

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Teva 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg leflunomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 97,25 mg laktozy jednowodnej i 3,125 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe, okrągłe, tabletki powlekane z wytłoczeniem „10” na jednej stronie i „L” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leflunomid wskazany jest 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*),
-

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.

Należy kontrolować aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub transferazy glutaminowopirogronowej surowicy (SGPT) oraz morfologię krwi, w tym obraz białych krwinek i liczbę płytek, równocześnie i z jednakową częstotliwością:

- 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 nasycającej 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 w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosi 10 mg do 20 mg jeden raz na dobę. Pacjenci mogą rozpocząć leczenie leflunomidem od dawki 10 mg lub 20 mg, w zależności od ciężkości (aktywności) choroby.

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

Nieznaczna niewydolność nerek nie powoduje konieczności dostosowania dawki.

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

Populacja dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Leflunomide Teva 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

Tabletki produktu leczniczego Leflunomide Teva należy połykać w całości, popijając tabletkę odpowiednią ilością płynu. Przyjmowanie produktu leczniczego Leflunomide Teva w trakcie posiłku nie wpływa na jego wchłanianie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (szczególnie pacjenci, u których wystąpiły w przeszłości: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy) 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,
- Pacjenci z ciężkimi zakażeniami (patrz punkt 4.4),
- Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek, ponieważ brak jest 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 niestosujące 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 hipoproteinemą będzie zwiększone. Ciężka hipoproteinemia lub zaburzenie czynności wątroby stanowi przeciwwskazanie do stosowania produktu leczniczego Leflunomide Teva (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 (patrz niżej) w celu zmniejszenia stężenia A771726 w osoczu.

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, konieczne jest przerwanie podawania produktu leczniczego Leflunomide Teva 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).

Zaleca się ostrożność podczas równoczesnego stosowania leflunomidu z produktami leczniczymi innymi niż niesteroidowe leki przeciwzapalne, metabolizowanymi przez CYP2C9, takimi jak fenytoina, warfaryna, fenpropakumon i tolbutamid.

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.

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

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 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 Teva 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).

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.

Należy rozważyć ryzyko wystąpienia gruźlicy. U pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wystąpienia gruźlicy należy rozważyć wykonanie próby tuberkulinowej.

Reakcje dotyczące układu oddechowego

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas leczenia leflunomidem śródmiąższowych chorób płuc (patrz punkt 4.8). Ryzyko ich wystąpienia jest większe u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc w wywiadzie. Śródmiąższowe choroby płuc, które w trakcie terapii mogą rozwinąć się w postaci ostrej, są chorobami stanowiącymi potencjalne zagrożenie życia. Pojawienie się objawów dotyczących układu oddechowego, takich jak kaszel i duszność, może stanowić powód odstawienia produktu leczniczego i wdrożenia odpowiedniego postępowania diagnostycznego.

Neuropatia obwodowa

Odnotowano przypadki wystąpienia neuropatii obwodowej u pacjentów przyjmujących produkt Leflunomid Teva. U większości pacjentów objawy ustąpiły po zaprzestaniu podawania produktu Leflunomid Teva. 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, jednocześnie przyjmowanie leków neurotoksycznych i cukrzyca mogą zwiększać ryzyko neuropatii obwodowej.

Jeśli u pacjenta przyjmującego produkt Leflunomid Teva rozwija się neuropatia obwodowa, należy rozważyć odstawienie produktu Leflunomid Teva i przeprowadzenie procedury wymywania produktu (patrz punkt 4.4).

Ciepłota 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 aktywowanego 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.

Laktoza

Leflunomide Teva zawiera laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy, nie należy stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko 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, patrz punkt 4.4). Dlatego dokładniejsze monitorowanie parametrów enzymów wątrobowych i hematologicznych zaleca się w początkowym okresie po zmianie.

W niewielkim ($n = 30$) badaniu, w którym podawano jednocześnie leflunomid (10 do 20 mg na dobę) z metotreksatem (10 do 25 mg na tydzień) obserwowano od 2 do 3-krotnie zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych u 5 na 30 chorych. Wszystkie aktywności rozwiązano, w dwóch przypadkach poprzez kontynuację terapii z udziałem obu leków, a w trzech - leflunomid odstawiono. Więcej niż 3-krotny wzrost odnotowano u kolejnych 5 pacjentów. Wszystkie te przypadki również rozwiązano, w dwóch przypadkach terapię kontynuowano przy pomocy obu leków, a w trzech- zaprzestano podawania leflunomidu.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych pomiędzy leflunomidem (10 do 20 mg na dobę) i metotreksatem (10 do 25 mg na tydzień).

Zaleca się, aby pacjentom otrzymującym leflunomid nie podawano cholestyraminy lub aktywowanego węgla w proszku, ponieważ prowadzi to do szybkiego i znacznego zmniejszenia stężenia A771726 (czynny metabolit leflunomidu, patrz także punkt 5) w osoczu. Uważa się, iż mechanizm polega na przerwaniu krążenia jelitowo-wątrobowego i (lub) przewodu pokarmowego dializy A771726.

Pacjentowi leczonemu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i (lub) kortykosteroidami można dołączyć do terapii leflunomid nie przerywając dotychczasowego leczenia. Enzymy biorące udział w metabolizmie leflunomidu i jego metabolitów nie są dokładnie znane. W badaniach *in vivo* wykazano brak interakcji z cymetydyną (niespecyficzny inhibitor cytochromu P-450). 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.

W badaniach *in vitro* wykazano, że A771726 hamuje aktywność cytochromu P-450 2C9 (CYP2C9). W badaniach klinicznych nie obserwowano żadnych niepokojących objawów podczas jednoczesnego stosowania leflunomidu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi metabolizowanymi przez CYP2C9. Zaleca się ostrożność, gdy leflunomid stosuje się równocześnie z innymi niż niesteroidowe leki przeciwzapalne, lekami metabolizowanymi przez CYP2C9 takimi jak fenytoina, warfaryna, fenpropakumon i tolbutamid.

W badaniach z udziałem zdrowych ochotniczek, którym podawano jednocześnie leflunomid i doustną trójfazową pigułkę antykoncepcyjną zawierającą 30 µg etynyloestradolu nie stwierdzono

zmniejszenia skuteczności pigułki antykoncepcyjnej ani zmiany parametrów farmakokinetycznych A771726.

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 Teva należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania leflunomidu.

4.6 Wpływ na płodność ciążę i laktację

Ciąża

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

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie 1 do 2 lat po okresie leczenia (patrz „okres oczekiwania” poniżej) lub do 11 dni po okresie leczenia (patrz *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 wymywania, 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 leflunomidu 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 wytwórcą produktu 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 wydalanie produktu leczniczego z organizmu zaleca się przeprowadzenie dwóch 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 około 2 letni okres oczekiwania, podczas którego musi być stosowana skuteczna antykoncepcja jest zbyt długi, zaleca się profilaktyczne przeprowadzenie procedury wymywania.

Zarówno cholestyramina jak i sproszkowany węgiel aktywowany mogą wpływać na wchłanianie estrogenów oraz progestagenów, stąd stosowanie skutecznej hormonalnej antykoncepcji doustnej nie może być zagwarantowane w trakcie procedury wymywania z cholestyraminy i węgla aktywowanego w proszku. 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.

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 (aminotransferazy - 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), 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 antyproliferatywnym), 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)
Niezbyt często:	hipokaliemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia
Rzadko:	zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH)
Częstość nieznana:	hipourykemia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt 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
---------	--

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:	biegunka, nudności, wymioty, jadłowstręt, choroby błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej), bóle brzucha
Niezbyt 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, żółtaczka/cholestaza
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 grudkowo-plamkowa), świąd, suchość skóry
Niezbyt często:	pokrzywka
Bardzo rzadko:	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Częstość nieznana:	postać skórna toczenia rumieniowatego, łuszczyca krostkowa lub nasilenie uszczycy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często:	zapalenie pochewek ścięgien
Niezbyt 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 nieznacznie), osłabienie
---------	--

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 podawana 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 (wymiwania) 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 immunospresyjne, kod ATC: L04AA13.

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 czterech kontrolowanych badaniach klinicznych (1 fazy II i 3 fazy III). Randomizowane badanie fazy II - YU203, obejmujące 402 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, w którym placebo otrzymywało 102 pacjentów, leflunomid w dawce 5 mg/dobę – 95 pacjentów, leflunomid w dawce 10 mg/dobę – 101 pacjentów, 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 lub metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień zwiększonej do 15 mg/tydzień otrzymywało 498 pacjentów. Dodatkowe podawanie soli kwasu foliowego nie było obowiązuje 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 na dobę, 50,5 % po 10 mg leflunomidu na dobę 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 % i 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

Leflunomid 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 nasycająca i podtrzymująca leflunomidu 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.

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 jelita i wątrobie. W badaniach z udziałem 3 zdrowych ochotników, którym podano znakowany radioizotopem ^{14}C -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 ^{14}C wskazują, że co najmniej 82 do 95 % dawki produktu leczniczego ulega wchłanianiu. Czas, w którym osiągane 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 osiągane 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 $\mu\text{g/ml}$. 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 wychwyty produktu leczniczego przez erytrocyty.

Biotransformacja

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

Wydalanie 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 wydalone 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 lefludomidu 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

Dane farmakokinetyczne dotyczące osób w podeszłym wieku (>65 lat) są ograniczone, ale zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi u osób dorosłych w młodszy 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, rogówkę 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
Powidon
Krospowidon typu A
Skrobia kukurydziana, przeżelowana
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Laktoza bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Tytanu dwutlenek (E171)
Polidekstroza (E1200)
Hypromeloza (E464)
Trietylu cytrynian (E1505)
Makrogol 8000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

Butelki HDPE: 2 lata.
Blistry: 2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelki HDPE: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Blistry: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

HDPE butelka na tabletki z polipropylenową zakrętką. Opakowanie zawierające 30 lub 100 tabletek powlekanych.

OPA/Aluminium/PVC – blistry aluminiowe zawierające 28, 30 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/675/001-005

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

2011-03-10

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO.**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Teva 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg leflunomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 194,5 mg laktozy jednowodnej i 6,25 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Ciemno beżowe, w kształcie trójkąta tabletka powlekana z wytłoczeniem „20” na jednej stronie i „L” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leflunomid wskazany jest w leczeniu u dorosłych pacjentów z:

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

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.

Należy kontrolować aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub transferazy glutaminowopirogronowej surowicy (SGPT) oraz morfologię krwi, w tym obraz białych krwinek i liczbę płytek, równocześnie i z jednakową częstotliwością:

- 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 nasycającej 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 w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosi 10 mg do 20 mg jeden raz na dobę. Pacjenci mogą rozpocząć leczenie leflunomidem od dawki 10 mg lub 20 mg, w zależności od ciężkości (aktywności) choroby.

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

Nieznaczna niewydolność nerek nie powoduje konieczności dostosowania dawki.

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

Populacja dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Leflunomide Teva 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

Tabletki produktu leczniczego Leflunomide Teva należy połykać w całości, popijając tabletkę odpowiednią ilością płynu. Przyjmowanie produktu leczniczego Leflunomide Teva w trakcie posiłku nie wpływa na jego wchłanianie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (szczególnie pacjenci, u których wystąpiły w przeszłości: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy) 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,
- Pacjenci z ciężkimi zakażeniami (patrz punkt 4.4),
- Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek, ponieważ brak jest 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 niestosujące 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, 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 Teva (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 (patrz niżej) w celu zmniejszenia stężenia A771726 w osoczu.

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, konieczne jest przerwanie podawania produktu leczniczego Leflunomide Teva 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).

Zaleca się ostrożność podczas równoczesnego stosowania leflunomidu z produktami leczniczymi innymi niż niesteroidowe leki przeciwzapalne, metabolizowanymi przez CYP2C9, takimi jak fenytoina, warfaryna, fenpropakumon i tolbutamid.

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.

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

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 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 Teva 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).

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.

Należy rozważyć ryzyko wystąpienia gruźlicy. U pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wystąpienia gruźlicy należy rozważyć wykonanie próby tuberkulinowej.

Reakcje dotyczące układu oddechowego

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas leczenia leflunomidem śródmiąższowych chorób płuc (patrz punkt 4.8). Ryzyko ich wystąpienia jest większe u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc w wywiadzie. Śródmiąższowe choroby płuc, które w trakcie terapii mogą rozwinąć się w postaci ostrej, są chorobami stanowiącymi potencjalne zagrożenie życia. Pojawienie się objawów dotyczących układu oddechowego, takich jak kaszel i duszność, może stanowić powód odstawienia produktu leczniczego i wdrożenia odpowiedniego postępowania diagnostycznego.

Neuropatia obwodowa

Odnotowano przypadki wystąpienia neuropatii obwodowej u pacjentów przyjmujących produkt Leflunomid Teva. U większości pacjentów objawy ustąpiły po zaprzestaniu podawania produktu Leflunomid Teva. 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 produkt Leflunomid Teva rozwija się neuropatia obwodowa, należy rozważyć odstawienie produktu Leflunomid Teva i przeprowadzenie procedury wymywania produktu (patrz punkt 4.4).

Ciepłota 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 aktywowanego 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.

Laktoza

Leflunomide Teva zawiera laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy, nie należy stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko 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, patrz punkt 4.4). Dlatego dokładniejsze monitorowanie parametrów enzymów wątrobowych i hematologicznych zaleca się w początkowym okresie po zmianie.

W niewielkim ($n = 30$) badaniu, w którym podawano jednocześnie leflunomid (10 do 20 mg na dobę) z metotreksatem (10 do 25 mg na tydzień) obserwowano od 2 do 3-krotnie zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych u 5 na 30 chorych. Wszystkie aktywności rozwiązano, w dwóch przypadkach poprzez kontynuację terapii z udziałem obu leków, a w trzech - leflunomid odstawiono. Więcej niż 3-krotny wzrost odnotowano u kolejnych 5 pacjentów. Wszystkie te przypadki również rozwiązano, w dwóch przypadkach terapię kontynuowano przy pomocy obu leków, a w trzech- zaprzestano podawania leflunomidu.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych pomiędzy leflunomidem (10 do 20 mg na dobę) i metotreksatem (10 do 25 mg na tydzień).

Zaleca się, aby pacjentom otrzymującym leflunomid nie podawano cholestyraminy lub aktywowanego węgla w proszku, ponieważ prowadzi to do szybkiego i znacznego zmniejszenia stężenia A771726 (czynny metabolit leflunomidu, patrz także punkt 5) w osoczu. Uważa się, iż mechanizm polega na przerwaniu krążenia jelitowo-wątrobowego i (lub) przewodu pokarmowego dializy A771726.

Pacjentowi leczonemu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i (lub) kortykosteroidami można dołączyć do terapii leflunomid nie przerywając dotychczasowego leczenia.

Enzymy biorące udział w metabolizmie leflunomidu i jego metabolitów nie są dokładnie znane. W badaniach *in vivo* wykazano brak interakcji z cymetydyną (niespecyficzny inhibitor cytochromu P-450). 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.

W badaniach *in vitro* wykazano, że A771726 hamuje aktywność cytochromu P-450 2C9 (CYP2C9). W badaniach klinicznych nie obserwowano żadnych niepokojących objawów podczas jednoczesnego stosowania leflunomidu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi metabolizowanymi przez CYP2C9. Zaleca się ostrożność, gdy leflunomid stosuje się równocześnie z innymi niż niesteroidowe leki przeciwzapalne, lekami metabolizowanymi przez CYP2C9 takimi jak fenytoina, warfaryna, fenpropakumon i tolbutamid.

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.

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 Teva należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania leflunomidu.

4.6 Wpływ na płodność ciążę i laktację

Ciąża

Przypuszcza się, że czynny metabolit leflunomidu A771726 może wywoływać ciężkie wady wrodzone. Leflunomide Teva jest przeciwwskazany 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 *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 wymywania, 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 leflunomidu 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 nie narażenie 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 wytwórcą produktu 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 wydalanie produktu leczniczego z organizmu zaleca się przeprowadzenie dwóch 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 niż 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 około 2 letni okres oczekiwania, podczas którego musi być stosowana skuteczna antykoncepcja jest zbyt długi, zaleca się przeprowadzenie procedury wymywania.

Zarówno cholestyramina jak i sproszkowany węgiel aktywowany mogą wpływać na wchłanianie estrogenów oraz progestagenów, stąd stosowanie skutecznej hormonalnej antykoncepcji doustnej nie może być zagwarantowane w trakcie procedury wymywania z cholestyraminy i węgla aktywowanego w proszku. 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.

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 (aminotransferazy - 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 antyproliferatywnym), 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)
Niezbyt często: hipokaliemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia
Rzadko: zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH)
Częstość nieznana: hipourykemia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt 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

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:	biegunka, nudności, wymioty, jadłowstręt, choroby błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej), bóle brzucha
Niezbyt często:	zaburzenia smaku
Bardzo rzadko:	zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często:	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy, zwłaszcza LAT, 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 grudkowo-plamkowa), świąd, suchość skóry
Niezbyt często:	pokrzywka
Bardzo rzadko:	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Częstość nieznana:	postać skórna toczenia rumieniowatego, łuszczyca krostkowa lub nasilenie uszczycy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często:	zapalenie pochewek ścięgien
Niezbyt 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 nieznacznie), osłabienie
---------	--

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 podawana 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 (wymiwania) 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 immunospresyjne, kod ATC: L04AA13.

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 czterech kontrolowanych badaniach klinicznych (1 fazy II i 3 fazy III). Randomizowane badanie fazy II - YU203, obejmujące 402 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, w którym placebo otrzymywało 102 pacjentów, leflunomid w dawce 5 mg/dobę – 95 pacjentów, leflunomid w dawce 10 mg/dobę – 101 pacjentów, 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 aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 501 pacjentów lub 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 na dobę, 50,5 % po 10 mg leflunomidu na dobę 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 % i 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 nasycająca i podtrzymująca leflunomidu 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.

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 ^{14}C -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 ^{14}C wskazują, że co najmniej 82 do 95 % dawki produktu leczniczego ulega wchłanianiu. Czas, w którym osiągane 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 osiągane 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 $\mu\text{g/ml}$. 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.

Biotransformacja

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

Wydalanie 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 wydalone 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 w dawce jednorazowej 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 lefludomidu 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

Dane farmakokinetyczne dotyczące osób w podeszłym wieku (>65 lat) są ograniczone, ale zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi 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 Heinza i (lub) Howell-Jolly'ego. Inne działania na serce, wątrobę, rogówkę 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

Powidon

Krospowidon typu A

Skrobia kukurydziana, przeżelowana

Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna

Laktoza bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Tytanu dwutlenek (E171)

Hypromeloza (E464)

Makrogol 400

Żółty tlenek żelaza (E172)

Polisorbat (E433)

Lak aluminiowy żółcieni chinolinowej (E104)

Lak aluminiowy indygokarminy (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

Butelki HDPE: 2 lata.

Blistry: 18 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelki HDPE: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Blistry: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

HDPE butelka na tabletki z polipropylenową zakrętką. Opakowanie zawierające 30 lub 100 tabletek powlekanych.

OPA/Aluminium/PVC – blistry aluminiowe zawierające 28, 30 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10

3542 DR Utrecht

Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/675/006-010

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

2011-03-10

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO.**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE POZWOLENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Wielka Brytania

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Francja

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 z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi zapewnić, aby wszelkie zmiany profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego wymagające wprowadzenia zmian do Planu Zarządzania Ryzykiem lub Informacje o produkcie Repso były natychmiast wdrożone.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, przedstawiony w Module 1.8.1 wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, został wdrożony i funkcjonuje przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan zarządzania ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Plan składania okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) produktu Leflunomide Teva powinien być dostosowany do planu corocznego składania PSUR dla produktu referencyjnego Arava.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

- Charakterystyki Produktu Leczniczego
- Karty informacyjnej

Karta informacyjna powinna zawierać następujące kluczowe informacje:

- Występuje ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby i regularne monitorowanie wartości ALAT, w tym wypadku jest bardzo ważne. Informacja zawarta w ulotce dla lekarza powinna zapewnić informacje dotyczące zmniejszenia dawki, zaprzestania dawkowania i procedury wymywania.
- Zidentyfikowane ryzyko synergistycznego działania hepato- i (lub) hematotoksycznego związanego z terapią skojarzoną z innym przeciwreumatycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby (np. metotreksatem).
- Występuje ryzyko działania teratogennego dlatego należy unikać zajścia w ciążę dopóki stężenie leflunomidu w osoczu nie osiągnie odpowiedniego stężenia. Lekarze i pacjenci powinni być świadomi, że jest dostępna doraźna usługa doradcza zapewniająca informacje na temat laboratoryjnych badań stężenia leflunomidu w osoczu.
- Ryzyko infekcji, włączając w to infekcje oportunistyczne i przeciwwskazania dotyczące pacjentów z obniżoną odpornością.

Potrzeba uświadomienia pacjentów o ważnych zagrożeniach związanych z leczeniem leflunomidem i odpowiednich środkach ostrożności w trakcie stosowania leku.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE/BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Leflunomide Teva 10 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera laktozę (inne informacje, patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tabletki połykać w całości.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

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

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać powyżej 25°C.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/675/003 28 tabletek powlekanych
EU/1/11/675/004 30 tabletek powlekanych
EU/1/11/675/005 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Leflunomide Teva 10 mg tabletki powlekane

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Teva 10 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva Pharma B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE/BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Teva 10 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera laktozę (inne informacje, patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tabletki połykać w całości.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

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

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać powyżej 30°C.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/675/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/11/675/002 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Leflunomide Teva 10 mg tabletki powlekane

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Teva 10 mg tabletki
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletką zawiera 10 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę (inne informacje, patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek
100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

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

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać powyżej 30°C.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva Pharma B.V.

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/675/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/11/675/002 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIA ZEWNĘTRZNE/BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Teva 20 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera laktozę (inne informacje, patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tabletki połykać w całości.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

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

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać powyżej 25°C.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/675/008 28 tabletek powlekanych
EU/1/11/675/009 30 tabletek powlekanych
EU/1/11/675/010 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Leflunomide Teva 20 mg tabletki powlekane

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Teva 20 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva Pharma B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE/BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Teva 20 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletką powlekana zawiera 20 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera laktozę (inne informacje, patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tabletki połykać w całości.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

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

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać powyżej 30°C.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/675/006 30 tabletek powlekanych
EU/1/11/675/007 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Leflunomide Teva 20 mg tabletki powlekane

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Teva 10 mg tabletki
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletką zawiera 20 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę (inne informacje, patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek
100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

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

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać powyżej 30°C.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva Pharma B.V.

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/675/006 30 tabletek powlekanych
EU/1/11/675/007 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Leflunomide Teva 10 mg tabletki powlekane

leflunomid

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

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

Lek Leflunomide Teva zawiera należy do grupy leków przeciwreumatycznych. Zawiera substancję czynną leflunomid.

Lek Leflunomide Teva 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).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Leflunomide Teva

Kiedy nie stosować leku Leflunomide Teva

- 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) lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- w przypadku **zaburzenia czynności wątroby**.
- 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 przypadku **umiarkowanej do ciężkiej niewydolności nerek**.
- w przypadku **znacznego obniżenia stężenia białka we krwi** (hipoproteinemia).
- **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 Teva należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki

- Jeśli pacjent ma **małą liczbę czerwonych lub białych krwinek** (niedokrwistość lub leukopenia), **małą liczbę płytek krwi**, co może sprzyjać występowaniu krwawień lub zasinień (trombocytopenia), **niską czynność szpiku kostnego** lub jeśli istnieje ryzyko występowania zaburzeń prawidłowego funkcjonowania szpiku kostnego lekarz może zalecić zażywanie dodatkowych leków, aby przyspieszyć wydalanie leku Leflunomide Teva z organizmu.
- W przypadku wystąpienia **obrzęku dziąseł, wrzodów, ruszających się zębów** (choroba zakaźna jamy ustnej znana jako wrzodziejące zapalenie jamy ustnej), należy skontaktować się z lekarzem, który może zalecić odstawienie leku Leflunomide Teva.
- W przypadku **zmiany leku na inny** stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub jeśli pacjent przyjmował niedawno leki, które mogły być szkodliwe dla wątroby lub krwi, lekarz może zalecić stosowanie pewnych leków, aby przyspieszyć usuwanie Leflunomide Teva z ciała lub ściśle monitorowanie podczas przyjmowania początkowych dawek leku Leflunomide Teva.
- Jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na **gruźlicę** lub **śródmiażdżową chorobę płuc** (choroba płuc).
- jeśli pacjent jest **mężczyzną**, który planuje ojcostwo. Nie można wykluczyć, że Leflunomide Teva przenika do nasienia i może wpływać na płód, pacjenci przyjmujący lek Leflunomide Teva powinni stosować skuteczną antykoncepcję. Mężczyzna planujący ojcostwo powinien skontaktować się z lekarzem, który może doradzić przerwanie stosowania tabletek Leflunomide Teva i zalecić leki przyspieszające wydalanie leku Leflunomide Teva z organizmu. Skuteczne wydalanie leku Leflunomide Teva musi być potwierdzone odpowiednimi badaniami krwi, a decyzję o ojcostwie można podjąć nie wcześniej niż po 3 miesiącach od tego momentu.

Leflunomide Teva może powodować zaburzenia obrazu krwinek, czynności wątroby i płuc lub wystąpią problemy z nerwami rąk lub nóg. Może także wywołać poważne reakcje alergiczne lub zwiększyć ryzyko wystąpienia poważnego zakażenia. Więcej informacji na ten temat patrz punkt 4 (Możliwe działania niepożądane).

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Leflunomide Teva, a także podczas jego stosowania, lekarz prowadzący powinien zlecić w regularnych odstępach czasu **badanie krwi** w celu kontrolowania obrazu krwinek oraz czynności wątroby. Lekarz może zalecić również regularne kontrolowanie ciśnienia krwi, ponieważ lek Leflunomide Teva może powodować jego podwyższenie.

Dzieci i młodzież

Leku Leflunomide Teva nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

Inne leki i Leflunomid Teva

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Jest to szczególnie istotne, gdy zażywane są:

- **inne leki stosowane w reumatoidalnym zapaleniu stawów**, takie jak metotreksat i azatiopryna (leki immunosupresyjne), chlorochina i hydroksychlorochina (leki przeciwmalaryczne), preparaty złota stosowane domięśniowo lub doustnie, D-penicylamina, ponieważ może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nie zaleca się przyjmowania któregośkolwiek z wymienionych leków jednocześnie z lekiem Leflunomide Teva.
- **cholestyramina** (stosowana w leczeniu podwyższonego stężenia lipidów w surowicy krwi i leczeniu świądu związanego z żółtaczką) lub węgiel aktywowany, wymienione leki mogą zmniejszać wiązania leku Leflunomide Teva z białkami i przez to zmniejszać jego działanie.
- inne leki, które są rozkładane przez enzym CYP2C9 np. **fenytoina** (stosowana w leczeniu padaczki), **warfaryna** i **fenpropakumon** (leki rozrzedzające krew) i **tolbutamid** (stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2). Należy zapytać lekarza, czy którykolwiek z przyjmowanych leków jest rozkładany przez CYP2C9.

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

Szczepienia

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

Stosowanie leku Leflunomide Teva z jedzeniem, pić i alkoholem

Podczas leczenia lekiem Leflunomide Teva zalecane jest powstrzymanie się od spożywania napojów alkoholowych, które mogą prowadzić do uszkodzenia wątroby. Picie alkoholu w czasie terapii lekiem Leflunomide Teva może nasilać ewentualne uszkodzenie wątroby.

Ciąża i karmienie piersią

Nie stosować leku Leflunomide Teva **w ciąży** lub gdy **istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży**. Jeśli podczas stosowania leku Leflunomide Teva kobieta jest w ciąży lub planuje zajście w ciążę, wzrasta ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych u dziecka.

U kobiet w wieku rozrodczym **nie wolno stosować** leku Leflunomide Teva, jeśli **nie stosują skutecznej antykoncepcji przez przynajmniej 2 lata od zakończenia leczenia**. Czas tych 2 lat można jednak skrócić do kilku tygodni, przyjmując leki przyspieszające wydalanie leku Leflunomide Teva z organizmu.

W przypadku **podejrzenia zajścia w ciążę** podczas leczenia lekiem Leflunomide Teva należy **natychmiast** skontaktować się z lekarzem i przeprowadzić test ciążowy. Jeśli pacjentka jest w ciąży, musi przedyskutować z lekarzem problem zagrożenia dla ciąży. Lekarz może zalecić zastosowanie leków, które szybko i skutecznie wydalą lek Leflunomide Teva z organizmu. To może zmniejszyć ryzyko dla dziecka.

Jeśli pacjentka **planuje zajście w ciążę po zakończeniu leczenia** lekiem Leflunomide Teva należy upewnić się, czy eliminacja leku była wystarczająco skuteczna. Należy przeprowadzić odpowiednie badania krwi. Po uzyskaniu prawidłowego wyniku badania krwi i po 6 tygodniowym okresie karencji można planować ciążę.

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

Leflunomide przenika do mleka matki. Dlatego **nie należy karmić piersią** podczas leczenia lekiem Leflunomide Teva.

Przed przyjęciem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leflunomide Teva może powodować zawroty głowy. Mogą one upośledzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji. **Pacjentowi nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli występują u niego takie objawy.**

Leflunomide Teva zawiera **laktozę**. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak stosować lek Leflunomide Teva

Lek Leflunomide Teva należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz rozpoczynający i monitorujący leczenie Leflunomide Teva powinien mieć doświadczenie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Zazwyczaj stosowana nasycająca dawka to 100 mg raz na dobę podawana przez pierwsze trzy doby. Od czwartej doby dawkowanie jest następujące: 10 mg lub 20 mg raz na dobę, w zależności od ciężkości choroby.

Tabletki Leflunomide Teva należy **polykać w całości**, popijając dużą ilością **wody**. Tabletki Leflunomide Teva można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

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

Lek Leflunomide Teva przeznaczony jest do długotrwałego podawania.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Leflunomide Teva

W przypadku połknięcia większej niż zalecana dawki leku Leflunomide Teva lub możliwości połknięcia tabletki przez dziecko należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub z najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym. Należy zabrać ze sobą tę ulotkę oraz opakowanie z lekiem, by pokazać je w szpitalu lub lekarzowi, aby było wiadomo co zażyto.

Pominięcie zastosowania leku Leflunomide Teva

W przypadku pominięcia jednej dawki leku należy przyjąć ją zaraz po uświadomieniu sobie tego faktu. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem 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.

Powiadom **niezwłocznie** lekarza i przerwij stosowanie leku Leflunomide Teva, 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**, co może być początkiem poważnych objawów chorobowych (np. zespół Stevens-Johnson, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy).

Powiadom **niezwłocznie** lekarza 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), ponieważ mogą być sygnałem poważnego stanu jak np. zaburzeń czynności wątroby, które mogą prowadzić do zgonu.
- wystąpią objawy **infekcji** takie jak **gorączka**, **ból gardła** lub **kaszel**, ponieważ lek ten może zwiększać ryzyko pojawienia się poważnych infekcji, które mogą zagrażać życiu.
- wystąpi **kaszel** lub **problemy z oddychaniem** mogące spowodować zapalenie płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc).
- 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):

- Łagodny wzrost ciśnienia tętniczego.

- Zmniejszenie liczby białych krwinek, co zwiększa prawdopodobieństwo zakażenia (leukopenia).
- Wrażenia czuciowe takie jak pieczenie, klucie, swędzenie lub mrowienie (parestezje).
- Bóle głowy.
- Zawroty głowy.
- Biegunka.
- Nudności.
- Wymioty.
- Owrzodzenie lub zapalenie jamy ustnej.
- Bóle brzucha.
- Zwiększenie wypadania włosów.
- Wyprysk.
- Wysypka.
- Świąd.
- Suchość skóry.
- Ból, obrzęk, tkliwość najczęściej w dłoni lub nadgarstka.
- Zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi (kinaza kreatynowa).
- Utrata łaknienia.
- Zmniejszenie masy ciała (zwykle nieznaczne).
- Brak lub utrata siły (osłabienie).
- Łagodne reakcje alergiczne.
- Wzrost niektórych parametrów czynności wątroby.
- Problemy z nerwami ramion lub nóg (neuropatia obwodowa).

Niezbyt często (mogą dotyczyć 1 do 100 pacjentów):

- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), co może powodować błądliwość skóry, osłabienie i duszności.
- Łagodne zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawień lub siniaków.
- Zaburzenia smaku.
- Pokrzywka (wysypka pokrzywkowa),
- Zerwanie ścięgna.
- Małe stężenie potasu we krwi, co może spowodować osłabienie mięśni, skurcze lub zaburzenia rytmu serca.
- Zwiększenie stężenia tłuszczów we krwi (cholesterol i trójglicerydy).
- Zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi.
- Niepokój.

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 pacjentów):

- Znaczny wzrost ciśnienia tętniczego.
- Znaczne zmniejszenie płytek krwi, co może powodować osłabienie, sinienie lub zwiększać prawdopodobieństwo zakażenia.
- Znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek, co może zwiększać prawdopodobieństwo zakażenia (leukopenia).
- Choroby krwi.
- Zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc), które może być śmiertelne.
- Wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej (enzymu we krwi).
- Ciężkie zakażenia (w tym posocznica), które mogą być śmiertelne.
- Zaburzenia czynności wątroby (zapalenie wątroby).
- Zażółcenie skóry i białek oczu spowodowane przez zaburzenia czynności wątroby lub krwi (żółtaczka).

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

- Zakażenie charakteryzuje się wysoką gorączką, ból gardła, zmiany skórne i ekstremalne zmniejszenie ilości białych krwinek (agranulocytoza).
- Zaburzenia układu nerwowego, które może powodować osłabienie, mrowienie lub drętwienie.
- Zapalenie trzustki, które powoduje silny ból w okolicy brzucha i pleców.

- Ciężkie czasem zagrażające życiu reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy).
- Ciężka reakcja alergiczna.
- Zapalenie drobnych naczyń (*vasculitis*, w tym zapalenie naczyń z martwicą skóry).
- Ciężkie uszkodzenie wątroby (np. niewydolność wątroby, martwica wątroby), które może być śmiertelne.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Niewydolność nerek.
- Nieprawidłowe zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi.
- Niepłodność u mężczyzn.
- Postać skórna tocznia rumieniowatego (charakteryzująca się wysypką/rumieniem na obszarach skóry, które są ekspozowane na światło)
- Łuszczyca (nowo zdiagnozowana lub nasilenie objawów).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. Jak przechowywać Leflunomide Teva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i blistrze po wyrażeniu „Termin ważności (EXP):”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Tabletki pakowane w butelki: Nie przechowywać powyżej 30°C.

Tabletki pakowane w blistry: Nie przechowywać powyżej 25°C.

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

6. Inne informacje

Co zawiera lek Leflunomide Teva

- Substancją czynną jest leflunomid.
 - 1 tabletka Leflunomide Teva 10 mg tabletki powlekane zawiera 10 mg leflunomidu.
- Ponadto lek zawiera:
 - W skład rdzenia tabletki wchodzi: laktoza jednowodna, powidon, krospowidon (typ A), skrobia kukurydziana, preżelowana, talk, krzemionka koloidalna bezwodna, laktoza bezwodna i stearynian magnezu.
 - Otoczka tabletki: tytanu dwutlenek (E171), polidekstroza, hypromeloza, trietylu cytrynian i makrogol 8000.

Jak wygląda lek Leflunomide Teva i co zawiera opakowanie

Leflunomide Teva 10 mg tabletki powlekane są barwy białej, okrągłe, z wytłoczonym „10” na jednej stronie i „L” na drugiej.

Leflunomide Teva pakowany w butelki jest dostępny w opakowaniach zawierających 30 i 100 tabletek powlekanych.

Leflunomide Teva pakowany w blistry jest dostępny w opakowaniach zawierających 28, 30 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10

3542 DR Utrecht

Holandia

Wytwórcy:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

Debrecen H-4042

Węgry

TEVA UK Ltd

Brampton Road

Hampden Park

Eastbourne, East Sussex

BN22 9AG UK

Wielka Brytania

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holandia

TEVA Santé

Rue Bellocier

89107 Sens

Francja

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"

Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД

Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.

Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Magyarország Zrt

Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S

Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Drugsales Ltd.

Tel: +356 21 419070

Deutschland

Teva GmbH

Tel: (49) 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 00 7

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

Data ostatniej aktualizacji ulotki**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Leflunomide Teva 20 mg tabletki powlekane leflunomid

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarke w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

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

Lek Leflunomide Teva należy do grupy leków przeciwreumatycznych. Zawiera substancję czynną leflunomid.

Lek Leflunomide Teva 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).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Leflunomide Teva

Kiedy nie stosować leku Leflunomide Teva

- 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) lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- w przypadku **zaburzenia czynności wątroby**.
- 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 przypadku **umiarkowanej do ciężkiej niewydolności nerek**.
- w przypadku **znacznego obniżenia stężenia białka we krwi** (hipoproteinemia).
- **w ciąży** lub w przypadku podejrzenia, że pacjentka jest w ciąży, lub w **okresie karmienia piersią**.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Repso należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki

- Jeśli pacjent ma **małą liczbę czerwonych lub białych krwinek** (niedokrwistość lub leukopenia), **małą liczbę płytek krwi**, co może sprzyjać występowaniu krwawień lub zasinień (trombocytopenia), **niską czynność szpiku kostnego** lub jeśli istnieje ryzyko występowania zaburzeń prawidłowego funkcjonowania szpiku kostnego lekarz może zalecić zażywanie dodatkowych leków, aby przyspieszyć wydalanie leku Leflunomide Teva z organizmu.
- W przypadku **wystąpienia obrzęku dziąseł, wrzodów, ruszających się zębów** (choroba zakaźna jamy ustnej znana jako wrzodziejące zapalenie jamy ustnej), należy skontaktować się z lekarzem, który może zalecić odstawienie leku Leflunomide Teva.
- W przypadku **zmiany leku na inny** stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub jeśli pacjent przyjmował niedawno leki, które mogły być szkodliwe dla wątroby lub krwi, lekarz może zalecić stosowanie pewnych leków, aby przyspieszyć usuwanie Leflunomide Teva z ciała lub ściśle monitorowanie podczas przyjmowania początkowych dawek leku Leflunomide Teva.
- Jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na **gruźlicę** lub **śródmiąższową chorobę płuc** (choroba płuc).
- jeśli pacjent jest **mężczyzną, który** planuje ojcostwo. Nie można wykluczyć, że Leflunomide Teva przenika do nasienia i może wpływać na płód, pacjenci przyjmujący lek Leflunomide Teva powinni stosować skuteczną antykoncepcję. Mężczyzna planujący ojcostwo powinien skontaktować się z lekarzem, który może doradzić przerwanie stosowania tabletek Leflunomide Teva i zalecić leki przyspieszające wydalanie leku Leflunomide Teva z organizmu. Skuteczne wydalanie leku Leflunomide Teva musi być potwierdzone odpowiednimi badaniami krwi, a decyzję o ojcostwie można podjąć nie wcześniej niż po 3 miesiącach od tego momentu.

Leflunomide Teva może powodować zaburzenia obrazu krwinek, czynności wątroby i płuc lub wystąpią problemy z nerwami rąk lub nóg. Może także wywołać poważne reakcje alergiczne lub zwiększyć ryzyko wystąpienia poważnego zakażenia. Więcej informacji na ten temat patrz punkt 4 (Możliwe działania niepożądane).

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Leflunomide Teva, a także podczas jego stosowania, lekarz prowadzący powinien zlecić w regularnych odstępach czasu **badanie krwi** w celu kontrolowania obrazu krwinek oraz czynności wątroby. Lekarz może zalecić również regularne kontrolowanie ciśnienia krwi, ponieważ lek Leflunomide Teva może powodować jego podwyższenie.

Dzieci i młodzież

Leku Leflunomide Teva nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

Inne leki i Leflunomid Teva

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Jest to szczególnie istotne, gdy zażywane są:

- **inne leki stosowane w reumatoidalnym zapaleniu stawów**, takie jak metotreksat i azatiopryna (leki immunosupresyjne), chlorochina i hydroksychlorochina (leki przeciwmalaryczne), preparaty złota stosowane domięśniowo lub doustnie, D-penicylamina, ponieważ może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nie zaleca się przyjmowania któregośkolwiek z wymienionych leków jednocześnie z lekiem Leflunomide Teva.
- **cholestyramina** (stosowana w leczeniu podwyższonego stężenia lipidów w surowicy krwi i leczeniu świądu związanego z żółtaczką) lub węgiel aktywowany, wymienione leki mogą zmniejszać wiązania leku Leflunomide Teva z białkami i przez to zmniejszać jego działanie.
- Inne leki, które są rozkładane przez enzym CYP2C9 np. **fenytoina** (stosowana w leczeniu padaczki), **warfaryna** i **fenpropakumon** (leki rozrzedzające krew) i **tolbutamid** (stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2). Należy zapytać lekarza, czy którykolwiek z przyjmowanych leków jest rozkładany przez CYP2C9.

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

Szczepienia

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

Stosowanie leku Leflunomide Teva z jedzeniem, piciem i alkoholem

Podczas leczenia lekiem Leflunomide Teva zalecane jest powstrzymanie się od spożywania napojów alkoholowych, które mogą prowadzić do uszkodzenia wątroby. Picie alkoholu w czasie terapii lekiem Leflunomide Teva może nasilać ewentualne uszkodzenie wątroby.

Ciąża i karmienie piersią

Nie stosować leku Leflunomide Teva **w ciąży** lub gdy **istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży**. Jeśli podczas stosowania leku Leflunomide Teva kobieta jest w ciąży lub planuje zajście w ciążę, wzrasta ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych u dziecka.

U kobiet w wieku rozrodczym **nie wolno stosować** leku Leflunomide Teva, jeśli **nie stosują skutecznej antykoncepcji przez przynajmniej 2 lata od zakończenia leczenia**. Czas tych 2 lat można jednak skrócić do kilku tygodni, przyjmując leki przyspieszające wydalanie leku Leflunomide Teva z organizmu.

W przypadku **podejrzenia zajścia w ciążę** podczas leczenia lekiem Leflunomide Teva należy **natychmiast** skontaktować się z lekarzem i przeprowadzić test ciążowy. Jeśli pacjentka jest w ciąży, musi przedyskutować z lekarzem problem zagrożenia dla ciąży. Lekarz może zalecić zastosowanie leków, które szybko i skutecznie wydalą lek Leflunomide Teva z organizmu. To może zmniejszyć ryzyko dla dziecka.

Jeśli pacjentka **planuje zajście w ciążę po zakończeniu leczenia** lekiem Leflunomide Teva, należy upewnić się, czy eliminacja leku była wystarczająco skuteczna. Należy przeprowadzić odpowiednie badania krwi. Po uzyskaniu prawidłowego wyniku badania krwi i po 6 tygodniowym okresie karencji można planować ciążę.

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

Leflunomide przenika do mleka matki. Dlatego **nie należy karmić piersią** podczas leczenia lekiem Leflunomide Teva.

Przed przyjęciem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leflunomide Teva może powodować zawroty głowy. Mogą one upośledzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji. **Pacjentowi nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli występują u niego takie objawy.**

Leflunomide Teva zawiera **laktozę**. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak stosować lek leflunomide teva

Lek Leflunomide Teva należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz rozpoczynający i monitorujący leczenie Leflunomide Teva powinien mieć doświadczenie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Zazwyczaj stosowana początkowa dawka to 100 mg raz na dobę podawana przez pierwsze trzy doby. Od czwartej doby skuteczne są dawki 10 mg lub 20 mg raz na dobę, w zależności od ciężkości choroby.

Tabletki Leflunomide Teva należy **polykać w całości**, popijając dużą ilością **wody**. Tabletki Leflunomide Teva można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

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

Lek Leflunomide Teva przeznaczony jest do długotrwałego podawania.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Leflunomide Teva

W przypadku połknięcia większej niż zalecana dawki leku Leflunomide Teva lub możliwości połknięcia tabletki przez dziecko należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub z najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym. Należy zabrać ze sobą tę ulotkę oraz opakowanie z lekiem, by pokazać je w szpitalu lub lekarzowi, aby było wiadomo co zażyto.

Pominięcie zastosowania leku Leflunomide Teva

W przypadku pominięcia jednej dawki leku należy przyjąć ją zaraz po uświadomieniu sobie tego faktu. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem 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.

Powiadom **niezwłocznie** lekarza i przerwij stosowanie leku Leflunomide Teva, 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**, co może być początkiem poważnych objawów chorobowych (np. zespół Stevens-Johnson, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy).

Powiadom **niezwłocznie** lekarza 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), ponieważ mogą być sygnałem poważnego stanu jak np. zaburzeń czynności wątroby, które mogą prowadzić do zgonu,
- wystąpią objawy **infekcji** takie jak **gorączka**, **ból gardła** lub **kaszel**, ponieważ lek ten może zwiększać ryzyko pojawienia się poważnych infekcji, które mogą zagrażać życiu,
- wystąpi **kaszel** lub **problemy z oddychaniem** mogące spowodować zapalenie płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc).
- 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):

- Łagodny wzrost ciśnienia tętniczego.

- Zmniejszenie liczby białych krwinek, co zwiększa prawdopodobieństwo zakażenia (leukopenia).
- Wrażenia czuciowe takie jak pieczenie, klucie, swędzenie lub mrowienie (parestezje).
- Bóle głowy.
- Zawroty głowy.
- Biegunka.
- Nudności.
- Wymioty.
- Owrzodzenie lub zapalenie jamy ustnej.
- Bóle brzucha.
- Zwiększenie wypadania włosów.
- Wyprysk.
- Wysypka.
- Świąd.
- Suchość skóry.
- Ból, obrzęk, tkliwość najczęściej w dłoni lub nadgarstka.
- Zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi (kinaza kreatynowa).
- Utrata łaknienia.
- Zmniejszenie masy ciała (zwykle nieznaczne).
- Brak lub utrata siły (osłabienie).
- Łagodne reakcje alergiczne.
- Wzrost niektórych parametrów czynności wątroby.
- Problemy z nerwami ramion lub nóg (neuropatia obwodowa).

Niezbyt często (mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów):

- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), co może powodować błądliwość skóry, osłabienie i duszności.
- Łagodne zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawień lub siniaków,
- Zaburzenia smaku.
- Pokrzywka (wysypka pokrzywkowa).
- Zarwanie ścięgna.
- Małe stężenie potasu we krwi, co może spowodować osłabienie mięśni, skurcze lub zaburzenia rytmu serca.
- Zwiększenie stężenia tłuszczów we krwi (cholesterol i trójglicerydy).
- Zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi.
- Niepokój.

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 pacjentów):

- Znaczny wzrost ciśnienia tętniczego.
- Znaczne zmniejszenie płytek krwi, co może powodować osłabienie, sinienie lub zwiększać prawdopodobieństwo zakażenia.
- poważne zmniejszenie liczby białych krwinek, co może zwiększać prawdopodobieństwo zakażenia (leukopenia).
- choroby krwi.
- zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc), które może być śmiertelne.
- Wzrost dehydrogenazy mleczanowej (enzymu we krwi).
- Ciężkie zakażenia (w tym posocznica), które mogą być śmiertelne.
- Zaburzenia czynności wątroby (zapalenie wątroby).
- Zażółcenie skóry i białek oczu spowodowane przez zaburzenia czynności wątroby lub krwi (żółtaczka).

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10000 pacjentów):

- Zakażenie charakteryzuje się wysoką gorączką, ból gardła, zmiany skórne i ekstremalne zmniejszenie ilości białych krwinek (agranulocytoza).
- Zaburzenia układu nerwowego, które może powodować osłabienie, mrowienie lub drętwienie,
- Zapalenie trzustki, które powoduje silny ból w okolicy brzucha i pleców.

- Ciężkie czasem zagrażające życiu reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwiczka oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy).
- Ciężka reakcja alergiczna.
- Zapalenie drobnych naczyń (*vasculitis*, w tym zapalenie naczyń z martwicą skóry).
- Ciężkie uszkodzenie wątroby (np. niewydolność wątroby, martwicy wątroby), które mogą być śmiertelne.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Niewydolność nerek.
- Nieprawidłowe zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi.
- Niepłodność u mężczyzn.
- Postać skórna tocznia rumieniowatego (charakteryzująca się wysypką/rumieniem na obszarach skóry, które są ekspozowane na światło)
- Łuszczyca (nowo zdiagnozowana lub nasilenie objawów).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. Jak przechowywać leflunomide teva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i blistrze po wyrażeniu „Termin ważności (EXP):”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Tabletki pakowane w butelki: Nie przechowywać powyżej 30°C.

Tabletki pakowane w blistry: Nie przechowywać powyżej 25°C.

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

6. Inne informacje

Co zawiera lek Leflunomide Teva

- Substancją czynną jest leflunomid.
 - 1 tabletka Leflunomide Teva 20 mg tabletki powlekane zawiera 20 mg leflunomidu.
- Ponadto lek zawiera:
 - W skład rdzenia tabletki wchodzi: laktoza jednowodna, powidon, krospowidon (typ A), skrobia kukurydziana, preżelowana, talk, krzemionka koloidalna, bezwodna, laktoza bezwodna i stearynian magnezu.
 - Otoczka tabletki: tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza, makrogol 400, żółty tlenek żelaza, polisorbat, lak aluminiowy żółcieni chnolinowej i lak aluminiowy indygotkarminy.

Jak wygląda lek Leflunomide Teva i co zawiera opakowanie

Leflunomide Teva 20 mg tabletki powlekane są barwy ciemno beżowej, w kształcie trójkąta, z wytłoczonym „20” na jednej stronie i „L” na drugiej.

Leflunomide Teva pakowany w butelki jest dostępny w opakowaniach zawierających 30 i 100 tabletek powlekanych.

Leflunomide Teva pakowany w blistry jest dostępny w opakowaniach zawierających 28, 30 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10

3542 DR Utrecht

Holandia

Wytwórcy:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

Debrecen H-4042

Węgry

TEVA UK Ltd

Brampton Road

Hampden Park

Eastbourne, East Sussex

BN22 9AG UK

Wielka Brytania

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holandia

TEVA Santé

Rue Bellocier

89107 Sens

Francja

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"

Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД

Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.

Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Magyarország Zrt

Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S

Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Drugsales Ltd.

Tel: +356 21 419070

Deutschland

Teva GmbH

Tel: (49) 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 611 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 00 7

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628 500

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.