co najmniej 14 dni. Jeżeli w obu oznaczeniach stężenie jest mniejsze niż 0,02 mg/l i nie podwyższa się przez co najmniej 3 miesiące, to ryzyko toksycznego działania na płód jest bardzo małe.

Procedura wymywania

Podaje się 8 g cholestyraminy 3 razy na dobę. Alternatywnie można podać 50 g sproszkowanego węgla aktywnego 4 razy na dobę. Czas całkowitego usuwania produktu leczniczego wynosi zwykle 11 dni i może ulec zmianie w zależności od obrazu klinicznego lub wyników badań laboratoryjnych.

Zakłócenie w określaniu stężenia jonów wapniowych

Podczas leczenia leflunomidem i (lub) teryflunomidem (czynny metabolit leflunomidu) wyniki pomiaru stężenia jonów wapniowych mogą być fałszywie zmniejszone, w zależności od rodzaju wykorzystywanego w badaniu analizatora jonów wapniowych (np. analizator gazometryczny). Dlatego też u pacjentów leczonych leflunomidem lub teryflunomidem należy kwestionować wiarygodność zaobserwowanego zmniejszonego stężenia jonów wapniowych. Jeśli wyniki pomiarów budzą wątpliwości, zaleca się określenie całkowitego stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin.

Substancje pomocnicze

Laktoza

Leflunomide ratiopharm zawiera laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy, nie należy stosować tego produktu leczniczego.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Nasilenie objawów niepożądanych może wystąpić, jeżeli produkty lecznicze działające toksycznie na wątrobę lub układ krwiotwórczy podawane były w krótkim okresie przed lub równocześnie z leflunomidem albo gdy takie produkty lecznicze zastosowano po leczeniu leflunomidem, nie przestrzegając okresu wymywania (patrz także zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z innymi lekami, punkt 4.4). Dlatego też w początkowym okresie po zmianie produktów leczniczych zaleca się ściśle monitorowanie parametrów enzymów wątrobowych i hematologicznych.

Metotreksat

W małym badaniu z udziałem 30 pacjentów, którym podawano równocześnie leflunomid (w dawce 10 do 20 mg/dobę) i metotreksat (w dawce 10 do 25 mg/tydzień) - u 5 pacjentów wystąpiło dwu do trzykrotne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. U wszystkich 5 pacjentów aktywność enzymów wątrobowych wróciła do normy; w dwóch przypadkach bez konieczności przerwania podawania obu produktów leczniczych, w pozostałych trzech po odstawieniu leflunomidu. U innych 5 pacjentów wystąpiło ponad trzykrotne, w stosunku do normy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Także u tych pacjentów nieprawidłowości ustąpiły, w 2 przypadkach bez konieczności przerwania podawania obu produktów leczniczych, w 3 przypadkach po odstawieniu leflunomidu.

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między leflunomidem (10 do 20 mg/dobę) i metotreksatem (10 do 25 mg/tydzień) podawanych pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Szczepienia

Brak danych klinicznych o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania szczepień podczas leczenia leflunomidem. Nie zaleca się więc szczepień szczepionkami zawierającymi żywe atenuowane szczepy drobnoustrojów. Planując podanie szczepionki zawierającej żywe szczepy już po odstawieniu produktu Leflunomide ratiopharm należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania leflunomidu.

Warfaryna i inne przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny

Podczas jednoczesnego podawania leflunomidu i warfaryny zgłaszano przypadki podwyższonego czasu protrombinowego. W klinicznym badaniu farmakologicznym dla A771726 obserwowano interakcję farmakodynamiczną z warfaryną (patrz poniżej). Dlatego, podczas jednoczesnego podawania warfaryny lub innych przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny, zaleca się ścisłą kontrolę międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. INR – international normalised ratio) oraz monitorowanie pacjenta.

Leki z grupy NLPZ/Kortykosteroidy

Jeśli pacjent przyjmuje już niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i (lub) kortykosteroidy, można kontynuować ich podawanie po rozpoczęciu leczenia leflunomidem.

Wpływ innych produktów leczniczych na leflunomid:

Cholestyramina lub węgiel aktywny

Zaleca się by pacjentom leczonym leflunomidem nie podawać cholestyraminy lub węgla aktywnego, ponieważ prowadzi to do szybkiego zmniejszenia w osoczu stężenia A771726 (czynny metabolit leflunomidu, patrz także punkt 5). Wydaje się, że mechanizm ten polega na przerwaniu krążenia jelitowo-wątrobowego metabolitu i (lub) usuwaniu A771726 z przewodu pokarmowego.

Inhibitory i induktory CYP450

Badania *in vitro* nad inhibicją w ludzkich mikrosomach wątrobowych sugerują, iż w metabolizmie leflunomidu uczestniczą klasy cytochromu P-450 (CYP) 1A2, 2C19 oraz 3A4. Badanie interakcji *in vivo* z użyciem leflunomidu i cymetydyny (niespecyficzny słaby inhibitor cytochromu P-450 (CYP)) wykazało brak istotnego wpływu na ekspozycję na A771726. Podanie pojedynczej dawki leflunomidu osobom otrzymującym wielokrotne dawki ryfampicyny (niespecyficzny aktywator cytochromu P-450) spowodowało zwiększenie stężenia A771726 o blisko 40 %, przy czym AUC nie uległo znaczącej zmianie. Mechanizm tego działania jest niejasny.

Wpływ leflunomidu na inne produkty lecznicze:

Doustne leki antykoncepcyjne

W badaniach z udziałem zdrowych ochotniczek, którym podawano jednocześnie leflunomid i doustną trójfazową pigułkę antykoncepcyjną zawierającą 30 µg etynyloestradiolu nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności pigułki antykoncepcyjnej ani zmiany parametrów farmakokinetycznych A771726. Dla A771726 zaobserwowano interakcję farmakokinetyczną z doustnymi lekami antykoncepcyjnymi (patrz poniżej).

Dla A771726 (głównego aktywnego metabolitu leflunomidu) przeprowadzono następujące badania interakcji farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych. Ponieważ dla leflunomidu w zalecanych dawkach nie można wykluczyć podobnych interakcji lek-lek, u pacjentów leczonych leflunomidem należy rozważyć następujące wyniki badań oraz zalecenia:

Wpływ na repaglinid (substrat CYP2C8)

Po powtarzanych dawkach A771726 wystąpił wzrost średniego $C_{\max}$ oraz AUC repaglinidu (odpowiednio 1,7- oraz 2,4-krotny), co sugeruje, iż A771726 jest inhibitorem CYP2C8 *in vivo*. Dlatego zaleca się monitorowanie pacjentów stosujących jednocześnie leki metabolizowane przez CYP2C8, jak repaglinid, paklitaksel, pioglitazon lub rozyglitazon, gdyż może u nich dochodzić do zwiększonej ekspozycji na te leki.

Wpływ na kofeinę (substrat CYP1A2)

Powtarzane dawki A771726 zmniejszały średnie $C_{\max}$ oraz AUC kofeiny (substratu CYP1A2) o odpowiednio 18% oraz 55%, co sugeruje, iż A771726 może być słabym induktorem CYP1A2 *in vivo*. Zatem produkty lecznicze metabolizowane przez CYP1A2 (takie jak duloksetyna, alosetron, teofilina i tyzanimidyna) powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności podczas leczenia, gdyż może to prowadzić do obniżenia skuteczności tych produktów.

Wpływ na substraty transportera anionów organicznych 3 (OAT3 – ang. organic anion transporter 3)

Po powtarzanych dawkach A771726 wystąpił wzrost średniego $C_{\max}$ oraz AUC cefakloru (odpowiednio 1,43- oraz 1,54-krotny), co sugeruje, iż A771726 jest inhibitorem OAT3 *in vivo*. Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania z substratami OAT3, takimi jak cefaklor, benzydopenicylina, cyprofloksacyna, indometacyna, ketoprofen, furosemid, cymetydyna, metotreksat, zydowudyna.

Wpływ na substraty BCRP (Breast Cancer Resistance Protein - ang. białko oporności raka piersi) i (lub) substraty polipeptydów B1 i B3 transportujących aniony organiczne (OATP1B1/B3 – ang. organic anion transporting polypeptide B1/B3)

Po powtarzanych dawkach A771726 wystąpił wzrost średniego $C_{\max}$ oraz AUC rosuwastatyny (odpowiednio 2,65- oraz 2,51-krotny). Jednakże brak było widocznego wpływu tej zwiększonej ekspozycji na rosuwastatynę w osoczu na aktywność reduktazy HMG-CoA. Jeśli leki są stosowane jednocześnie, dawka rosuwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg raz na dobę. Należy również ostrożnie rozpoczynać jednoczesne podawanie leków w przypadku innych substratów BCRP (np. metotreksatu, topotekanu, sulfasalazyny, daunorubicyny, doksorubicyny) oraz substratów polipeptydów z rodziny OATP, zwłaszcza inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny, metotreksatu, nateglinidu, repaglinidu, ryfampicyny). Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów nadmiernej ekspozycji na produkty lecznicze oraz należy rozważyć zmniejszenie dawki tych produktów leczniczych.

Wpływ na doustny lek antykoncepcyjny (0,03 mg etynyloestradiolu oraz 0,15 mg lewonorgestrelu)

Po powtarzanych dawkach A771726 dochodziło do wzrostu średniego $C_{\max}$ oraz AUC₀₋₂₄ etynyloestradiolu (odpowiednio 1,58- oraz 1,54-krotnego), oraz $C_{\max}$ i AUC₀₋₂₄ lewonorgestrelu (odpowiednio 1,33- oraz 1,41-krotnego). Podczas gdy nie przewiduje się, aby ta interakcja wpływała negatywnie na skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych, należy zwrócić uwagę na typ leczenia doustnym lekiem antykoncepcyjnym.

Wpływ na warfarynę (substrat CYP2C9)

Powtarzane dawki A771726 nie miały wpływu na farmakokinetykę S-warfaryny, co wskazuje, iż A771726 nie jest inhibitorem lub induktorem CYP2C9. Jednakże, podczas jednoczesnego podawania A771726 z warfaryną, obserwowano 25% spadek szczytowego piku międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), w porównaniu z warfaryną podawaną osobno. Zatem, podczas jednoczesnego podawania warfaryny, zaleca się ścisłą kontrolę INR oraz monitorowanie pacjenta.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Przypuszcza się, że czynny metabolit leflunomidu A771726 może wywoływać ciężkie wady wrodzone. Leflunomide ratiopharm jest przeciwwskazana do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i do 2 lat po okresie leczenia (patrz „okres oczekiwania” poniżej) lub do 11 dni po okresie leczenia (patrz skrócona „procedura wymywania ” poniżej).

Pacjentce należy zalecić, by w przypadku opóźnienia miesiączki lub jakichkolwiek przesłanek wskazujących na ciążę, niezwłocznie zgłosiła się do lekarza i przeprowadziła test ciążowy. W przypadku potwierdzenia ciąży lekarz musi przedyskutować z pacjentką, jakie jest zagrożenie dla ciąży. Jest możliwe, że szybkie zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu we krwi poprzez wdrożenie opisanej poniżej procedury eliminacji, zaraz po stwierdzeniu opóźnienia miesiączki, może zmniejszyć ryzyko dla płodu.

W małym badaniu prospektywnym u kobiet (n=64), które zaszły w nieplanowaną ciążę podczas stosowania lefludomidu i stosowały go przez okres nie dłuższy niż 3 tygodnie po zapłodnieniu i zostały poddane procedurze wymywania, nie zaobserwowano znaczących różnic ($p=0,13$) w całkowitym wskaźniku poważnych zaburzeń strukturalnych płodu (5,4%) w porównaniu do dwóch grup badanych kobiet (4,2% w grupie ciężarnych chorych kobiet [n=108] i 4,2 % w grupie ciężarnych, zdrowych kobiet [n=78]).

Kobietom, które leczone są leflunomidem, a chcą zająć w ciążę zaleca się jedną z poniższych metod postępowania, zapewniających nienarażenie płodu na toksyczne działanie A771726 (osiągnięcie stężenia metabolitu w osoczu mniejszego niż 0,02 mg/l).

Okres oczekiwania

Zmniejszenie stężenia metabolitu A771726 w osoczu do wartości mniejszej niż 0,02 mg/l następuje po długim czasie. Można oczekiwać osiągnięcia takiego stężenia metabolitu po około 2 latach od zakończenia leczenia leflunomidem.

Po dwuletnim okresie oczekiwania mierzy się po raz pierwszy stężenie A771726 w osoczu. Następnego takiego pomiaru dokonuje się po co najmniej 14 dniach. Jeżeli wyniki stężenia obu pomiarów są mniejsze niż 0,02 mg/l nie ma zagrożenia teratogennym działaniem produktu leczniczego.

By uzyskać więcej informacji dotyczących wykonywania pomiaru, należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym lub jego miejscowym przedstawicielem (patrz punkt 7).

Procedura wymywania

Po zaprzestaniu leczenia leflunomidem:

- cholestyramina 8 g podawana 3 razy na dobę przez 11 dni,
- alternatywnie 50 g węgla aktywowanego w proszku podawanego 4 razy na dobę przez 11 dni.

Oprócz postępowania przyspieszającego eliminację produktu leczniczego z organizmu zaleca się przeprowadzenie 2 pomiarów stężenia czynnego metabolitu w osoczu w odstępie 14 dni, a także okres karencji wynoszący półtora miesiąca od momentu, w którym pierwszy raz stężenie metabolitu w osoczu wynosiło poniżej 0,02 mg/l i wtedy można planować zajście w ciążę.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o 2 letnim okresie, który musi upłynąć od zakończenia leczenia leflunomidem do planowanego zajścia w ciążę. Jeżeli 2 letni okres oczekiwania, podczas którego musi być stosowana skuteczna antykoncepcja jest zbyt długi, zaleca się przeprowadzenie postępowania przyspieszającego osiągnięcie bezpiecznego stężenia produktu leczniczego w osoczu.

Zarówno cholestyramina jak i sproszkowany węgiel aktywowany mogą wpływać na wchłanianie estrogenów oraz progestagenów, stąd stosowanie hormonalnej antykoncepcji w tym czasie może być zawodne. Zaleca się stosowanie w tym okresie alternatywnych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że leflunomid i jego metabolity przenikają do mleka matki. Kobiety karmiące nie mogą w związku z tym stosować leflunomidu.

Płodność

Wyniki badań płodności na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność samców i samic, ale obserwowano niekorzystny wpływ na męskie organy rozrodcze w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku występowania takich objawów niepożądanych jak zawroty głowy, zaburzeniu może ulec zdolność koncentracji i szybkość reakcji. Pacjenci, u których występują takie działania, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej występujące działania niepożądane po zastosowaniu leflunomidu to: łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi, leukopenia, parastezja, ból głowy, zawroty głowy, biegunka, nudności, wymioty, zaburzenia błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej), ból brzucha, wypadanie włosów, wyprysk, wysypka (włączając wysypkę grudkowo - plamkową), świąd, suchość skóry, zapalenie pochewki ścięgna, wzrost kinazy kreatynowej (CK), anoreksja, spadek masy ciała (zazwyczaj nieznaczny), osłabienie, łagodne reakcje alergiczne i wzrost parametrów wątrobowych (aminotransferaz - głównie ALAT, rzadziej gamma-GT, fosfatazy zasadowej, bilirubiny).

Klasyfikacja spodziewanej częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: ciężkie zakażenia w tym posocznica, które mogą prowadzić do zgonu

Podobnie jak inne produkty lecznicze o właściwościach immunosupresyjnych leflunomid może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (patrz także punkt 4.4). Może się zwiększać zapadalność na różne infekcje (szczególnie nieżyt nosa, zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Ryzyko wystąpienia nowotworu łagodnego, szczególnie zaburzenia limfoproliferatywnego, zwiększa się w wyniku stosowania czynników immunosupresyjnych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: leukopenia (leukocyty > 2 G/l)

Niezbyt często: niedokrwistość, łagodna trombocytopenia (płytki < 100 G/l)

Rzadko: niedokrwistość aplastyczna (prawdopodobnie spowodowana mechanizmem antyproliferacyjnym), leukopenia (leukocyty <2 G/l), eozynofilia
Bardzo rzadko: agranulocytoza

Poprzedzające, równoczesne lub następujące po podawaniu leflunomidu stosowanie produktów o możliwym działaniu mielotoksycznym może być związane z większym ryzykiem występowania niepożądanych reakcji hematologicznych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: łagodne reakcje alergiczne
Bardzo rzadko: ciężkie reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, zapalenie naczyń, w tym zapalenie naczyń z martwicą skóry

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK)
Niezbędnie często: hipokaliemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia
Rzadko: zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH)
Częstość nieznana: hipourykemia

Zaburzenia psychiczne

Niezbędnie często: niepokój

Zaburzenia układu nerwowego

Często: parestezja, ból głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa

Zaburzenia serca

Często: łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi
Rzadko: poważny wzrost ciśnienia tętniczego krwi

Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: śródmiąższowe choroby płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc), które mogą prowadzić do zgonu
Częstość nieznana: nadciśnienie płucne, guzek płucny

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zapalenie okrężnicy, w tym mikroskopowe zapalenie okrężnicy, takie jak limfocytowe i kolagenowe zapalenie okrężnicy, biegunka, nudności, wymioty, jadłowstręt, choroby błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej), bóle brzucha
Niezbędnie często: zaburzenia smaku
Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy, zwłaszcza AlAT, rzadziej gamma-glutamylotransferazy, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny)
Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczkę/cholestazę
Bardzo rzadko: ciężkie uszkodzenie wątroby takie jak niewydolność wątroby i ostra martwica wątroby, które mogą prowadzić do zgonu

Zaburzenia skóry i tkanki łącznej

Często: nasilenie wypadania włosów, wyprysk, wysypka (w tym wysypka grudkowopłamkowa), świąd, suchość skóry
Niezbędnie często: pokrzywka
Bardzo rzadko: toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy

Częstość nieznana: postać skórna tocznia rumieniowatego, łuszczyca krostkowa lub nasilenie łuszczycy, reakcja polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS), owrzodzenie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: zapalenie pochewek ścięgien

Niezbýt często: zerwanie ścięgna

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: minimalne (odwracalne) zmniejszenie stężenia plemników, całkowitej ilości i ruchliwości plemników

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: anoreksja, zmniejszenie masy ciała (zazwyczaj nieznaczny), osłabienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Istnieją doniesienia o przypadkach przewlekłego przedawkowania u pacjentów przyjmujących leflunomid w dawkach dobowych do pięć razy większych niż zalecana dawka dobową, oraz doniesienia o ostrym przedawkowaniu u dorosłych i dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie zgłoszono występowania zdarzeń niepożądanych. Następujące zdarzenia niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa leflunomidu: bóle brzucha, nudności, biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, niedokrwistość, leukopenia, świąd i wysypka.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania lub zatrucia zaleca się podawanie cholestyraminy lub węgla aktywowanego w celu przyspieszenia eliminacji leflunomidu. Trzem zdrowym ochotnikom podawano doustnie cholestyraminę w dawce 8 g trzy razy na dobę. Stężenie A771726 zmniejszyło się po 24 godzinach o 40 % a po 48 godzinach od 49 do 65 %.

Podanie doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy węgla aktywowanego (zawiesina zrobiona z proszku; 50 g co 6 godzin przez 24 godziny) zmniejszyło stężenie czynnego metabolitu A771726 o 37 % w ciągu 24 godzin i o 48 % w ciągu 48 godzin.

Proces eliminacji (wymywania) można powtórzyć, jeżeli stan kliniczny pacjenta tego wymaga.

Badania z zastosowaniem hemodializy i CAPD (ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej) wykazują, że A771726, główny metabolit leflunomidu, nie poddaje się dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AK01

Farmakologia u ludzi

Leflunomid jest produktem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby, o właściwościach antyproliferacyjnych.

Farmakologia u zwierząt

Skuteczność leflunomidu potwierdzono w badaniach na zwierzęcych modelach zapalenia stawów oraz innych chorób autoimmunologicznych i transplantacji, szczególnie, gdy był podawany w fazie uwrażliwienia. Leflunomid ma właściwości immunomodulujące i immunosupresyjne, działa antyproliferacyjnie i wykazuje właściwości przeciwzapalne. Leflunomid wykazuje najlepsze działanie ochronne w odniesieniu do zwierzęcego modelu choroby autoimmunologicznej, szczególnie gdy podaje się go we wczesnej fazie choroby.

In vivo jest szybko i prawie całkowicie metabolizowany do A771726, który jest czynny *in vitro* i prawdopodobnie odpowiedzialny za działanie terapeutyczne.

Mechanizm działania

A771726 jest czynnym metabolitem leflunomidu, hamuje aktywność występującego u ludzi enzymu dehydrogenazy dihydroorotanu (DHODH) i wykazuje właściwości antyproliferacyjne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność działania leflunomidu w reumatoidalnym zapaleniu stawów wykazano w 4 kontrolowanych badaniach klinicznych (1 fazy II i 3 fazy III). Randomizowane badanie fazy II - YU203, obejmujące 402 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów trwało 6 miesięcy. Placebo otrzymywało 102 pacjentów, leflunomid w dawce 5 mg/dobę - 95, leflunomid w dawce 10 mg/dobę - 101, a leflunomid w dawce 25 mg/dobę - 104 pacjentów. Czas trwania leczenia wynosił 6 miesięcy.

Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniach III fazy otrzymywali przez 3 doby dawkę początkową leflunomidu wynoszącą -100 mg/dobę.

Randomizowane badanie MN301 objęło 358 pacjentów z czynną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 133 pacjentów, sulfasalazynę w dawce 2 g/dobę 133 pacjentów, placebo 92 pacjentów. Leczenie trwało 6 miesięcy.

Badanie MN303, prowadzone metodą ślepej próby, było kontynuacją badania MN301. W badaniu tym nie podawano pacjentom placebo. Porównywano działanie leflunomidu z sulfasalazyną stosowanych przez 12 miesięcy.

Randomizowane badanie MN302 z udziałem 999 pacjentów z czynną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 501 pacjentów, metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień, zwiększonej do 15 mg/tydzień otrzymywało 498 pacjentów. Dodatkowe podawanie soli kwasu foliowego nie było obowiązujące i objęło 10 % uczestników badania. Badanie trwało 12 miesięcy.

W randomizowanym badaniu US301 z udziałem 482 pacjentów z czynną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 182 pacjentów, metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień, zwiększonej do 15 mg/tydzień - 182 pacjentów, placebo - 118 pacjentów. Wszyscy uczestnicy badania otrzymywali foliany w dawce 1 mg dwa razy na dobę. Badanie trwało 12 miesięcy.

We wszystkich 3 kontrolowanych badaniach klinicznych leflunomid w dawce dobowej co najmniej 10 mg (10 do 25 mg w badaniu YU203, 20 mg w badaniach MN301 i US301) zmniejszał lepiej niż placebo objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów w stopniu istotnym statystycznie. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wg ACR (ang. *American College of Rheumatology*) w badaniu YU203 wynosił 27,7 % po placebo; 31,9 % po 5 mg leflunomidu, 50,5 % po 10 mg produktu leczniczego oraz 54,5 % po 25 mg leflunomidu na dobę. W badaniach III fazy, wskaźnik odpowiedzi wg ACR dla leflunomidu w dawce 20 mg/ dobę w porównaniu z placebo wynosił

odpowiednio 54,6 % w porównaniu z 28,6 % (badanie MN301) oraz 49,4 % w porównaniu z 26,3 % (badanie US 301). Po 12 miesiącach podawania leflunomidu wskaźnik odpowiedzi wg ACR wynosił 52,3 % (badanie MN301/303), 50,5 % (badanie MN302) i 49,4 % (badanie US 301) w porównaniu do 53,8 % (badanie MN301/302) u pacjentów leczonych sulfasalazyną, 64,8 % (badanie MN302) i 43,9 % (badanie US301) u pacjentów leczonych metotreksatem. W badaniu MN302 leflunomid był znacząco mniej skuteczny niż metotreksat. W badaniu US301 nie obserwowano znamiennych różnic między głównymi parametrami świadczącymi o skuteczności leflunomidu i metotreksatu. Nie obserwowano różnic między leflunomidem i sulfasalazyną (badanie MN301). Działanie leflunomidu było widoczne po 1 miesiącu, stabilizowało się po 3 do 6 miesiącach i trwało przez cały czas leczenia.

Badanie randomizowane, nie dające preferencji żadnej z badanych grup, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby w ocenie grup równoległych, przeprowadzono dla porównania skuteczności dwóch różnych dawek podtrzymujących leflunomidu, 10 mg i 20 mg. Z rezultatów można wnioskować, że wyniki skuteczności były bardziej korzystne po zastosowaniu dawki podtrzymującej 20 mg, z drugiej strony wyniki bezpieczeństwa stosowania wskazują na większe bezpieczeństwo dawki podtrzymującej 10 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

Lefludomid badano w jednym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną u 94 pacjentów (47 w każdym ramieniu) z wielostawowym młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA). Pacjenci byli w wieku od 3 do 17 lat z czynnym JRA z zajęciem wielu stawów niezależnie od rodzaju początku choroby i nie przyjmowali wcześniej metotreksatu ani leflunomidu.

W badaniu dawka początkowa i podtrzymująca zostały ustalone w trzech kategoriach wagowych <20 kg, 20-40 kg i > 40 kg. Po 16 tygodniach leczenia obserwowano statystycznie znaczącą skuteczność terapii metotreksatem JRA. Definicja poprawy (ang. DOI - *Definition of Improvement*) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). U pacjentów działanie utrzymywało się przez 48 tygodni (patrz punkt 4.2). Schemat działań niepożądanych leflunomidu i metotreksatu wydaje się być podobny ale dawki stosowane u pacjentów z mniejszą wagą ciała powodowały relatywnie mniejszą ekspozycję (patrz punkt 5.2). Te dane nie pozwalają na rekomendowanie skutecznej i bezpiecznej dawki.

Artropatia łuszczykowa

W jednym badaniu klinicznym 3L01 kontrolowanym, randomizowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 188 pacjentów z artropatią łuszczykową, otrzymujących dawkę 20 mg/dobę, została wykazana skuteczność leflunomidu. Leczenie trwało 6 miesięcy.

Leflunomid w dawce 20 mg/dobę wykazywał w porównaniu z placebo znamienne statystycznie zmniejszenie objawów zapalenia stawów u pacjentów z artropatią łuszczykową: wg PsARC (Kryteria odpowiedzi na leczenie artropatii łuszczykowej, ang. Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) reakcja na preparat podawany przez 6 miesięcy w grupie pacjentów otrzymujących leflunomid wynosiła 59%, a w grupie placebo 29,7% ($p<0,0001$). Leflunomid słabo wpływał na poprawę czynności i zmniejszenie uszkodzeń skóry.

Badania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

W randomizowanym badaniu oceniano współczynnik odpowiedzi klinicznej u pacjentów nieleczonych lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) ($n=121$) z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy otrzymywali 20 mg lub 100 mg leflunomidu w dwóch równoległych grupach podczas wstępnej trzydniowej fazy podwójnie ślepej próby. Po fazie wstępnej rozpoczęła się trzymiesięczna podtrzymująca faza otwartej próby, podczas której obie grupy pacjentów otrzymywały leflunomid w dawce 20 mg na dobę. Nie zaobserwowano narastającej korzyści całkowitej w badanej populacji po zastosowaniu dawki początkowej. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania otrzymane z obu leczonych grup były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania leflunomidu; niemniej jednak częstotliwość występowania działań niepożądanych ze

strony przewodu pokarmowego oraz podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych była wyższa u pacjentów otrzymujących dawkę początkową 100 mg leflunomidu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Leflunomid szybko przekształca się w czynny metabolit A771726 w trakcie metabolizmu pierwszego przejścia (otwarcie pierścienia) zachodzącego w ścianie jelit i wątrobie. W badaniach z udziałem 3 zdrowych ochotników, którym podano znakowany radioizotopem ¹⁴C-leflunomid nie wykryto w osoczu, moczu czy kale niezmienionego leflunomidu. W innych badaniach wykrywano czasami w osoczu niezmieniony leflunomid, ale w stężeniach rzędu ng/ml.

Jedynym wykrywanym metabolitem był znakowany radioaktywnie A771726. Metabolit ten jest odpowiedzialny za wszystkie działania *in vivo* leflunomidu.

Wchłanianie

Wyniki badań z produktem znakowanym izotopem ¹⁴C wskazują, że co najmniej 82 do 95 % dawki produktu leczniczego ulega wchłanianiu. Czas, w którym osiągnęte jest największe stężenie metabolitu A771726 w osoczu jest różny; po podaniu pojedynczej dawki może on wynosić od 1 do 24 godzin. Leflunomid można podawać w czasie posiłków, ponieważ stopień wchłaniania jest podobny po podawaniu produktu leczniczego po jedzeniu i na czczo. Ze względu na bardzo długi okres półtrwania A771726 (około 2 tygodnie) w badaniach klinicznych stosowano dawkę nasycającą 100 mg leflunomidu przez 3 doby, aby szybko osiągnąć stan równowagi metabolitu w osoczu. Ocenia się, że bez stosowania dawki nasycającej (uderzeniowej), stałe stężenie metabolitu w osoczu byłoby osiągnięte po blisko 2 miesiącach. W badaniach klinicznych, w których podawano chorym z reumatoidalnym zapaleniem stawów wielokrotne dawki produktu leczniczego, parametry farmakokinetyczne metabolitu A771726 wykazywały liniowość w zakresie dawek 5-25 mg. Badania te wykazały ścisłą zależność między wynikiem klinicznym, a stężeniem metabolitu A771726 w osoczu i podaną dawką dobową leflunomidu. Po podawaniu dawek rzędu 20 mg/dobę, średnie stężenie A771726 w osoczu w stanie równowagi wynosiło około 35 µg/ml. W stanie równowagi stężenie metabolitu w osoczu kumulowało się około 33-35 razy w stosunku do podania dawki pojedynczej.

Dystrybucja

U ludzi w osoczu, A771726 intensywnie wiąże się z białkami osocza (albuminami). Wolna frakcja metabolitu A771726 wynosi około 0,62 %. Wiązanie A771726 z białkami przebiega liniowo w zakresie terapeutycznych dawek produktu leczniczego. Wiązanie A771726 z białkami było zmniejszone i bardziej zróżnicowane u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub przewlekłą niewydolnością nerek. A771726 wiąże się w dużym stopniu z białkami i może prowadzić do wypierania z tych połączeń innych produktów leczniczych. Jednakże w badaniach *in vitro*, dotyczących wiązania produktu leczniczego z białkami osocza nie wykazano interakcji z warfaryną w stężeniach stosowanych klinicznie. W podobnych badaniach wykazano, że ibuprofen i diklofenak nie wypierają A771726 z połączeń z białkami, natomiast w obecności tolbutamidu wolna frakcja A771726 zwiększa się dwu - do trzykrotnie. Metabolit A771726 wypiera ibuprofen, diklofenak i tolbutamid, ale wolne frakcje tych produktów leczniczych zwiększają się tylko o 10 do 50 %. Nie ma danych wskazujących na kliniczne znaczenie tych działań. Mała pozorna objętość dystrybucji (około 11 litrów) koreluje ze znacznym stopniem wiązania A771726 z białkami. Brak preferencyjnego wychwytu produktu leczniczego przez erytrocyty.

Metabolizm

Leflunomid jest metabolizowany do jednego głównego metabolitu A771726 i wielu o mniejszym znaczeniu, włączając w to TFMA (4-trifluorometyloanilina). Biotransformacja leflunomidu do A771726 i dalszy metabolizm A771726 nie jest kontrolowany przez jeden enzym i odbywa się w mikrosomach i cytoplazmie komórek. Badania interakcji z cymetydyną (niespecyficzny inhibitor cytochromu P-450) i ryfampicyną (niespecyficzny aktywator cytochromu P-450) wskazują, że *in vivo* enzymy CYP tylko w niewielkim stopniu biorą udział w metabolizmie leflunomidu.

Eliminacja

Wydalenie A771726 jest powolne i charakteryzuje je wartość klirensu wynosząca około 31 ml/godz. Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów wynosi w przybliżeniu 2 tygodnie. Po podaniu dawki znakowanego izotopem leflunomidu, radioaktywność wydalana była równomiernie zarówno w kale, prawdopodobnie poprzez wydzielanie z żółcią, jak i w moczu. Metabolit A771726 można było wykryć w moczu i kale po 36 dniach od podania pojedynczej dawki. Główne metabolity wydane w moczu to glukuronidowe produkty pochodne leflunomidu (oznaczane w próbkach pobieranych od czasu 0 do 24 godzin) oraz pochodne A771726. Głównym metabolitem wydalonym z kałem był A771726.

Wykazano, że podanie człowiekowi doustnie zawiesiny węgla aktywowanego lub cholestyraminy prowadzi do szybkiego i znacznego zwiększenia wydalania A771726 oraz zmniejszenia jego stężenia w osoczu (patrz punkt 4.9). Wydaje się, że jest to wywołane mechanizmem usuwania metabolitu z przewodu pokarmowego i (lub) przerwania krążenia jelitowo-wątrobowego metabolitu.

Zaburzenia czynności nerek

Leflunomid podano doustnie w dawce pojedynczej 100 mg trzem chorym poddanym hemodializie i 3 pacjentom poddanym dializie otrzewnowej (ang. CAPD - *Continuous Peritoneal Dialysis*). Farmakokinetyka A771726 u pacjentów poddawanych CAPD była podobna, jak u ochotników. U pacjentów hemodializowanych zaobserwowano szybszą eliminację A771726, co nie było spowodowane usuwaniem produktu leczniczego podczas dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Czynny metabolit A771726 w dużym stopniu wiąże się z białkami i ulega metabolizmowi w wątrobie, a następnie jest wydalany z żółcią. Procesy te mogą być zaburzone w przypadku zaburzeń czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne związku A771726 po podaniu leflunomidu zbadano w grupie 73 dzieci i młodzieży z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA) z zajęciem wielu stawów, w wieku od 3 do 17 lat. Wyniki analizy parametrów farmakokinetycznych w populacji, w tych badaniach wykazały zmniejszenie ekspozycji układowej (mierzonej jako C_{ss}) na związek A 771726 wśród dzieci i młodzieży o masie ciała ≤ 40 kg, w porównaniu z dorosłymi pacjentami z reumatoidalnym zapaleniem stawów (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

Niewiele jest danych dotyczących parametrów farmakokinetycznych leflunomidu podawanego osobom w podeszłym wieku (>65 lat), wiadomo jednak, że wartości tych parametrów są zbliżone do wartości u osób dorosłych w młodszym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostrą leflunomidu badano podając produkt leczniczy doustnie i dootrzewnowo myszom i szczurom. Wielokrotne doustne podawanie leflunomidu przez 3 miesiące myszom, przez 6 miesięcy szczurom i psom oraz przez 1 miesiąc małpom pozwoliło na ustalenie, że narządami narażonymi na toksyczne działanie są szpik, krew, układ pokarmowy, skóra, śledziona, grasica i węzły chłonne. Skutkami działania toksycznego były: niedokrwistość, leukopenia, zmniejszona liczba płytek, choroby szpiku; wynikały one z podstawowego mechanizmu działania związku (hamowanie syntezy DNA). U szczurów i psów znaleziono ciała Heinz'a i (lub) Howell-Jolly'ego. Inne działania na serce, wątrobę, rogowkę i drogi oddechowe można wytłumaczyć zakażeniem będącym wynikiem

immunosupresji. Działanie toksyczne stwierdzano u zwierząt, którym podawano dawki produktu leczniczego równe dawkom terapeutycznym stosowanym u ludzi.

Nie stwierdzono by leflunomid wywierał działanie mutagenne. Jeden z metabolitów, TFMA (4-trifluorometyloanilina) powodował *in vitro* uszkodzenia chromosomów i mutacje punktowe, brak jednak dostatecznych informacji by odnieść te dane do działania *in vivo*.

W badaniach na szczurach leflunomid nie wykazywał działania rakotwórczego. W badaniach dotyczących działania rakotwórczego na myszach zauważono zwiększenie częstości występowania chłoniaka złośliwego u samców, u których stosowano największe dawki leflunomidu. Działanie to ma prawdopodobnie związek z immunosupresyjnymi właściwościami leflunomidu. U samic myszy stwierdzono, zależną od dawki, większą częstość występowania gruczolaka oskrzelikowo-pęcherzykowego i raka płuca. Znaczenie wyników otrzymanych w badaniach na myszach w klinicznym zastosowaniu leflunomidu nie jest jasne.

Leflunomid badany na zwierzęcych modelach nie wykazywał własności antygenowych. Stosowany w wielokrotnych dawkach w zakresie dawek terapeutycznych dla ludzi, leflunomid wykazywał działanie embriotoksyczne i teratogenne u szczurów i królików oraz wywierał niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze. Płodność nie ulegała zmniejszeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Kwas winowy
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Lecytyna,sojowa
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Guma ksantan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE o pojemności 40 ml, z szeroką szyjką i zakrętką z polipropylenu z pojemnikiem ze środkiem osuszającym (biały silikażel), która zawiera 30 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Leflunomide ratiopharm 10 mg tabletki powlekane
EU/1/10/654/001
EU/1/10/654/002

Leflunomide ratiopharm 20 mg tabletki powlekane
EU/1/10/654/003
EU/1/10/654/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 listopada 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 czerwca 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
DE-48159 Münster
Niemcy

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien zapewnić pracownikom opieki zdrowotnej przepisującym Leflunomide ratiopharm dostępność do:

- Charakterystyki Produktu Leczniczego
- Karty informacyjnej

Karta informacyjna powinna zawierać następujące kluczowe informacje:

- O ryzyku poważnego uszkodzenia wątroby i konieczności kontrolowania aktywności ALAT (SGPT). Karta informacyjna powinna zawierać dane o zmniejszeniu dawki, przerwaniu leczenia i procedurach wymywania w przypadku podwyższonej aktywności ALAT.
- O stwierdzonym zagrożeniu wystąpienia ciężkich działań niepożądanych hepato- lub hematotoksyczności podczas równoczesnego stosowania produktów leczniczych z grupy DMARD (np. metotreksat).
- O ryzyku teratogennego działania, w związku z czym należy zapobiegać ciąży dopóki stężenie leflunomidu w osoczu nie osiągnie odpowiedniej wartości. Lekarze i pacjenci powinni wiedzieć, że mogą uzyskać informacje dotyczące wymywania leflunomidu po skontaktowaniu się z wytwórcą.
- O ryzyku wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, oraz o przeciwwskazaniu stosowania u pacjentów z zaburzeniami odporności.
- O konieczności informowania pacjentów o ryzyku poważnych działań niepożądanych podczas stosowania leflunomidu i o stosowaniu środków ostrożności.

Podmiot odpowiedzialny (MAH) musi zapewnić, że wszelkie zmiany dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania referencyjnego produktu leczniczego wymagające zmian Planu Zarządzania Ryzykiem lub Informacji o leku będą niezwłocznie wprowadzone dla produktu Leflunomide ratiopharm.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide ratiopharm 10 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i lecytynę sojową. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/654/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/10/654/002 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Leflunomide ratiopharm 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide ratiopharm 10 mg tabletki
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 10 mg leflunomidu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i lecytynę sojową. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

30 tabletek

100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ratiopharm GmbH

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/654/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/10/654/002 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide ratiopharm 20 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i lecytynę sojową. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/654/003 30 tabletek powlekanych
EU/1/10/654/004 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Leflunomide ratiopharm 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide ratiopharm 20 mg tabletki
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 20 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i lecytynę sojową. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka
30 tabletek
100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ratiopharm GmbH

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/654/003 30 tabletek powlekanych
EU/1/10/654/004 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Leflunomide ratiopharm 10 mg tabletki powlekane leflunomid

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Leflunomide ratiopharm i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Leflunomide ratiopharm
3. Jak przyjmować lek Leflunomide ratiopharm
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Leflunomide ratiopharm
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Leflunomide ratiopharm i w jakim celu się go stosuje

Lek Leflunomide ratiopharm zawiera substancję czynną leflunomid, który należy do grupy leków przeciwreumatycznych.

Lek Leflunomide ratiopharm stosuje się u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów lub czynnej artropatii łuszcycowej.

Objawy reumatoidalnego zapalenia stawów obejmują zapalenie stawów, obrzęki, trudności w poruszaniu oraz ból. Inne objawy, które wpływają na całe ciało to utrata apetytu, gorączka, utrata energii oraz niedokrwistość (utrata czerwonych krwinek).

Objawy czynnej artropatii łuszcycowej obejmują zapalenie stawów, obrzęki, trudności w ruszaniu, ból oraz plamy zaczerwienionej i złuszczonej skóry (zmiany skóry).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Leflunomide ratiopharm

Kiedy nie przyjmować leku Leflunomide ratiopharm

- jeśli pacjent kiedykolwiek miał **uczulenie** na leflunomid (szczególnie ciężkie reakcje skórne, często z towarzyszącą gorączką, bólem stawu, czerwonymi plamami skóry lub pęcherzami (np. zespół Stevensa-Johnsona), na orzeszki ziemne lub soję lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6), lub w przypadku uczulenia na teryflunomid (stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego),
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności **wątroby**,
- jeśli u pacjenta występują umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności **nerek**,
- jeśli u pacjenta występuje znaczne zmniejszenie stężenia **białka we krwi** (hipoproteinemia),
- jeśli u pacjenta współistnieją choroby **zmniejszające odporność** organizmu takie jak niektóre zakażenia (np. AIDS),
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności **szpiku** lub gdy liczba krwinek czerwonych, białych albo płytek krwi jest znacznie zmniejszona,

- jeśli u pacjenta występują **ciężkie zakażenia**,
- jeśli pacjentka jest w **ciąży** lub w przypadku podejrzenia, że pacjentka jest w ciąży, lub karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Leflunomide ratiopharm należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką

- jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na **zapalenie płuc** (śródmiażdżową chorobę płuc).
- jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na **gruźlicę** lub jeśli miał kontakt z osobą chorą lub chorującą na gruźlicę w przeszłości. Lekarz może zalecić badania przesiewowe w celu sprawdzenia, czy pacjent jest chory na gruźlicę.
- jeśli pacjent jest **mężczyzną**, który planuje ojcostwo. Nie można wykluczyć, że Leflunomide ratiopharm przenika do nasienia i może wpływać na płód, pacjenci przyjmujący lek Leflunomide ratiopharm powinni stosować skuteczną antykoncepcję. Mężczyzna planujący ojcostwo powinien skontaktować się z lekarzem, który może doradzić przerwanie stosowania Leflunomide ratiopharm i zalecić leki przyspieszające wydalanie leku Leflunomide ratiopharm z organizmu. Skuteczne wydalanie leku Leflunomide ratiopharm musi być potwierdzone odpowiednimi badaniami krwi, a decyzję o ojcostwie można podjąć nie wcześniej niż po 3 miesiącach od tego momentu.
- jeśli pacjent ma mieć wykonane **specyficzne badanie krwi (oznaczenie stężenia wapnia)**. Wyniki badania stężenia wapnia mogą być fałszywie zaniżone.
- jeśli u pacjenta będzie wykonywana lub wykonano **poważną operację**, lub jeżeli nadal posiada **niezagojoną ranę pooperacyjną**. Lek Leflunomide ratiopharm może utrudniać gojenie się ran.

Leflunomide ratiopharm może powodować zaburzenia obrazu krwinek, czynności wątroby i płuc lub wystąpią problemy z nerwami rąk lub nóg. Może także wywołać poważne reakcje alergiczne (włączając reakcję polekową z eozynofilią oraz objawami ogólnymi - DRESS - ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) lub zwiększyć ryzyko poważnego zakażenia. Więcej informacji na ten temat patrz punkt 4 (Możliwe działania niepożądane).

Zespół DRESS objawia się początkowo w postaci objawów grypopodobnych i wysypki na twarzy, a następnie wysypki obejmującej inne obszary ciała oraz wysokiej temperatury, zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych widocznej w badaniach krwi i zwiększenia liczby pewnych białych krwinek (eozynofilia) oraz powiększonych węzłów chłonnych.

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

U pacjentów przyjmujących lek Leflunomide ratiopharm zgłaszano przypadki rzadkiej, ale bardzo poważnej reakcji układu odpornościowego.

- **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą**, jeśli podczas stosowania leku Leflunomide ratiopharm wystąpi którykolwiek z następujących objawów: gorączka, wysypka, objawy neurologiczne (np. drgawki lub drżenie, stan splątania, zaburzenia czynności mózgu).

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Leflunomide ratiopharm, a także podczas jego stosowania, lekarz prowadzący powinien zlecić w regularnych odstępach czasu **badanie krwi** w celu kontrolowania obrazu krwinek oraz czynności wątroby. Należy również kontrolować regularnie ciśnienie krwi, ponieważ lek Leflunomide ratiopharm może powodować jego podwyższenie.

Należy powiadomić lekarza, jeśli wystąpi niewyjaśniona przewlekła biegunka. Lekarz może przeprowadzić dodatkowe testy w celu rozpoznania różnicowego.

Należy powiadomić lekarza, jeśli wystąpi owrzodzenie skóry podczas leczenia lekiem Leflunomide ratiopharm (patrz punkt 4).

Dzieci i młodzież

Leku Leflunomide ratiopharm nie zaleca się stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

Leflunomide ratiopharm a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również tych leków, które wydawane są bez recepty.

Jest to szczególnie istotne gdy zażywane są:

- inne leki stosowane w **reumatoidalnym zapaleniu** stawów, takie jak leki przeciwmalaryczne (np. chlorochina i hydroksychlorochina), leki zawierające złoto stosowane domięśniowo lub doustnie, D-penicylamina, azatiopryna i inne leki immunosupresyjne (np. metotreksat).
- warfaryna i inne leki doustne stosowane w celu zmniejszenia lepkości krwi, obserwacja pacjenta jest konieczna w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych tego leku
- teriflunomid stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid, lub rozyglitazon stosowane w leczeniu cukrzycy
- daunorubicyna, doksorubicyna, paklitaksel, lub topotekan stosowane w leczeniu raka
- duloksetyna stosowana w leczeniu depresji, nietrzymania moczu lub chorób nerek u chorych na cukrzycę
- alosetron stosowany w leczeniu ostrej biegunki
- teofilina stosowana w leczeniu astmy
- tizanidyna, lek zwiotczający mięśnie
- doustne leki antykoncepcyjne (zawierające etynyloestradiol i lewonorgestrel)
- cefaklor, benzylopenicylina (penicylina G), cyprofloksacyna stosowane w leczeniu zakażeń
- indometacyna, ketoprofen stosowane w leczeniu bólu lub zapaleń
- furosemid stosowany w leczeniu chorób serca (lek moczopędny)
- zydowudyna stosowana w leczeniu zakażeń HIV
- rosuwastatyna, symwastatyna, atorwastatyna, prawastatyna stosowane w leczeniu hipercholesterolemii (wysokiego stężenia cholesterolu)
- sulfasalazyna stosowana w leczeniu zapalnej choroby jelit lub reumatoidalnego zapalenia stawów
- **cholestyramina (stosowana w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu) i węgiel aktywny**, wymienione leki mogą zmniejszać wiązania leku Leflunomide ratiopharm przez organizm.

Pacjent stosujący niesteroidowe **leki przeciwzapalne** (NLPZ) i (lub) **kortykosteroidy** może po rozpoczęciu przyjmowania leku Leflunomide ratiopharm kontynuować leczenie tymi lekami.

Szczepienia

W przypadku planowania szczepień należy poradzić się lekarza. Jeżeli stosuje się lek Leflunomide ratiopharm, a także przez pewien czas po zakończeniu terapii tym lekiem, nie należy poddawać się szczepieniom.

Stosowanie leku Leflunomide ratiopharm z jedzeniem, piciem i alkoholem

Leflunomide ratiopharm może być stosowany z posiłkiem lub bez posiłku.

Podczas leczenia lekiem Leflunomide ratiopharm zalecane jest powstrzymanie się od spożywania napojów alkoholowych. Picie alkoholu w czasie terapii lekiem Leflunomide ratiopharm może nasilać ewentualne uszkodzenie wątroby.

Ciąża i karmienie piersią

Nie przyjmować leku Leflunomide ratiopharm, jeśli pacjentka jest w **ciąży** lub przypuszcza, że może być w **ciąży**. Jeśli podczas przyjmowania leku Leflunomide ratiopharm pacjentka jest w ciąży lub zajdzie w ciążę, wzrasta ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych u dziecka. U kobiet w wieku rozrodczym nie wolno stosować leku Leflunomide ratiopharm, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji.

Jeżeli kobieta planuje zajście w ciążę po zakończeniu leczenia lekiem Leflunomide ratiopharm, powinna wcześniej poinformować o tym lekarza prowadzącego. Po zakończeniu terapii lekiem Leflunomide ratiopharm należy odczekać 2 lata, czas ten można jednak skrócić do kilku tygodni, przyjmując leki przyspieszające wydalanie leku Leflunomide ratiopharm z organizmu. W każdym przypadku należy przeprowadzić odpowiednie badania krwi, by upewnić się, czy eliminacja leku Leflunomide ratiopharm była wystarczająco skuteczna, a po uzyskaniu prawidłowego wyniku badania krwi i po miesięcznym okresie karencji można planować ciążę.

By uzyskać więcej informacji na temat testu laboratoryjnego należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Zaleca się **natychmiastowe** poinformowanie lekarza i wykonanie badań ciążowych w przypadku podejrzenia ciąży u kobiety leczonej lekiem Leflunomide ratiopharm lub, gdy nie minęły 2 lata od zakończenia terapii. Jeżeli wyniki badań potwierdzą ciążę, pacjentka musi przedyskutować z lekarzem problem zagrożenia jakie leczenie lekiem Leflunomide ratiopharm stanowi dla płodu. Lekarz może zalecić zastosowanie leków, które szybko i skutecznie wydalą lek Leflunomide ratiopharm z organizmu.

W okresie **karmienia piersią nie wolno** stosować leku Leflunomide ratiopharm gdyż leflunomid przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leflunomide ratiopharm może powodować zawroty głowy, które mogą upośledzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji. Pacjentowi nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli występują u niego takie objawy.

Leflunomide ratiopharm zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Leflunomide ratiopharm zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Leflunomide ratiopharm zawiera lecytynę sojową.

Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.

3. Jak przyjmować lek Leflunomide ratiopharm

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zazwyczaj stosowana początkowa dawka leku Leflunomide ratiopharm to 100 mg raz na dobę podawana przez pierwsze trzy doby. Następnie, u większości chorych, skuteczne jest dawkowanie:

- w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów: 10 lub 20 mg leku Leflunomide ratiopharm na dobę, w zależności od ciężkości choroby.
- w leczeniu artropatii łuszczykowej: 20 mg leku Leflunomide ratiopharm na dobę.

Tabletkę należy **połykać w całości**, popijając dużą ilością **wody**.

Odczuwalna poprawa stanu zdrowia może nastąpić po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Niektórzy pacjenci odczuwają dalszą poprawę po 4 do 6 miesiącach leczenia. Lek Leflunomide ratiopharm przeznaczony jest do długotrwałego podawania.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Leflunomide ratiopharm

W przypadku omyłkowego zażycia większej niż zalecana dawki leku Leflunomide ratiopharm należy skontaktować się z lekarzem lub postarać się uzyskać inną medyczną poradę. Jeżeli jest to możliwe, wskazane byłoby zabranie ze sobą opakowania z lekiem, by pokazać je lekarzowi.

Pominięcie przyjęcia leku Leflunomide ratiopharm

W przypadku pominięcia jednej dawki leku należy przyjąć ją zaraz po uświadomieniu sobie tego faktu, o ile nie zbliża się pora następnej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy **natychmiast** powiedzieć lekarzowi i przerwać stosowanie leku Leflunomide ratiopharm gdy:

- wystąpi **osłabienie**, łagodne bóle i zawroty głowy lub **problemy z oddychaniem**, które mogą oznaczać wystąpienie poważnej reakcji alergicznej,
- pojawi się **wysypka skórna** lub **owrzodzenie jamy ustnej**, może być to początkiem poważnych objawów chorobowych (np. zespół Stevens-Johnson, toksyczne martwicze oddzielania się naskórka, rumień wielopostaciowy, reakcja polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS), patrz punkt 2.

Należy **natychmiast** powiedzieć lekarzowi w przypadku gdy:

- wystąpią objawy takie jak **bladość**, **uczucie zmęczenia**, zwiększona skłonność do zakażeń lub **siniaaków**, co może być sygnałem występowania zaburzeń w obrazie krwi,
- wystąpią objawy takie jak **uczucie zmęczenia**, **bóle brzucha** lub **żółtaczka** (wystąpienie żółtego zabarwienia skóry lub oczu), mogą one wskazywać na poważne choroby jak niewydolność wątroby, które mogą prowadzić do zgonu,
- wystąpią objawy **zakażenia** takie jak **gorączka**, **ból gardła** lub **kaszel**, ponieważ lek ten może zwiększać ryzyko pojawienia się poważnych zakażeń, które mogą zagrażać życiu
- wystąpi **kaszel** lub **problemy z oddychaniem**, ponieważ mogą one wskazywać na chorobę płuc (chorobę śródmiąższową płuc lub nadciśnienie płucne lub guzek płucny),
- wystąpią nietypowe mrowienia, osłabienie lub ból w rękach lub stopach, które mogą świadczyć o problemach z nerwami (neuropatia obwodowa)

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów)

- niewielkie zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia),
- łagodne reakcje alergiczne,
- utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała (zwykle nieznaczne),
- osłabienie (astenia),
- bóle i zawroty głowy,
- nietypowe wrażenia czuciowe takie jak mrowienie (parestezje),
- łagodny wzrost ciśnienia tętniczego,
- zapalenie okrężnicy,
- biegunka,
- nudności, wymioty,
- zapalenie jamy ustnej lub owrzodzenie jamy ustnej,
- ból brzucha,
- wzrost niektórych parametrów czynności wątroby,
- zwiększone wypadanie włosów,
- wyprysk, suchość skóry, rumień i świąd skóry,
- zapalenie ścięgna (ból spowodowany zapaleniem błony otaczającej ścięgna zwykle w okolicy stóp i rąk),

- zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi (kinaza kreatynowa),
- problemy z nerwami ramion lub nóg (neuropatia obwodowa).

Niezbýt często (mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów)

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość) i zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia),
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi,
- niepokój,
- zaburzenia smaku,
- pokrzywka (wysypka pokrzywkowa),
- zerwanie ścięgna,
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi (cholesterol i triglicerydy),
- zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi.

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 pacjentów)

- zwiększenie liczby eozynofiliów we krwi nazywane eozynofilią (eosinophilia), łagodne zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia) oraz zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów krwinek (pancytopenia),
- znaczny wzrost ciśnienia tętniczego,
- zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc),
- znaczne zwiększenie niektórych parametrów czynności wątroby, mogących prowadzić do ciężkich zaburzeń czynności wątroby takich jak zapalenie wątroby i żółtaczka,
- ciężkie infekcje zwane posocznicą, zagrażające życiu,
- wzrost niektórych enzymów we krwi (dehydrogenaza moczanowa).

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- zmniejszenie ilości białych krwinek (agranulocytoza),
- ciężkie i potencjalnie groźne reakcje alergiczne,
- zapalenie naczyń krwionośnych (*vasculitis*, w tym zapalenie naczyń z martwicą skóry),
- zapalenie trzustki (*pancreatitis*),
- poważne nieprawidłowości w niektórych parametrach czynności wątroby, mogące prowadzić do ciężkich uszkodzeń wątroby lub martwicy, które mogą zakończyć się zgonem,
- ciężkie, czasem zagrażające życiu reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy).

Inne działania niepożądane, takie jak niewydolność nerek, zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi, nadciśnienie płucne, niepłodność u mężczyzn (odwracalna po zaprzestaniu leczenia tym lekiem), postać skórna toczenia rumieniowatego (charakteryzująca się wysypką/rumieniem na obszarach skóry, które są ekspozowane na światło), łuszczyca (nowo zdiagnozowana lub nasilenie objawów) i DRESS i owrzodzenie skóry (okrągła, otwarta rana w skórze, przez którą widoczne są tkanki podskórne), mogą także pojawiać z nieznaną częstością występowania.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Leflunomide ratiopharm

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i butelce po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Leflunomide ratiopharm

- Substancją czynną leku jest leflunomid.
1 tabletka zawiera 10 mg leflunomidu.
- Pozostałe składniki wchodzące w skład rdzenia tabletki to: laktoza jednowodna, hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona, kwas winowy, sodu laurylosiarczan i magnezu stearynian, w skład otoczki wchodzi: lecytyna, sojowa, alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek (E171) i guma ksantan.

Jak wygląda lek Leflunomide ratiopharm i co zawiera opakowanie

Leflunomide ratiopharm 10 mg tabletki powlekane są barwy białej lub prawie białej i są okrągłe, o średnicy około 6 mm.

Tabletki pakowane są w butelki.

Dostępne są opakowania zawierające 30 lub 100 tabletek powlekanych w butelce.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Niemcy

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

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

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Leflunomide ratiopharm 20 mg tabletki powlekane leflunomid

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Leflunomide ratiopharm i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Leflunomide ratiopharm
3. Jak przyjmować lek Leflunomide ratiopharm
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Leflunomide ratiopharm
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Leflunomide ratiopharm i w jakim celu się go stosuje

Lek Leflunomide ratiopharm zawiera substancję czynną leflunomid, który należy do grupy leków przeciwrheumatycznych.

Lek Leflunomide ratiopharm stosuje się u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów.

Objawy reumatoidalnego zapalenia stawów obejmują zapalenie stawów, obrzęki, trudności w poruszaniu oraz ból. Inne objawy, które wpływają na całe ciało to utrata apetytu, gorączka, utrata energii oraz niedokrwistość (utrata czerwonych krwinek).

Objawy czynnej artropatii łuszcycowej obejmują zapalenie stawów, obrzęki, trudności w ruszaniu, ból oraz plamy zaczerwienionej i złuszczonej skóry (zmiany skóry).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Leflunomide ratiopharm

Kiedy nie przyjmować leku Leflunomide ratiopharm

- w przypadku uczulenia (nadwrażliwości) na leflunomid (szczególnie ciężkie reakcje skórne, często z towarzyszącą gorączką, bólem stawu, czerwonymi plamami skóry lub pęcherzami (np. zespół Stevensa-Johnsona), na orzeszki ziemne lub soję lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6), lub w przypadku uczulenia na teryflunomid (stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego),
- w przypadku zaburzenia czynności **wątroby**,
- w przypadku umiarkowanej do ciężkiej niewydolności **nerek**,
- w przypadku znacznego obniżenia stężenia **białka we krwi** (hipoproteinemia),
- w przypadku współistnienia chorób **zmniejszających odporność** organizmu takich jak niektóre zakażenia (np. AIDS),

- w przypadku zaburzenia czynności **szpiku** lub gdy liczba krwinek czerwonych, białych albo płytek krwi jest znacznie zmniejszona,
- w przypadku **ciężkich zakażeń**,
- w **ciąży** lub w przypadku podejrzenia, że pacjentka jest w ciąży, lub w okresie karmienia piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Leflunomide ratiopharm należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką

- jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na **zapalenie płuc** (śródmiaższową chorobę płuc).
- jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na **gruźlicę** lub jeśli miał kontakt z osobą chorą lub chorującą na gruźlicę w przeszłości. Lekarz może zalecić badania przesiewowe w celu sprawdzenia, czy pacjent jest chory na gruźlicę.
- jeśli pacjent jest **mężczyzną**, który planuje ojcostwo. Nie można wykluczyć, że Leflunomide ratiopharm przenika do nasienia i może wpływać na płód, pacjenci przyjmujący lek Leflunomide ratiopharm powinni stosować skuteczną antykoncepcję. Mężczyzna planujący ojcostwo powinien skontaktować się z lekarzem, który może doradzić przerwanie stosowania Leflunomide ratiopharm i zalecić leki przyspieszające wydalanie leku Leflunomide ratiopharm z organizmu. Skuteczne wydalanie leku musi być potwierdzone odpowiednimi badaniami krwi, a decyzję o ojcostwie można podjąć nie wcześniej niż po 3 miesiącach od tego momentu.
- jeśli pacjent ma mieć wykonane **specyficzne badanie krwi (oznaczenie stężenia wapnia)**. Wyniki badania stężenia wapnia mogą być fałszywie zaniżone.
- jeśli u pacjenta będzie wykonywana lub wykonano **poważną operację**, lub jeżeli nadal posiada **niezagojoną ranę pooperacyjną**. Lek Leflunomide ratiopharm może utrudniać gojenie się ran.

Leflunomide ratiopharm może powodować zaburzenia obrazu krwinek, czynności wątroby i płuc lub wystąpienie problemów z nerwami rąk lub nóg. Może także wywołać poważne reakcje alergiczne (włączając reakcję polekową z eozynofilią oraz objawami ogólnymi - DRESS - ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) lub zwiększyć ryzyko poważnego zakażenia. Więcej informacji na ten temat patrz punkt 4 (Możliwe działania niepożądane).

Zespół DRESS objawia się początkowo w postaci objawów grypopodobnych i wysypki na twarzy, a następnie wysypki obejmującej inne obszary ciała oraz wysokiej temperatury, zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych widocznej w badaniach krwi i zwiększenia liczby pewnych białych krwinek (eozynofilia) oraz powiększonych węzłów chłonnych.

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

U pacjentów przyjmujących lek Leflunomide ratiopharm zgłaszano przypadki rzadkiej, ale bardzo poważnej reakcji układu odpornościowego.

- **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą**, jeśli podczas stosowania leku Leflunomide ratiopharm wystąpi którykolwiek z następujących objawów: gorączka, wysypka, objawy neurologiczne (np. drgawki lub drżenie, stan splątania, zaburzenia czynności mózgu).

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Leflunomide ratiopharm, a także podczas jego stosowania, lekarz prowadzący powinien zlecić w regularnych odstępach czasu **badanie krwi** w celu kontrolowania obrazu krwinek oraz czynności wątroby. Należy również kontrolować regularnie ciśnienie krwi, ponieważ lek Leflunomide ratiopharm może powodować jego podwyższenie.

Należy powiadomić lekarza, jeśli wystąpi niewyjaśniona przewlekła biegunka. Lekarz może przeprowadzić dodatkowe testy w celu rozpoznania różnicowego.

Należy powiadomić lekarza, jeśli wystąpi owrzodzenie skóry podczas leczenia lekiem Leflunomide ratiopharm (patrz punkt 4).

Dzieci i młodzież

Leku Leflunomide ratiopharm nie stosuje się u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

Leflunomide ratiopharm a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również tych leków, które wydawane są bez recepty.

Jest to szczególnie istotne gdy zażywane są:

- inne leki stosowane w **reumatoidalnym zapaleniu** stawów, takie jak leki przeciwmalaryczne (np. chlorochina i hydroksychlorochina), preparaty złota stosowane domięśniowo lub doustnie, D-penicylamina, azatiopryna i inne leki immunosupresyjne (np. metotreksat).
- warfaryna i inne leki doustne stosowane w celu zmniejszenia lepkości krwi, obserwacja pacjenta jest konieczna w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych tego leku
- teriflunomid stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid, lub rozyglitazon stosowane w leczeniu cukrzycy
- daunorubicyna, doksorubicyna, paklitaksel, lub topotekan stosowane w leczeniu raka
- duloksetyna stosowana w leczeniu depresji, nietrzymania moczu lub chorób nerek u chorych na cukrzycę
- alosetron stosowany w leczeniu ostrej biegunki
- teofilina stosowana w leczeniu astmy
- tizanidyna, lek zwiotczający mięśnie
- doustne leki antykoncepcyjne (zawierające etynyloestradiol i lewonorgestrel)
- cefaklor, benzylopenicylina (penicylina G), cyprofloksacyna stosowane w leczeniu zakażeń
- indometacyna, ketoprofen stosowane w leczeniu bólu lub zapaleń
- furosemid stosowany w leczeniu chorób serca (lek moczopędny)
- zydowudyna stosowana w leczeniu zakażeń HIV
- rosuwastatyna, symwastatyna, atorwastatyna, prawastatyna stosowane w leczeniu hipercholesterolemii (wysokiego stężenia cholesterolu)
- sulfasalazyna stosowana w leczeniu zapalnej choroby jelit lub reumatoidalnego zapalenia stawów
- **cholestyramina (stosowana w leczeniu podwyższonego stężenia cholesterolu w surowicy krwi) i węgiel aktywny**, wymienione leki mogą zmniejszać wiązania leku Leflunomide ratiopharm z białkami i przez to zmniejszać jego działanie.

Chory stosujący niesteroidowe **leki przeciwzapalne** (NLPZ) i (lub) **kortykosteroidy** może po rozpoczęciu przyjmowania leku Leflunomide ratiopharm kontynuować leczenie tymi lekami.

Szczepienia

W przypadku planowania szczepień należy poradzić się lekarza. Jeżeli stosuje się lek Leflunomide ratiopharm, a także przez pewien czas po zakończeniu terapii tym lekiem, nie należy poddawać się szczepieniom.

Stosowanie leku Leflunomide ratiopharm z jedzeniem, pić i alkoholem

Leflunomide ratiopharm może być stosowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Podczas leczenia lekiem Leflunomide ratiopharm zalecane jest powstrzymanie się od spożywania napojów alkoholowych, które mogą prowadzić do uszkodzenia wątroby. Picie alkoholu w czasie terapii lekiem Leflunomide ratiopharm może nasilać ewentualne uszkodzenie wątroby.

Ciąża i karmienie piersią

Nie przyjmować leku Leflunomide ratiopharm, jeśli pacjentka jest **w ciąży** lub przypuszcza, że może być **w ciąży**. Jeśli podczas przyjmowania leku Leflunomide ratiopharm pacjentka jest w ciąży lub zajdzie w ciążę, wzrasta ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych u dziecka. U kobiet w wieku

rozrodczym nie wolno stosować leku Leflunomide ratiopharm, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji.

Jeżeli kobieta planuje zajście w ciążę po zakończeniu leczenia lekiem Leflunomide ratiopharm, powinna wcześniej poinformować o tym lekarza prowadzącego. Po zakończeniu terapii lekiem Leflunomide ratiopharm należy odczekać 2 lata, czas ten można jednak skrócić do kilku tygodni, przyjmując leki przyspieszające wydalanie leku Leflunomide ratiopharm z organizmu. W każdym przypadku należy przeprowadzić odpowiednie badania krwi, by upewnić się, czy eliminacja leku była wystarczająco skuteczna. Po uzyskaniu prawidłowego wyniku badania krwi i po miesięcznym okresie karencji można planować ciążę.

By uzyskać więcej informacji na temat testu laboratoryjnego należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Zaleca się **natychmiastowe** poinformowanie lekarza i wykonanie badań ciążowych w przypadku podejrzenia ciąży u kobiety leczonej lekiem Leflunomide ratiopharm lub, gdy nie minęły 2 lata od zakończenia terapii. Jeżeli wyniki badań potwierdzą ciążę, pacjentka musi przedyskutować z lekarzem problem zagrożenia jakie leczenie lekiem Leflunomide ratiopharm stanowi dla płodu. Lekarz może zalecić zastosowanie leków, które szybko i skutecznie wydalą lek Leflunomide ratiopharm z organizmu.

W okresie **karmienia piersią nie wolno** stosować leku Leflunomide ratiopharm gdyż leflunomid przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leflunomide ratiopharm może powodować zawroty głowy, które mogą upośledzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji. Pacjentowi nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli występują u niego takie objawy.

Leflunomide ratiopharm zawiera laktozę.

Jeżeli pacjent ma problemy z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zaburzeniami wchłaniania glukozy – galaktozy, powinien skontaktować się z lekarzem przed zażyciem tego leku.

Leflunomide ratiopharm zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Leflunomide ratiopharm zawiera lecytynę sojową

Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.

3. Jak przyjmować lek Leflunomide ratiopharm

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zazwyczaj stosowana początkowa dawka leku Leflunomide ratiopharm to 100 mg raz na dobę podawana przez pierwsze trzy doby. Od czwartej doby, u większości chorych, skuteczne są dawki:

- w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów: 10 lub 20 mg leku Leflunomide ratiopharm na dobę, w zależności od ciężkości choroby,
- w leczeniu artropatii łuszczykowej: 20 mg leku Leflunomide ratiopharm na dobę.

Tabletkę należy **połykać w całości**, popijając dużą ilością **wody**.

Należy przyjmować tabletkę z dużą ilością **wody**.

Odczuwalna poprawa stanu zdrowia może nastąpić po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Część chorych odczuwa dalszą poprawę po 4 do 6 miesiącach leczenia.

Lek Leflunomide ratiopharm przeznaczony jest do długotrwałego podawania.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Leflunomide ratiopharm

W przypadku omyłkowego zażycia większej niż zalecana dawki leku Leflunomide ratiopharm należy skontaktować się z lekarzem lub postarać się uzyskać inną medyczną poradę. Jeżeli jest to możliwe, wskazane byłoby zabranie ze sobą opakowania z lekiem, by pokazać je lekarzowi.

Pominięcie przyjęcia leku Leflunomide ratiopharm

W przypadku pominięcia jednej dawki leku należy przyjąć ją zaraz po uświadomieniu sobie tego faktu, o ile nie zbliża się pora następnej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy **natychmiast** powiedzieć lekarzowi i przerwać stosowanie leku Leflunomide ratiopharm gdy:

- wystąpi **osłabienie**, łagodne bóle i zawroty głowy lub **problemy z oddychaniem**, które mogą oznaczać wystąpienie poważnej reakcji alergicznej,
- pojawi się **wysypka skórna** lub **owrzodzenie jamy ustnej**, może być to początkiem poważnych objawów chorobowych (np. zespół Stevens-Johnson, toksyczne martwicze oddzielania się naskórka, rumień wielopostaciowy, reakcja polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS), patrz punkt 2.

Należy **natychmiast** powiedzieć lekarzowi w przypadku gdy:

- wystąpią objawy takie jak **bladość**, **uczucie zmęczenia**, zwiększona skłonność do zakażeń lub **siniaków**, co może być sygnałem występowania zaburzeń w obrazie krwi,
- wystąpią objawy takie jak **uczucie zmęczenia**, **bóle brzucha** lub **żółtaczka** (wystąpienie żółtego zabarwienia skóry lub oczu), mogą one wskazywać na poważne choroby jak niewydolność wątroby, które mogą prowadzić do zgonu,
- wystąpią objawy **zakażenia** takie jak **gorączka**, **ból gardła** lub **kaszel**, ponieważ lek ten może zwiększać ryzyko pojawienia się poważnych zakażeń, które mogą zagrażać życiu,
- wystąpi **kaszel** lub **problemy z oddychaniem**, ponieważ mogą one wskazywać na chorobę płuc (chorobę śródmiąższową płuc lub nadciśnienie płucne lub guzek płucny),
- wystąpią nietypowe mrowienia, osłabienie lub ból w rękach lub stopach, które mogą świadczyć o problemach z nerwami (neuropatia obwodowa)

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów)

- niewielkie zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia),
- łagodne reakcje alergiczne,
- utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała (zwykle nieznaczne),
- osłabienie (astenia),
- bóle i zawroty głowy,
- nietypowe wrażenia czuciowe takie jak mrowienie (parestezje),
- łagodny wzrost ciśnienia tętniczego,
- zapalenie okrężnicy,
- biegunka,
- nudności, wymioty,
- zapalenie jamy ustnej lub owrzodzenie jamy ustnej,
- bóle brzucha,

- wzrost niektórych parametrów czynności wątroby,
- zwiększone wypadanie włosów,
- wyprysk, suchość skóry, rumień i świąd skóry,
- zapalenie ścięgna (ból spowodowany zapaleniem błony otaczającej ścięgna zwykle w okolicy stóp i rąk),
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi (kinaza kreatynowa),
- problemy z nerwami ramion lub nóg (neuropatia obwodowa).

Niezbyt często (mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów)

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość) i zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia),
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi,
- niepokój,
- zaburzenia smaku,
- pokrzywka (wysypka pokrzywkowa),
- zerwanie ścięgna,
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi (cholesterol i triglicerydy),
- zmniejszenie stężenia fosforanów.

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 pacjentów)

- zwiększenie liczby eozynofiliów we krwi nazywane eozynofilią (eosinophilia), łagodne zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia) oraz zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów krwinek (pancytopenia),
- znaczny wzrost ciśnienia tętniczego,
- zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc),
- znaczne zwiększenie niektórych parametrów czynności wątroby, mogących prowadzić do ciężkich zaburzeń czynności wątroby takich jak zapalenie wątroby i żółtaczką,
- ciężkie infekcje zwane posocznicą, zagrażające życiu,
- wzrost niektórych enzymów we krwi (dehydrogenaza moczanowa).

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- zmniejszenie ilości białych krwinek (agranulocytoza),
- ciężkie i potencjalnie groźne reakcje alergiczne,
- zapalenie naczyń krwionośnych (vasculitis, w tym zapalenie naczyń z martwicą skóry),
- zapalenie trzustki (*pancreatitis*),
- poważne nieprawidłowości w niektórych parametrach czynności wątroby, mogące prowadzić do ciężkich uszkodzeń wątroby lub martwicy, które mogą zakończyć się zgonem,
- ciężkie, czasem zagrażające życiu reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy).

Inne działania niepożądane, takie jak niewydolność nerek, zmniejszenie poziomu kwasu moczowego we krwi, nadciśnienie płucne, niepłodność u mężczyzn (odwracalna po zaprzestaniu leczenia tym lekiem), postać skórna tocznia rumieniowatego (charakteryzująca się wysypką/rumieniem na obszarach skóry, które są ekspozowane na światło), łuszczyca (nowo zdiagnozowana lub nasilenie objawów) i DRESS i owrzodzenie skóry (okrągła, otwarta rana w skórze, przez którą widoczne są tkanki podskórne), mogą także pojawiać się z nieznaną częstością występowania.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Leflunomide ratiopharm

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i butelce po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Leflunomide ratiopharm

- Substancją czynną leku jest leflunomid.
1 tabletka zawiera 20 mg leflunomidu.
- Pozostałe składniki wchodzące w skład rdzenia tabletki to: laktoza jednowodna, hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona, kwas winowy, sodu laurylosiarczan i magnezu stearynian, w skład otoczki wchodzi: lecytyna, sojowa, alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek (E171) i guma ksantan.

Jak wygląda lek Leflunomide ratiopharm i co zawiera opakowanie

Leflunomide ratiopharm 20 mg tabletki powlekane są barwy białej lub białawej i okrągłe, o średnicy około 8 mm, z oznaczeniem podziału z jednej strony tabletki. Tabletkę można podzielić na połowy.

Tabletki pakowane są w butelki.

Dostępne są opakowania zawierające 30 lub 100 tabletek powlekanych w butelce.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Niemcy

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

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

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.