ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Zentiva, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 10 mg leflunomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 78 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki powlekane barwy białej lub białawej, okrągłe, na jednej stronie napis ZBN.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leflunomid wskazany jest w leczeniu u dorosłych pacjentów z:
- aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów jako produkt leczniczy należący do grupy leków przeciwreumatycznych, modyfikujących przebieg choroby (DMARD – ang Disease-Modifying Antirheumatic Drug),
- aktywną postacią artropatii łuszczycowej.

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

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

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

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

Należy kontrolować aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub transferazy glutaminowo-pirogronowej surowicy (SGPT) oraz morfologię krwi, w tym obraz białych krwinek i liczbę płytek, równocześnie i z jednakową częstością:
- przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem
- co dwa tygodnie przez pierwszych sześć miesięcy terapii
- a następnie co 8 tygodni (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

- W reumatoidalnym zapaleniu stawów: leczenie leflunomidem rozpoczyna się zwykle od dawki początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby. Pominięcie dawki początkowej może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 5.1).
  Zalecana dawka podtrzymująca w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosi 10 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.

- W artropatii łuszczycowej: leczenie leflunomidem rozpoczyna się od podania dawki początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby.
  Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg jeden raz na dobę (patrz punkt 5.1).

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

Nieznaczna niewydolność nerek nie powoduje konieczności dostosowania dawki.

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

Dzieci i młodzież
Produkt leczniczy Leflunomide Zentiva nie jest przeznaczony do leczenia pacjentów poniżej 18 lat, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (MRZS) nie były badane (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego Leflunomide Zentiva są przeznaczone do stosowania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając tabletkę odpowiednią ilością płynu. Przyjmowanie produktu leczniczego Leflunomide Zentiva w trakcie posiłku nie wpływa na jego wchłanianie.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość (szczególnie chorzy, u których wystąpiły w przeszłości: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy) na substancję czynną, na główny aktywny metabolit teriflunomid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby.

- Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności np. AIDS.

- Pacjenci ze znacznym zaburzeniem czynności szpiku lub znaczną anemią, leukopenią, neutropenią czy trombocytopenią - wywołanymi przez inne czynniki niż reumatoidalne zapalenie stawów lub artropatię łuszczycową.

- Pacjenci z ciężkimi zakażeniami (patrz punkt 4.4).

- Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek, ponieważ brak wystarczających danych klinicznych o stosowaniu produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.

- Pacjenci z ciężką hipoproteinemią np. w zespole nerczycowym.

- Kobiety ciężarne lub w wieku rozrodczym 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 biologiczny 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, ze zgonami włącznie, 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 aktywny 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 podwyższone. Ciężka hipoproteinemia lub zaburzenie czynności wątroby stanowi przeciwwskazanie do stosowania produktu leczniczego Leflunomide Zentiva (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 składu morfologicznego krwi, w tym oznaczenia całkowitej liczby i obrazu białych krwinek oraz liczby płytek krwi.

Ryzyko wystąpienia zaburzeń hematologicznych jest większe u pacjentów, u których przed leczeniem występowała niedokrwistość, leukopenia i (lub) trombocytopenia, a także u pacjentów z zaburzeniem

czynności szpiku jak również u zagrożonych ryzykiem zahamowania czynności szpiku. Jeżeli takie zaburzenia wystąpią należy rozważyć możliwość przeprowadzenia procesu wymywania w celu zmniejszenia stężenia A771726 w osoczu.

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

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

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

Zamiana na inny produkt leczniczy

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

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

Reakcje skórne

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

Znane są doniesienia o bardzo rzadko występujących przypadkach zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka oraz wysypki polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) u pacjentów leczonych leflunomidem. Wystąpienie zmian skórnych lub zmian na błonach śluzowych, które budzą obawę przekształcenia w wyżej opisane ciężkie reakcje, wymaga przerwania podawania preparatu Leflunomide Zentiva 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).
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.

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

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

Zakażenia

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

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

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

Reakcje dotyczące układu oddechowego

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas leczenia leflunomidem śródmiąższowych chorób płuc, a także rzadko o przypadkach nadciśnienia płucnego (patrz punkt 4.8). Ryzyko ich wystąpienia może być 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 ze strony 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 leflunomid. U większości pacjentów objawy ustąpiły po zaprzestaniu podawania leflunomidu. Jednakże obserwowano znaczną zmienność w wyniku końcowym tzn. u niektórych pacjentów objawy neuropatii ustąpiły, a u niektórych pacjentów objawy były trwałe. Wiek powyżej 60 lat, jednoczesne przyjmowanie leków neurotoksycznych i cukrzyca mogą zwiększać ryzyko neuropatii obwodowej. Jeśli u pacjenta przyjmującego produkt Leflunomide Zentiva rozwija się neuropatia obwodowa, należy rozważyć odstawienie produktu Leflunomide Zentiva i przeprowadzenie procedury wymywania produktu (patrz punkt 4.4).

Zapalenie okrężnicy

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

Ciśnienie 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 aktywnego 4 razy na dobę.

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

Procedura wymywania

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

Laktoza

Produkt leczniczy Leflunomide Zentiva zawiera laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy, nie powinno się stosować tego leku.

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

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, punkt 4.4). Dlatego też w początkowym okresie po zmianie produktów leczniczych zaleca się ścisłe monitorowanie parametrów enzymów wątrobowych i hematologicznych.

Metotreksat

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

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

Szczepienia

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

Warfaryna i inne przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny

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

Leki z grupy NLPZ/Kortykosteroidy

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

Wpływ innych produktów leczniczych na leflunomid:

Cholestyramina lub węgiel aktywny

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

Inhibitory i induktory CYP450

Badania *in vitro* nad inhibicją w ludzkich mikrosomach wątrobowych sugerują, iż w metabolizmie leflunomidu uczestniczą klasy cytochromu P450 (CYP) 1A2, 2C19 oraz 3A4. Badanie interakcji *in vivo* z użyciem leflunomidu i cymetydyny (niespecyficzny słaby inhibitor cytochromu P-450 (CYP)) wykazało brak istotnego wpływu na ekspozycję na A771726. Podanie pojedynczej dawki leflunomidu osobom otrzymującym wielokrotne dawki ryfampicyny (niespecyficzny aktywator cytochromu P-450) spowodowało zwiększenie stężenia A771726 o blisko 40 %, przy czym AUC nie uległo znaczącej zmianie. Mechanizm tego działania jest niejasny.

Wpływ leflunomidu na inne produkty lecznicze:

Doustne leki antykoncepcyjne

W badaniach z udziałem zdrowych ochotniczek, którym podawano jednocześnie leflunomid i trójfazowy preparat antykoncepcyjny zawierający 30 µg etynyloestradiolu nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności środka antykoncepcyjnego ani zmiany parametrów farmakokinetycznych A771726. Dla A771726 zaobserwowano interakcję farmakokinetyczną z doustnymi lekami antykoncepcyjnymi (patrz poniżej).

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

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

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

Wpływ na substraty transportera anionów organicznych 3 (OAT3 – ang. organic anion transporter 3)
Po powtarzanych dawkach A771726 wystąpił wzrost średniego C_{max} oraz AUC cefakloru (odpowiednio 1,43- oraz 1,54-krotny), co sugeruje, iż A771726 jest inhibitorem OAT3 *in vivo*. Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania z substratami OAT3, takimi jak cefaklor, benzylpenicylina, cyprofloksacyna, indometacyna, ketoprofen, furosemid, cymetydyna, metotreksat, zydowudyna.

Wpływ na substraty BCRP (Breast Cancer Resistance Protein - ang. białko oporności raka piersi) i (lub) substraty polipeptydów B1 i B3 transportujących aniony organiczne (OATP1B1/B3 – ang. organic anion transporting polypeptide B1/B3)
Po powtarzanych dawkach A771726 wystąpił wzrost średniego C_{max} oraz AUC rosuwastatyny (odpowiednio 2,65- oraz 2,51-krotny). Jednakże brak było widocznego wpływu tej zwiększonej ekspozycji na rosuwastatynę w osoczu na aktywność reduktazy HMG-CoA. Jeśli leki są stosowane jednocześnie, dawka rosuwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg raz na dobę. Należy również ostrożnie rozpoczynać jednoczesne podawanie leków w przypadku innych substratów BCRP (np. metotreksatu, topotekanu, sulfasalazyny, daunorubicyny, doksorubicyny) oraz substratów polipeptydów z rodziny OATP, zwłaszcza inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny, metotreksatu, nateglinidu, repaglinidu, ryfampicyny). Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów nadmiernej ekspozycji na produkty lecznicze oraz należy rozważyć zmniejszenie dawki tych produktów leczniczych.

Wpływ na doustny lek antykoncepcyjny (0,03 mg etynylestradiolu oraz 0,15 mg lewonorgestrelu)
Po powtarzanych dawkach A771726 dochodziło do wzrostu średniego C_{max} oraz AUC_{0-24} etynylestradiolu (odpowiednio 1,58- oraz 1,54-krotnego), oraz C_{max} i AUC_{0-24} lewonorgestrelu (odpowiednio 1,33- oraz 1,41-krotnego). Podczas gdy nie przewiduje się, aby ta interakcja wpływała negatywnie na skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych, należy zwrócić uwagę na typ leczenia doustnym lekiem antykoncepcyjnym.

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

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Przypuszcza się, że aktywny metabolit leflunomidu A771726 może wywoływać ciężkie wady wrodzone. Produkt Leflunomide Zentiva 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 skrócona „procedura wymywania " poniżej).

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

W małym badaniu prospektywnym u kobiet (n=64), które nieumyślnie zaszły w 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 zajść 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 preparatu lub jego przedstawicielem na danym terenie (patrz punkt 7).

Procedura wymywania

Po zaprzestaniu leczenia leflunomidem:

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

Oprócz postępowania przyspieszającego eliminację produktu leczniczego z organizmu zaleca się przeprowadzenie 2 pomiarów stężenia aktywnego 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 nie więcej 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 2 letni okres oczekiwania, podczas którego musi być stosowana skuteczna antykoncepcja jest zbyt długi, zaleca się przeprowadzenie postępowania przyspieszającego osiągnięcie bezpiecznego stężenia produktu leczniczego w osoczu.

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

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

Płodność

Wyniki badań płodności zwierząt wykazują brak wpływu na męską i żeńską płodność, jednak obserwowano niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze w badaniach toksyczności dawek wielokrotnych (patrz punkt 5.3)

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

W przypadku występowania takich objawów niepożądanych jak zawroty głowy, zaburzeniu może ulec zdolność koncentracji i szybkość reakcji. Chorzy, u których występują takie działania, nie powinni prowadzić samochodu ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

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 śluzówki jamy ustnej (np. aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej), ból brzucha, wypadanie włosów, wyprysk, wysypka (włączając wysypkę grudkowo - plamkową), świąd, suchość skóry, zapalenie pochewki ścięgna, wzrost kinazy kreatynowej (CK), anoreksja, spadek masy ciała (zazwyczaj nieznaczny), osłabienie, łagodne reakcje alergiczne i wzrost parametrów wątrobowych (aminotransferaz - głównie AlAT, rzadziej gamma-GT, fosfatazy zasadowej, bilirubiny).

Klasyfikacja spodziewanej częstości występowania:

Bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10000), nieznana (częstość 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 środki lecznicze o właściwościach immunosupresyjnych leflunomid może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (patrz także punkt 4.4). Może się zwiększać zapadalność na różne infekcje (szczególnie nieżyt nosa, zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)
Ryzyko wystąpienia nowotworu łagodnego, szczególnie zaburzenia limfoproliferatywnego, zwiększa się w wyniku stosowania czynników immunosupresyjnych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często:	leukopenia (leukocyty > 2 G/l)
Niezbyt często:	niedokrwistość, łagodna trombocytopenia (płytki < 100 G/l)
Rzadko:	niedokrwistość aplastyczna (prawdopodobnie spowodowana mechanizmem antyproliferacyjnym), leukopenia (leukocyty < 2 G/l), eozynofilia
Bardzo rzadko:	agranulocytoza

Poprzedzające, równoczesne lub następujące po podawaniu leflunomidu stosowanie preparatów 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/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
Częstość nieznana:	nadciśnienie płucne

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:	zapalenie okrężnicy, w tym mikroskopowe zapalenie okrężnicy, takie jak limfocytowe i kolagenowe zapalenie okrężnicy, biegunka, nudności, wymioty, jadłowstręt, choroby błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe

	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej), bóle brzucha
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 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 tocznia rumieniowatego, łuszczyca krostkowa lub nasilenie łuszczycy, wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), owrzodzenie skóry

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 nieznaczny), osłabienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Istnieją doniesienia o przypadkach przewlekłego przedawkowania u pacjentów przyjmujących leflunomid w dawkach dobowych do pięć razy większych niż zalecana dawka dobowa, 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 aktywnego 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 aktywnego (zawiesina zrobiona z proszku; 50 g co 6 godzin przez 24 godziny) zmniejszyło stężenie aktywnego metabolitu A771726 o 37 % w ciągu 24 godzin i o 48 % w ciągu 48 godzin.
Proces eliminacji (wymywania) można powtórzyć, jeżeli stan kliniczny pacjenta tego wymaga.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AK01

Farmakologia u ludzi

Leflunomid jest preparatem 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. Produkt leczniczy wykazywał szczególną skuteczność, 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 aktywny *in vitro* i prawdopodobnie odpowiedzialny za działanie terapeutyczne.

Mechanizm działania

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów
Skuteczność działania leflunomidu w reumatoidalnym zapaleniu stawów wykazano w 4 kontrolowanych badaniach klinicznych (1 fazy II i 3 fazy III).
Randomizowane badanie fazy II -YU203, obejmujące 402 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów trwało 6 miesięcy. Placebo otrzymywało 102 pacjentów, leflunomid w dawce 5 mg/dobę - 95, leflunomid w dawce 10 mg/dobę – 101, a leflunomid w dawce 25 mg/dobę – 104 pacjentów.
Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniach III fazy otrzymywali przez 3 doby dawkę początkową leflunomidu wynoszącą –100 mg/dobę.
Randomizowane badanie MN301 objęło 358 pacjentów z aktywną 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 chorym 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, metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień, podwyższonej do 15 mg/ tydzień otrzymywało 498 pacjentów. Badanie trwało 12 miesięcy. Dodatkowe podawanie soli kwasu foliowego nie było obowiązujące i objęło 10 % uczestników badania.
Randomizowane badanie US301 z udziałem 482 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów prowadzono przez 12 miesięcy. 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.

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 (reakcji na leczenie) wg. ACR (ang. American College of Rheumatology) w badaniu YU203 wynosił 27,7 % po placebo; 31,9 % po 5 mg leflunomidu, 50,5 % po 10 mg produktu leczniczego oraz 54,5 % po 25 mg leflunomidu na dobę. W badaniach III fazy, wskaźnik odpowiedzi wg ACR dla leflunomidu w dawce 20 mg/ dobę w porównaniu z placebo wynosił odpowiednio 54,6 % 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 przy zastosowaniu dawki podtrzymującej 20 mg, z drugiej strony, wyniki bezpieczeństwa wskazują na większe bezpieczeństwo dawki podtrzymującej 10 mg dziennie.

Dzieci i młodzież
Przeprowadzono jedno wieloośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, nad stosowaniem lefludomidu u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA), w badaniu wzięło udział 94 pacjentów (47 w każdym ramieniu) w wieku od 3 do 17 lat, z czynnym JRA, z zajęciem wielu stawów niezależnie od rodzaju początku choroby, pacjenci nie przyjmowali wcześniej metotreksatu ani leflunomidu. W badaniu dawka początkowa i podtrzymująca zostały ustalone w trzech kategoriach wagowych <20 kg, 20-40 kg i > 40 kg. Po 16 tygodniach leczenia obserwowano statystycznie znaczącą skuteczność terapii metotreksatem. Definicja poprawy (DOI) ≥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 niższą masą ciała powodowały relatywnie mniejszą ekspozycję (patrz punkt 5.2). Te dane nie pozwalają na rekomendowanie skutecznej i bezpiecznej dawki.

Artropatia łuszczycowa
W jednym badaniu klinicznym 3LO1 kontrolowanym, randomizowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 188 pacjentów z artropatią łuszczycową, otrzymujących dawkę 20 mg/dobę, została wykazana skuteczność leflunomidu. Leczenie trwało 6 miesięcy.

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

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

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Leflunomid szybko przekształca się w aktywny 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 ^{14}C-leflunomid w osoczu, nie wykryto w osoczu, moczu czy kale nie zmienionego leflunomidu. W innych badaniach wykrywano czasami w osoczu nie zmieniony leflunomid, ale w stężeniach rzędu ng/ml. Jedynym wykrywanym metabolitem był znakowany radioaktywnie A771726. Metabolit ten jest odpowiedzialny za wszystkie działania *in vivo* leflunomidu.

<u>Wchłanianie</u>

Wyniki badań z preparatem znakowanym izotopem ^{14}C wskazują, że co najmniej 82 do 95 % dawki produktu leczniczego ulega wchłanianiu. Czas, w którym osiągane jest najwyższe 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 biologiczny okres półtrwania A771726 (około 2 tygodnie) w badaniach klinicznych stosowano dawkę uderzeniową (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 µg/ml. W stanie równowagi stężenie metabolitu w osoczu kumulowało się około 33-35 razy w stosunku do podania dawki pojedynczej.

Dystrybucja

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/h. 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 wydalane w moczu to glukuronidowe pochodne leflunomidu (oznaczane w próbkach pobieranych od czasu 0 do 24 godzin) oraz pochodne A771726. Głównym metabolitem wydalanym z kałem był A771726.

Wykazano, że podanie człowiekowi doustnie zawiesiny węgla aktywnego 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 trzem chorym poddanym dializie otrzewnowej (CAPD). Farmakokinetyka A771726 u pacjentów poddawanych CAPD była podobna, jak u zdrowych 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. Aktywny 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 doustnym podaniu leflunomidu zbadano w grupie 73 dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (Juvenile Rheumatoid Arthiris, 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 o masie ciała ≤ 40 kg, w porównaniu z dorosłymi pacjentami z reumatoidalnym zapaleniem stawów (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

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

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostrą leflunomidu badano podając produkt leczniczy drogą doustną i dootrzewnową myszom i szczurom. Podawanie przez 3 miesiące produktu leczniczego myszom, przez 6 miesięcy szczurom i psom oraz przez 1 miesiąc małpom pozwoliło na ustalenie, że narządami narażonymi na toksyczne działanie produktu leczniczego 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 ciałka 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 rakotwórczości 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:
Skrobia kukurydziana
Powidon (E 1201)
Krospowidon (E 1202)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian (E 470b)

Laktoza jednowodna

Otoczka tabletki:
Talk (E 553b)
Hydroksypropylometyloceluloza (E 464)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 8000

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Butelka: Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister: blister Aluminium/Aluminium. Wielkość opakowania 30 i 100 tabletek powlekanych.

Butelka: HDPE - butelka o pojemności 100 ml, z szeroką szyjką, gwintowaną zakrętką i pojemnikiem ze środkiem osuszającym, zawierająca 30 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

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

EU/1/09/604/001-004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 styczeń 2010
Data przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2014

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych https://www.ema.europa.eu/.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Zentiva, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 20 mg leflunomidu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 72 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki powlekane barwy żółtawej lub ochry, trójkątne, na jednej stronie napis ZBO.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leflunomid wskazany jest w leczeniu u dorosłych pacjentów z:
- aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów jako produkt leczniczy należący do grupy leków przeciwreumatycznych, modyfikujących przebieg choroby (DMARD – ang. Disease-Modifying Antirheumatic Drug),
- aktywną postacią artropatii łuszczycowej.

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

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

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

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

Należy kontrolować aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub transferazy glutaminowo-pirogronowej surowicy (SGPT) oraz morfologię krwi, w tym obraz białych krwinek i liczbę płytek, równocześnie i z jednakową częstością:
- przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem,
- co dwa tygodnie przez pierwszych sześć miesięcy terapii,
- a następnie co 8 tygodni (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

- W reumatoidalnym zapaleniu stawów: leczenie leflunomidem rozpoczyna się zwykle od dawki początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby. Pominięcie dawki początkowej może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 5.1).
  Zalecana dawka podtrzymująca w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosi 10 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.

- W artropatii łuszczycowej: leczenie leflunomidem rozpoczyna się od podania dawki początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby.
  Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg jeden raz na dobę (patrz punkt 5.1).

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

Nieznaczna niewydolność nerek nie powoduje konieczności dostosowania dawki.

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

Dzieci i młodzież
Produkt leczniczy Leflunomide Zentiva nie jest przeznaczony do leczenia pacjentów poniżej 18 lat, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA) nie były badane (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego Leflunomide Zentiva są przeznaczone do stosowania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając tabletkę odpowiednią ilością płynu. Przyjmowanie produktu leczniczego Leflunomide Zentiva w trakcie posiłku nie wpływa na jego wchłanianie.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość (szczególnie chorzy, u których wystąpiły w przeszłości: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy) na substancję czynną, na główny aktywny metabolit teriflunomid lub na którakolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby.

- Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności np. AIDS.

- Pacjenci ze znacznym zaburzeniem czynności szpiku lub znaczną anemią, leukopenią, neutropenią czy trombocytopenią - wywołanymi przez inne czynniki niż reumatoidalne zapalenie stawów lub artropatię łuszczycową.

- Pacjenci z ciężkimi zakażeniami (patrz punkt 4.4).

- Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek, ponieważ brak wystarczających danych klinicznych o stosowaniu produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.

- Pacjenci z ciężką hipoproteinemią np. w zespole nerczycowym.

- Kobiety ciężarne lub w wieku rozrodczym 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 biologiczny 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, ze zgonami włącznie, 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 3odstępie 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 aktywny 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 podwyższone. Ciężka hipoproteinemia lub zaburzenie czynności wątroby stanowi przeciwwskazanie do stosowania produktu leczniczego Leflunomide Zentiva (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 składu morfologicznego krwi, w tym oznaczenia całkowitej liczby i obrazu białych krwinek oraz liczby płytek krwi.
Ryzyko wystąpienia zaburzeń hematologicznych jest większe u pacjentów, u których przed leczeniem występowała niedokrwistość, leukopenia i (lub) trombocytopenia, a także u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku jak również u zagrożonych ryzykiem zahamowania czynności szpiku. Jeżeli takie

zaburzenia wystąpią należy rozważyć możliwość przeprowadzenia procesu wymywania w celu zmniejszenia stężenia A771726 w osoczu.

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

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Nie przeprowadzono randomizowanych badań dotyczących stosowania leflunomidu z lekami przeciwmalarycznymi stosowanymi w chorobach reumatycznych (np. chlorochina i hydroksychlorochina), preparatami złota podawanymi doustnie lub domięśniowo, D-penicylaminą, azatiopryną i innymi lekami immunosupresyjnymi w tym inhibitorami czynnika martwicy nowotworów TNF-α (z wyjątkiem metotreksatu, patrz punkt 4.5). Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem powyższych produktów leczniczych jest nieznane, szczególnie w przypadku długotrwałej terapii.

Jednoczesne podawanie leflunomidu z innymi produktami leczniczymi należącymi do grupy DMARD (np. metotreksat) nie jest zalecane, ponieważ takie postępowanie terapeutyczne może prowadzić do wystąpienia addytywnego lub nawet synergistycznego działania toksycznego (np. działanie hepato- lub hematotoksyczne).

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

Zamiana na inny produkt leczniczy

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

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

Reakcje skórne

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

Znane są doniesienia o bardzo rzadko występujących przypadkach zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka oraz wysypki polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) u pacjentów leczonych leflunomidem. Wystąpienie zmian skórnych lub zmian na błonach śluzowych, które budzą obawę przekształcenia w wyżej opisane ciężkie reakcje, wymaga przerwania podawania preparatu Leflunomide Zentiva 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).
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.

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

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

Zakażenia

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

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

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

Reakcje dotyczące układu oddechowego

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas leczenia leflunomidem śródmiąższowych chorób płuc, a także rzadko o przypadkach nadciśnienia płucnego (patrz punkt 4.8). Ryzyko ich wystąpienia może być 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 ze strony 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 leflunomid. U większości pacjentów objawy ustąpiły po zaprzestaniu podawania leflunomidu. Jednakże obserwowano znaczną zmienność w wyniku końcowym tzn. u niektórych pacjentów objawy neuropatii ustąpiły, a u niektórych pacjentów objawy były trwałe. Wiek powyżej 60 lat, jednoczesne przyjmowanie leków neurotoksycznych i cukrzyca mogą zwiększać ryzyko neuropatii obwodowej. Jeśli u pacjenta przyjmującego produkt Leflunomide Zentiva rozwija się neuropatia obwodowa, należy rozważyć odstawienie produktu Leflunomide Zentiva i przeprowadzenie procedury wymywania produktu (patrz punkt 4.4).

Zapalenie okrężnicy

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

Ciśnienie 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 aktywnego 4 razy na dobę.

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

Procedura wymywania

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

Laktoza

Produkt leczniczy Leflunomide Zentiva zawiera laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy, nie powinno się stosować tego leku.

Zakłócenie w określaniu stężenia jonów wapniowych

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

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, punkt 4.4). Dlatego też w początkowym okresie po zmianie produktów leczniczych zaleca się ścisłe monitorowanie parametrów enzymów wątrobowych i hematologicznych.

Metotreksat

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

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

Szczepienia

Brak danych klinicznych o skuteczności i bezpieczeństwie stosowaniaszczepień 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 Zentiva należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania leflunomidu.

Warfaryna i inne przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny

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

Leki z grupy NLPZ/Kortykosteroidy

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

Wpływ innych produktów leczniczych na leflunomid:

Cholestyramina lub węgiel aktywny

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

Inhibitory i induktory CYP450

Badania *in vitro* nad inhibicją w ludzkich mikrosomach wątrobowych sugerują, iż w metabolizmie leflunomidu uczestniczą klasy cytochromu P450 (CYP): 1A2, 2C19 oraz 3A4. Badanie interakcji *in vivo* z użyciem leflunomidu i cymetydyny (niespecyficzny słaby inhibitor cytochromu P-450 (CYP)) wykazało brak istotnego wpływu na ekspozycję na A771726. Podanie pojedynczej dawki leflunomidu osobom otrzymującym wielokrotne dawki ryfampicyny (niespecyficzny aktywator cytochromu P-450) spowodowało zwiększenie stężenia A771726 o blisko 40 %, przy czym AUC nie uległo znaczącej zmianie. Mechanizm tego działania jest niejasny.

Wpływ leflunomidu na inne produkty lecznicze:

Doustne leki antykoncepcyjne

W badaniach z udziałem zdrowych ochotniczek, którym podawano jednocześnie leflunomid i trójfazowy preparat antykoncepcyjny zawierający 30 µg etynyloestradiolu nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności środka antykoncepcyjnego ani zmiany parametrów farmakokinetycznych A771726. Dla A771726 zaobserwowano interakcję farmakokinetyczną z doustnymi lekami antykoncepcyjnymi (patrz poniżej).

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

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

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

Wpływ na substraty transportera anionów organicznych 3 (OAT3 – ang. organic anion transporter 3)
Po powtarzanych dawkach A771726 wystąpił wzrost średniego C_{max} oraz AUC cefakloru (odpowiednio 1,43 oraz 1,54-krotny), co sugeruje, iż A771726 jest inhibitorem OAT3 *in vivo*. Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania z substratami OAT3, takimi jak cefaklor, benzylpenicylina, cyprofloksacyna, indometacyna, ketoprofen, furosemid, cymetydyna, metotreksat, zydowudyna.

Wpływ na substraty BCRP (Breast Cancer Resistance Protein - ang. białko oporności raka piersi) i (lub) substraty polipeptydów B1 i B3 transportujących aniony organiczne (OATP1B1/B3 – ang. organic anion transporting polypeptide B1/B3)
Po powtarzanych dawkach A771726 wystąpił wzrost średniego C_{max} oraz AUC rosuwastatyny (odpowiednio 2,65 oraz 2,51-krotny). Jednakże brak było widocznego wpływu tej zwiększonej ekspozycji na rosuwastatynę w osoczu na aktywność reduktazy HMG-CoA. Jeśli leki są stosowane jednocześnie, dawka rosuwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg raz na dobę. Należy również ostrożnie rozpoczynać jednoczesne podawanie leków w przypadku innych substratów BCRP (np. metotreksatu, topotekanu, sulfasalazyny, daunorubicyny, doksorubicyny) oraz substratów polipeptydów z rodziny OATP, zwłaszcza inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny, metotreksatu, nateglinidu, repaglinidu, ryfampicyny). Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów nadmiernej ekspozycji na produkty lecznicze oraz należy rozważyć zmniejszenie dawki tych produktów leczniczych.

Wpływ na doustny lek antykoncepcyjny (0,03 mg etynylestradiolu oraz 0,15 mg lewonorgestrelu)
Po powtarzanych dawkach A771726 dochodziło do wzrostu średniego C_{max} oraz AUC_{0-24} etynylestradiolu (odpowiednio 1,58 oraz 1,54-krotnego), oraz C_{max} i AUC_{0-24} lewonorgestrelu (odpowiednio 1,33 oraz 1,41-krotnego). Nie przewiduje się, aby ta interakcja wpływała negatywnie na skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych, jednak należy zwrócić uwagę na typ leczenia doustnym lekiem antykoncepcyjnym.

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

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Przypuszcza się, że aktywny metabolit leflunomidu A771726 może wywoływać ciężkie wady wrodzone. Produkt Leflunomide Zentiva jest przeciwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3).

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

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

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

Kobietom, które leczone są leflunomidem, a chcą zajść 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 preparatu lub jego przedstawicielem na danym terenie (patrz punkt 7).

Procedura wymywania

Po zaprzestaniu leczenia leflunomidem:

- cholestyramina 8 g podawana 3 razy na dobę przez 11 dni,

- alternatywnie 50 g węgla aktywnego w proszku podawanego 4 razy na dobę przez 11 dni.

Oprócz postępowania przyspieszającego eliminację produktu leczniczego z organizmu zaleca się przeprowadzenie 2 pomiarów stężenia aktywnego 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 nie więcej 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 2 letni okres oczekiwania, podczas którego musi być stosowana skuteczna antykoncepcja jest zbyt długi, zaleca się przeprowadzenie postępowania przyspieszającego osiągnięcie bezpiecznego stężenia produktu leczniczego w osoczu.

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Wyniki badań płodności zwierząt wykazują brak wpływu na męską i żeńską płodność, jednak obserwowano niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze w badaniach toksyczności dawek wielokrotnych (patrz punkt 5.3)

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

W przypadku występowania takich objawów niepożądanych jak zawroty głowy, zaburzeniu może ulec zdolność koncentracji i szybkość reakcji. Chorzy, u których występują takie działania, nie powinni prowadzić samochodu ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

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 śluzówki jamy ustnej (np. aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej), ból brzucha, wypadanie włosów, wyprysk, wysypka (włączając wysypkę grudkowo - plamkową), świąd, suchość skóry, zapalenie pochewki ścięgna, wzrost kinazy kreatynowej (CK), anoreksja, spadek masy ciała (zazwyczaj nieznaczny), osłabienie, łagodne reakcje alergiczne i wzrost parametrów wątrobowych (aminotransferaz - głównie AlAT, rzadziej gamma-GT, fosfatazy zasadowej, bilirubiny).

Klasyfikacja spodziewanej częstości występowania:

Bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10000), nie znana (częstość 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 z posocznicą włącznie, które mogą prowadzić do zgonu

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

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)
Ryzyko wystąpienia nowotworu łagodnego, szczególnie zaburzenia limfoproliferatywnego, zwiększa się w wyniku stosowania czynników immunosupresyjnych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często:	leukopenia (leukocyty > 2 G/l)
Niezbyt często:	niedokrwistość, łagodna trombocytopenia (płytki < 100 G/l)
Rzadko:	niedokrwistość aplastyczna (prawdopodobnie spowodowana mechanizmem antyproliferacyjnym), leukopenia (leukocyty < 2 G/l), eozynofiliaj
Bardzo rzadko:	agranulocytoza

Poprzedzające, równoczesne lub następujące po podawaniu leflunomidu stosowanie preparatów 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/anafilaktoidalne, zapalenie naczyń, w tym zapalenie naczyń z martwicą skóry

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często:	wzrost kinazy kreatynowej (CK)
Niezbyt często:	hipokaliemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia
Rzadko:	wzrost 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
Częstość nieznana:	nadciśnienie płucne

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:	zapalenie okrężnicy, w tym mikroskopowe zapalenie okrężnicy, takie jak limfocytowe i kolagenowe zapalenie okrężnicy, biegunka, nudności, wymioty, jadłowstręt, choroby błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej), bóle brzucha
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 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 tocznia rumieniowatego, łuszczyca krostkowa lub nasilenie łuszczycy, wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), owrzodzenie skóry

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 nieznaczny), osłabienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Istnieją doniesienia o przypadkach przewlekłego przedawkowania u pacjentów przyjmujących leflunomid w dawkach dobowych do pięć razy większych niż zalecana dawka dobowa, 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 aktywnego 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 aktywnego (zawiesina zrobiona z proszku; 50 g co 6 godzin przez 24 godziny) zmniejszyło stężenie aktywnego metabolitu A771726 o 37 % w ciągu 24 godzin i o 48 % w ciągu 48 godzin.
Proces eliminacji (wymywania) można powtórzyć, jeżeli stan kliniczny pacjenta tego wymaga.
Badania z zastosowaniem hemodializy i CAPD (ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej) wykazują, że A771726, główny metabolit leflunomidu, nie poddaje się dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AK01

Farmakologia u ludzi

Leflunomid jest preparatem 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. Produkt leczniczy wykazywał szczególną skuteczność, 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 aktywny *in vitro* i prawdopodobnie odpowiedzialny za działanie terapeutyczne.

Mechanizm działania

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów
Skuteczność działania leflunomidu w reumatoidalnym zapaleniu stawów wykazano w 4 kontrolowanych badaniach klinicznych (1 fazy II i 3 fazy III).

Randomizowane badanie fazy II -YU203, obejmujące 402 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów trwało 6 miesięcy. Placebo otrzymywało 102 pacjentów, leflunomid w dawce 5 mg/dobę - 95, leflunomid w dawce 10 mg/dobę – 101, a leflunomid w dawce 25 mg/dobę – 104 pacjentów.
Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniach III fazy otrzymywali przez 3 doby dawkę początkową leflunomidu wynoszącą –100 mg/dobę.

Randomizowane badanie MN301 objęło 358 pacjentów z aktywną 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 chorym 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, metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień, podwyższonej do 15 mg/ tydzień otrzymywało 498 pacjentów. Badanie trwało 12 miesięcy. Dodatkowe podawanie soli kwasu foliowego nie było obowiązujące i objęło 10 % uczestników badania.
Randomizowane badanie US301 z udziałem 482 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów prowadzono przez 12 miesięcy. 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.

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 (reakcji na leczenie) wg ACR (ang. American College of Rheumatology) w badaniu YU203 wynosił 27,7 % po placebo; 31,9 % po 5 mg leflunomidu, 50,5 % po 10 mg produktu leczniczego oraz 54,5 % po 25 mg leflunomidu na dobę.
W badaniach III fazy, wskaźnik odpowiedzi wg ACR dla leflunomidu w dawce 20 mg/ dobę w porównaniu z placebo wynosił odpowiednio 54,6 % 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 przy zastosowaniu dawki podtrzymującej 20 mg, z drugiej strony, wyniki bezpieczeństwa wskazują na większe bezpieczeństwo dawki podtrzymującej 10 mg dziennie.

Dzieci i młodzież
Przeprowadzono jedno wieloośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, nad stosowaniem lefludomidu u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA), w badaniu wzięło udział 94 pacjentów (47 w każdym ramieniu) w wieku od 3 do 17 lat, z czynnym JRA, z zajęciem wielu stawów niezależnie od rodzaju początku choroby, pacjenci nie przyjmowali wcześniej metotreksatu ani leflunomidu. W badaniu dawka początkowa i podtrzymująca zostały ustalone w trzech kategoriach wagowych <20 kg, 20-40 kg i >40 kg. Po 16 tygodniach leczenia obserwowano statystycznie znaczącą skuteczność terapii metotreksatem. Definicja poprawy (DOI) ≥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 niższą masą ciała powodowały relatywnie mniejszą ekspozycję (patrz punkt.5.2). Te dane nie pozwalają na rekomendowanie skutecznej i bezpiecznej dawki.

Artropatia łuszczycowa
W jednym badaniu klinicznym 3LO1 kontrolowanym, randomizowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 188 pacjentów z artropatią łuszczycową, otrzymujących dawkę 20 mg/dobę, została wykazana skuteczność leflunomidu. Leczenie trwało 6 miesięcy. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę wykazywał w porównaniu z placebo znamienne statystycznie zmniejszenie objawów zapalenia stawów u pacjentów z artropatią łuszczycową: wg PsARC (Kryteria odpowiedzi na leczenie artropatii łuszczycowej, ang. Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) reakcja na preparat podawany przez 6 miesięcy w grupie pacjentów otrzymujących leflunomid wynosiła 59%, a w grupie placebo 29,7% ($p<0,0001$). Leflunomid słabo wpływał na poprawę czynności i zmniejszenie uszkodzeń skóry.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Leflunomid szybko przekształca się w aktywny 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 ^{14}C-leflunomid w osoczu, nie wykryto w osoczu, moczu czy kale nie zmienionego leflunomidu. W innych badaniach wykrywano czasami w osoczu nie zmieniony 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 preparatem znakowanym izotopem ^{14}C wskazują, że co najmniej 82 do 95 % dawki produktu leczniczego ulega wchłanianiu. Czas, w którym osiągane jest najwyższe 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 biologiczny okres półtrwania A771726 (około 2 tygodnie) w badaniach klinicznych stosowano dawkę uderzeniową (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 lproduktu leczniczego, parametry farmakokinetyczne metabolitu A771726 wykazywały liniowość w zakresie dawek 5-25 mg. Badania te wykazały ścisłą zależność między wynikiem klinicznym, a stężeniem metabolitu A771726 w osoczu i podaną dawką dobową leflunomidu. Po podawaniu dawek rzędu 20 mg/dobę, średnie stężenie A771726 w osoczu w stanie równowagi wynosiło około 35 µg/ml. W stanie równowagi stężenie metabolitu w osoczu kumulowało się około 33-35 razy w stosunku do podania dawki pojedynczej.

Dystrybucja

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/h. 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 wydalane w moczu to glukuronidowe pochodne leflunomidu (oznaczane w próbkach pobieranych od czasu 0 do 24 godzin) oraz pochodne A771726. Głównym metabolitem wydalanym z kałem był A771726.

Wykazano, że podanie człowiekowi doustnie zawiesiny węgla aktywnego 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 trzem chorym poddanym dializie otrzewnowej (CAPD). Farmakokinetyka A771726 u pacjentów poddawanych CAPD była podobna, jak u zdrowych 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. Aktywny 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 doustnym podaniu lefludomidu zbadano w grupie 73 dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawó (Juvenile Rheumatoid Arthiris, 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 o masie ciała ≤ 40 kg, w porównaniu z dorosłymi pacjentami z reumatoidalnym zapaleniem stawów (patrz punkt. 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostrą leflunomidu badano podając produkt leczniczy drogą doustną i dootrzewnową myszom i szczurom. Podawanie przez 3 miesiące produktu leczniczego myszom, przez 6 miesięcy szczurom i psom oraz przez 1 miesiąc małpom pozwoliło na ustalenie, że narządami narażonymi na toksyczne działanie produktu leczniczego 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 ciałka 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 rakotwórczości 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:
Skrobia kukurydziana
Powidon (E 1201)
Krospowidon (E 1202)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian (E 470b)
Laktoza jednowodna

Otoczka tabletki:
Hydroksypropylometyloceluloza (E 464)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 8000
Żółty tlenek żelaza (E 172)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Butelka: Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister: blister Aluminium/Aluminium.. Wielkość opakowania 30 i 100 tabletek powlekanych.

Butelka: HDPE - butelka o pojemności 100 ml, z szeroką szyjką, gwintowaną nakrętką i pojemnikiem ze środkiem osuszającym zawierająca: 30, 50 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

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

EU/1/09/604/005-009

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 styczeń 2010
Data przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2014

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych https://www.ema.europa.eu/.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Zentiva, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 100 mg leflunomidu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 138,42 laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki powlekane barwy białej lub białawej, okrągłe, na jednej stronie napis ZBP.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leflunomid wskazany jest w leczeniu u dorosłych pacjentów z:
- aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych jako produkt leczniczy należący do grupy leków przeciwreumatycznych, modyfikujących przebieg choroby (DMARD – ang. Disease-Modifying Antirheumatic Drug),
- aktywną postacią artropatii łuszczycowej.

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

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

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

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

Należy kontrolować aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub transferazy glutaminowo-pirogronowej surowicy (SGPT) oraz morfologię krwi, w tym obraz białych krwinek i liczbę płytek, równocześnie i z jednakową częstością:
- przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem
- co dwa tygodnie przez pierwszych sześć miesięcy terapii
- a następnie co 8 tygodni (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

- W reumatoidalnym zapaleniu stawów: leczenie leflunomidem rozpoczyna się zwykle od dawki początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby. Pominięcie dawki początkowej może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 5.1).
  Zalecana dawka podtrzymująca w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosi 10 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.

- W artropatii łuszczycowej: leczenie leflunomidem rozpoczyna się od podania dawki początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby.
  Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg jeden raz na dobę (patrz punkt 5.1).

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

Nieznaczna niewydolność nerek nie powoduje konieczności dostosowania dawki.

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

Dzieci i młodzież
Produkt leczniczy Leflunomide Zentiva nie jest przeznaczony do leczenia pacjentów poniżej 18 lat, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA) nie były badane (patrz pkt. 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego Leflunomide Zentiva są przeznaczone do stosowania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając tabletkę odpowiednią ilością płynu. Przyjmowanie produktu leczniczego w trakcie posiłku nie wpływa na jego wchłanianie.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość (szczególnie chorzy, u których wystąpiły w przeszłości: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy) na substancję czynną, na główny aktywny metabolit teriflunomid lub nadwrażliwość na którakolwiek substancje pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby.

- Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności np. AIDS.

- Pacjenci ze znacznym zaburzeniem czynności szpiku lub znaczną anemią, leukopenią, neutropenią czy trombocytopenią - wywołanymi przez inne czynniki niż reumatoidalne zapalenie stawów lub artropatię łuszczycową.

- Pacjenci z ciężkimi zakażeniami (patrz punkt 4.4).

- Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek, ponieważ brak wystarczających danych klinicznych o stosowaniu produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.

- Pacjenci z ciężką hipoproteinemią np. w zespole nerczycowym.

- Kobiety ciężarne lub w wieku rozrodczym 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 biologiczny 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, ze zgonami włącznie, 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 aktywny 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 podwyższone. Ciężka hipoproteinemia lub zaburzenie czynności wątroby stanowi przeciwwskazanie do stosowania produktu leczniczego Leflunomide Zentiva (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 składu morfologicznego krwi, w tym oznaczenia całkowitej liczby i obrazu białych krwinek oraz liczby płytek krwi.

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

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

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Nie przeprowadzono randomizowanych badań dotyczących stosowania leflunomidu z lekami przeciwmalarycznymi stosowanymi w chorobach reumatycznych (np. chlorochina i hydroksychlorochina), preparatami złota podawanymi doustnie lub domięśniowo, D-penicylaminą, azatiopryną i innymi lekami immunosupresyjnymi w tym inhibitorami czynnika martwicy nowotworów TNF-α (z wyjątkiem metotreksatu, patrz punkt 4.5). Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem powyższych produktów leczniczych jest nieznane, szczególnie w przypadku długotrwałej terapii.

Jednoczesne podawanie leflunomidu z innymi produktami leczniczymi należącymi do grupy DMARD (np. metotreksat) nie jest zalecane, ponieważ takie postępowanie terapeutyczne może prowadzić do wystąpienia addytywnego lub nawet synergistycznego działania toksycznego (np. działanie hepato- lub hematotoksyczne).

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

Zamiana na inny produkt leczniczy

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

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

Reakcje skórne

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

Znane są doniesienia o bardzo rzadko występujących przypadkach zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka oraz wysypki polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) u pacjentów leczonych leflunomidem. Wystąpienie zmian skórnych lub zmian na błonach śluzowych, które budzą obawę przekształcenia w wyżej opisane ciężkie reakcje, wymaga przerwania podawania preparatu Leflunomide Zentiva 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).

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

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

Zakażenia

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

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

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

Reakcje dotyczące układu oddechowego

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas leczenia leflunomidem śródmiąższowych chorób płuc, a także rzadko o przypadkach nadciśnienia płucnego (patrz punkt 4.8). Ryzyko ich wystąpienia może być 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 ze strony 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 leflunomid. U większości pacjentów objawy ustąpiły po zaprzestaniu podawania leflunomidu. Jednakże obserwowano znaczną zmienność w wyniku końcowym tzn. u niektórych pacjentów objawy neuropatii ustąpiły, a u niektórych pacjentów objawy były trwałe. Wiek powyżej 60 lat, jednoczesne przyjmowanie leków neurotoksycznych i cukrzyca mogą zwiększać ryzyko neuropatii obwodowej. Jeśli u pacjenta przyjmującego produkt Leflunomide Zentiva rozwija się neuropatia obwodowa, należy rozważyć odstawienie produktu Leflunomide Zentiva i przeprowadzenie procedury wymywania produktu (patrz punkt 4.4).

Zapalenie okrężnicy

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

Ciśnienie 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 aktywnego 4 razy na dobę.

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

Procedura wymywania

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

Laktoza

Produkt leczniczy Leflunomide Zentiva zawiera laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy, nie powinno się stosować tego leku.

Zakłócenie w określaniu stężenia jonów wapniowych

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

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, punkt 4.4). Dlatego też w początkowym okresie po zmianie produktów leczniczych zaleca się ścisłe monitorowanie parametrów enzymów wątrobowych i hematologicznych.

Metotreksat

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

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

Szczepienia

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

Warfaryna i inne przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny

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

Leki z grupy NLPZ/Kortykosteroidy

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

Wpływ innych produktów leczniczych na leflunomid:

Cholestyramina lub węgiel aktywny

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

Inhibitory i induktory CYP450

Badania *in vitro* nad inhibicją w ludzkich mikrosomach wątrobowych sugerują, iż w metabolizmie leflunomidu uczestniczą klasy cytochromu P450 (CYP): 1A2, 2C19 oraz 3A4. Badanie interakcji *in vivo* z użyciem leflunomidu i cymetydyny (niespecyficzny słaby inhibitor cytochromu P-450 (CYP)) wykazało brak istotnego wpływu na ekspozycję na A771726. Podanie pojedynczej dawki leflunomidu osobom otrzymującym wielokrotne dawki ryfampicyny (niespecyficzny aktywator cytochromu P-450) spowodowało zwiększenie stężenia A771726 o blisko 40 %, przy czym AUC nie uległo znaczącej zmianie. Mechanizm tego działania jest niejasny.

Wpływ leflunomidu na inne produkty lecznicze:

Doustne leki antykoncepcyjne

W badaniach z udziałem zdrowych ochotniczek, którym podawano jednocześnie leflunomid i trójfazowy preparat antykoncepcyjny zawierający 30 µg etynyloestradiolu nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności środka antykoncepcyjnego ani zmiany parametrów farmakokinetycznych A771726. Dla A771726 zaobserwowano interakcję farmakokinetyczną z doustnymi lekami antykoncepcyjnymi (patrz poniżej).

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

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

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

Wpływ na substraty transportera anionów organicznych 3 (OAT3 – ang. organic anion transporter 3)
Po powtarzanych dawkach A771726 wystąpił wzrost średniego C_{max} oraz AUC cefakloru (odpowiednio 1,43 oraz 1,54-krotny), co sugeruje, iż A771726 jest inhibitorem OAT3 *in vivo*. Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania z substratami OAT3, takimi jak cefaklor, benzylpenicylina, cyprofloksacyna, indometacyna, ketoprofen, furosemid, cymetydyna, metotreksat, zydowudyna.

Wpływ na substraty BCRP (Breast Cancer Resistance Protein - ang. białko oporności raka piersi) i (lub) substraty polipeptydów B1 i B3 transportujących aniony organiczne (OATP1B1/B3 – ang. organic anion transporting polypeptide B1/B3)
Po powtarzanych dawkach A771726 wystąpił wzrost średniego C_{max} oraz AUC rosuwastatyny (odpowiednio 2,65 oraz 2,51-krotny). Jednakże brak było widocznego wpływu tej zwiększonej ekspozycji na rosuwastatynę w osoczu na aktywność reduktazy HMG-CoA. Jeśli leki są stosowane jednocześnie, dawka rosuwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg raz na dobę. Należy również ostrożnie rozpoczynać jednoczesne podawanie leków w przypadku innych substratów BCRP (np. metotreksatu, topotekanu, sulfasalazyny, daunorubicyny, doksorubicyny) oraz substratów polipeptydów z rodziny OATP, zwłaszcza inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny, metotreksatu, nateglinidu, repaglinidu, ryfampicyny). Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów nadmiernej ekspozycji na produkty lecznicze oraz należy rozważyć zmniejszenie dawki tych produktów leczniczych.

Wpływ na doustny lek antykoncepcyjny (0,03 mg etynylestradiolu oraz 0,15 mg lewonorgestrelu)
Po powtarzanych dawkach A771726 dochodziło do wzrostu średniego C_{max} oraz AUC_{0-24} etynylestradiolu (odpowiednio 1,58 oraz 1,54-krotnego), oraz C_{max} i AUC_{0-24} lewonorgestrelu (odpowiednio 1,33 oraz 1,41-krotnego). Nie przewiduje się, aby ta interakcja wpływała negatywnie na skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych, jednak należy zwrócić uwagę na typ leczenia doustnym lekiem antykoncepcyjnym.

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

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Przypuszcza się, że aktywny metabolit leflunomidu A771726 może wywoływać ciężkie wady wrodzone. Produkt Leflunomide Zentiva jest przeciwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Pacjentce należy zalecić, by w przypadku opóźnienia miesiączki lub jakichkolwiek przesłanek wskazujących na ciążę, niezwłocznie zgłosiła się do lekarza i przeprowadziła test ciążowy. W przypadku potwierdzenia ciąży lekarz musi przedyskutować z pacjentką, jakie jest zagrożenie dla ciąży. Jest możliwe, że szybkie zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu we krwi poprzez wdrożenie opisanej poniżej procedury eliminacji, zaraz po stwierdzeniu opóźnienia miesiączki, może zmniejszyć ryzyko dla płodu.
W małym badaniu prospektywnym u kobiet (n=64), które nieumyślnie zaszły w ciążę podczas stosowania lefludomidu i stosowały go przez okres nie dłuższy niż 3 tygodnie po zapłodnieniu i zostały poddane procedurze wymywania, nie zaobserwowano znaczących różnic (p=0,13) w całkowitym wskaźniku poważnych zaburzeń strukturalnych płodu (5,4%) w porównaniu do dwóch grup badanych kobiet (4,2% w grupie ciężarnych chorych kobiet [n=108] i 4,2 % w grupie ciężarnych, zdrowych kobiet [n=78].

Kobietom, które leczone są leflunomidem, a chcą zajść 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 preparatu lub jego przedstawicielem na danym terenie (patrz punkt 7).

Procedura wymywania

Po zaprzestaniu leczenia leflunomidem:

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

Oprócz postępowania przyspieszającego eliminację produktu leczniczego z organizmu zaleca się przeprowadzenie 2 pomiarów stężenia aktywnego 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 nie więcej 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 2 letni okres oczekiwania, podczas którego musi być stosowana skuteczna antykoncepcja jest zbyt długi, zaleca się przeprowadzenie postępowania przyspieszającego osiągnięcie bezpiecznego stężenia produktu leczniczego w osoczu.

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Wyniki badań płodności zwierząt wykazują brak wpływu na męską i żeńską płodność, jednak obserwowano niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze w badaniach toksyczności dawek wielokrotnych (patrz punkt 5.3)

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

W przypadku występowania takich objawów niepożądanych jak zawroty głowy, zaburzeniu może ulec zdolność koncentracji i szybkość reakcji. Chorzy, u których występują takie działania, nie powinni prowadzić samochodu ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

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 śluzówki jamy ustnej (np. aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej), ból brzucha, wypadanie włosów, wyprysk, wysypka (włączając wysypkę grudkowo - plamkową), świąd, suchość skóry, zapalenie pochewki ścięgna, wzrost kinazy kreatynowej (CK), anoreksja, spadek masy ciała (zazwyczaj nieznaczny), osłabienie, łagodne reakcje alergiczne i wzrost parametrów wątrobowych (aminotransferaz - głównie AlAT, rzadziej gamma-GT, fosfatazy zasadowej, bilirubiny).

Klasyfikacja spodziewanej częstości występowania:

Bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10000), nie znana (częstość 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 z posocznicą włącznie, które mogą prowadzić do zgonu

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

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)
Ryzyko wystąpienia nowotworu łagodnego, szczególnie zaburzenia limfoproliferatywnego, zwiększa się w wyniku stosowania czynników immunosupresyjnych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często:	leukopenia (leukocyty > 2 G/l)
Niezbyt często:	niedokrwistość, łagodna trombocytopenia (płytki < 100 G/l)
Rzadko:	niedokrwistość aplastyczna (prawdopodobnie spowodowana mechanizmem antyproliferacyjnym), leukopenia (leukocyty < 2 G/l), eozynofilia
Bardzo rzadko:	agranulocytoza

Poprzedzające, równoczesne lub następujące po podawaniu leflunomidu stosowanie preparatów 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/anafilaktoidalne, zapalenie naczyń, w tym zapalenie naczyń z martwicą skóry

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często:	wzrost kinazy kreatynowej (CK)
Niezbyt często:	hipokaliemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia
Rzadko:	wzrost 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
Częstość nieznana:	nadciśnienie płucne

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:	zapalenie okrężnicy, w tym mikroskopowe zapalenie okrężnicy, takie jak limfocytowe i kolagenowe zapalenie okrężnicy, biegunka, nudności, wymioty, jadłowstręt, choroby błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej), bóle brzucha
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 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 tocznia rumieniowatego, łuszczyca krostkowa lub nasilenie łuszczycy, wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), owrzodzenie skóry

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, zmiejszenie masy ciała (zazwyczaj nieznaczny), osłabienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Istnieją doniesienia o przypadkach przewlekłego przedawkowania u pacjentów przyjmujących leflunomid w dawkach dobowych do pięć razy większych niż zalecana dawka dobowa, 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 aktywnego 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 aktywnego (zawiesina zrobiona z proszku; 50 g co 6 godzin przez 24 godziny) zmniejszyło stężenie aktywnego metabolitu A771726 o 37 % w ciągu 24 godzin i o 48 % w ciągu 48 godzin.
Proces eliminacji (wymywania) można powtórzyć, jeżeli stan kliniczny pacjenta tego wymaga.
Badania z zastosowaniem hemodializy i CAPD (ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej) wykazują, że A771726, główny metabolit leflunomidu, nie poddaje się dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AK01

Farmakologia u ludzi

Leflunomid jest preparatem 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. Produkt leczniczy wykazywał szczególną skuteczność, 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 aktywny *in vitro* i prawdopodobnie odpowiedzialny za działanie terapeutyczne.

Mechanizm działania

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność działania leflunomidu w reumatoidalnym zapaleniu stawów wykazano w 4 kontrolowanych badaniach klinicznych (1 fazy II i 3 fazy III).

Randomizowane badanie fazy II -YU203, obejmujące 402 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów trwało 6 miesięcy. Placebo otrzymywało 102 pacjentów, leflunomid w dawce 5 mg/dobę - 95, leflunomid w dawce 10 mg/dobę – 101, a leflunomid w dawce 25 mg/dobę – 104 pacjentów.
Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniach III fazy otrzymywali przez 3 doby dawkę początkową leflunomidu wynoszącą –100 mg/dobę.
Randomizowane badanie MN301 objęło 358 pacjentów z aktywną 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 chorym 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, metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień, podwyższonej do 15 mg/ tydzień otrzymywało 498 pacjentów. Badanie trwało 12 miesięcy. Dodatkowe podawanie soli kwasu foliowego nie było obowiązujące i objęło 10 % uczestników badania.
Randomizowane badanie US301 z udziałem 482 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów prowadzono przez 12 miesięcy. 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.

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 (reakcji na leczenie) wg ACR (ang. American College of Rheumatology) w badaniu YU203 wynosił 27,7 % po placebo; 31,9 % po 5 mg leflunomidu, 50,5 % po 10 mg produktu leczniczego oraz 54,5 % po 25 mg leflunomidu na dobę.
W badaniach III fazy, wskaźnik odpowiedzi wg ACR dla leflunomidu w dawce 20 mg/ dobę w porównaniu z placebo wynosił odpowiednio 54,6 % 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 przy zastosowaniu dawki podtrzymującej 20 mg, z drugiej strony, wyniki bezpieczeństwa wskazują na większe bezpieczeństwo dawki podtrzymującej 10 mg dziennie.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono jedno wieloośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, nad stosowaniem lefludomidu u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA), w badaniu wzięło udział 94 pacjentów (47 w każdym ramieniu) w wieku od 3 do 17 lat, z czynnym JRA, z zajęciem wielu stawów niezależnie od rodzaju początku choroby, pacjenci nie przyjmowali wcześniej metotreksatu ani leflunomidu. W badaniu dawka początkowa i podtrzymująca zostały ustalone w trzech kategoriach wagowych <20 kg, 20-40 kg i > 40 kg. Po 16 tygodniach leczenia obserwowano statystycznie znaczącą skuteczność terapii metotreksatem. Definicja poprawy (DOI) ≥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 niższą masą ciała powodowały relatywnie mniejszą ekspozycję (patrz punkt 5.2). Te dane nie pozwalają na rekomendowanie skutecznej i bezpiecznej dawki.

Artropatia łuszczycowa

W jednym badaniu klinicznym 3LO1 kontrolowanym, randomizowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 188 pacjentów z artropatią łuszczycową, otrzymujących dawkę 20 mg/dobę, została wykazana skuteczność leflunomidu. Leczenie trwało 6 miesięcy.

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

Badania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Leflunomid szybko przekształca się w aktywny 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 ^{14}C-leflunomid w osoczu, nie wykryto w osoczu, moczu czy kale nie zmienionego leflunomidu. W innych badaniach wykrywano czasami w osoczu nie zmieniony 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 preparatem znakowanym izotopem ^{14}C wskazują, że co najmniej 82 do 95 % dawki produktu leczniczego ulega wchłanianiu. Czas, w którym osiągane jest najwyższe 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 biologiczny okres półtrwania A771726 (około 2 tygodnie) w badaniach klinicznych stosowano dawkę uderzeniową (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 μg/ml. W stanie równowagi stężenie metabolitu w osoczu kumulowało się około 33-35 razy w stosunku do podania dawki pojedynczej.

Dystrybucja

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/h. 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 wydalane w moczu to glukuronidowe pochodne leflunomidu (oznaczane w próbkach pobieranych od czasu 0 do 24 godzin) oraz pochodne A771726. Głównym metabolitem wydalanym z kałem był A771726.

Wykazano, że podanie człowiekowi doustnie zawiesiny węgla aktywnego 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 trzem chorym poddanym dializie otrzewnowej (CAPD). Farmakokinetyka A771726 u pacjentów poddawanych CAPD była podobna, jak u zdrowych 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. Aktywny 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 doustnym podaniu lefludomidu zbadano w grupie 73 dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawó (Juvenile Rheumatoid Arthiris, 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 o masie ciała ≤ 40 kg, w porównaniu z dorosłymi pacjentami z reumatoidalnym zapaleniem stawów (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

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

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostrą leflunomidu badano podając produkt leczniczy drogą doustną i dootrzewnową myszom i szczurom. Podawanie przez 3 miesiące produktu leczniczego myszom, przez 6 miesięcy szczurom i psom oraz przez 1 miesiąc małpom pozwoliło na ustalenie, że narządami narażonymi na toksyczne działanie produktu leczniczego 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 ciałka 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 rakotwórczości 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:
Skrobia kukurydziana
Powidon (E 1201)
Krospowidon (E 1202)
Talk (E 553b)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian (E 470b)
Laktoza jednowodna

Otoczka tabletki:
Talk (E 553b)
Hydroksypropylometyloceluloza (E 464)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 8000.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister: blister Aluminium/Aluminium. Wielkość opakowania 3 tabletki powlekane.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

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

EU/1/09/604/010

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 styczeń 2010
Data przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2014

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych https://www.ema.europa.eu/.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA(Y) SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(YCH) ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

- *Leflunomide Zentiva 100 mg tabletki powlekane*

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Francja

- *Leflunomide Zentiva 10 mg, 20 mg tabletki powlekane*

LABORMED- PHARMA S.A.
B-dul. Theodor Pallady no. 44B, sector 3
code 032266, Bucharest,
Rumunia

ZENTIVA S.A.
B-dul. Theodor Pallady no. 50, sector 3
code 032266, Bucharest,
Rumunia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

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

- ChPL
- Karty informującej

Karta informująca 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

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE/BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Zentiva, 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 (dalsze informacje w ulotce).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

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

EU/1/09/604/003 30 tabletek
EU/1/09/604/004 100 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Leflunomide Zentiva 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Zentiva, 10 mg, tabletki powlekane
leflunomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva k.s.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE /BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Zentiva, 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.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

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

EU/1/09/604/001 30 tabletek
EU/1/09/604/002 100 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Leflunomide Zentiva 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OPAKOWANIA BEZPOŚREDNIE /BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Zentiva 10 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 10 mg leflunomidu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera laktozę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva k.s.

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

EU/1/09/604/001 30 tabletek
EU/1/09/604/002 100 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE/BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Zentiva 20 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera laktozę (dalsze informacje w ulotce).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/604/008 30 tabletek
EU/1/09/604/009 100 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Leflunomide Zentiva 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Zentiva 20 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva k.s.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE/BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Zentiva 20 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera laktozę (dalsze informacje w ulotce)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

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

EU/1/09/604/005 30 tabletek
EU/1/009/604/006 50 tabletek
EU/1/09/604/007 100 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Leflunomide Zentiva 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OPAKOWANIA BEZPOŚREDNIE/BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Zentiva 20 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 20 mg leflunomidu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera laktozę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva k.s.

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

EU/1/09/604/005 30 tabletek
EU/1/09/604/006 50 tabletek
EU/1/09/604/007 100 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFROMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE/BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Zentiva 100 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera laktozę (dalsze informacje w ulotce).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

3 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/604/010 3 tabletki

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Leflunomide Zentiva 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Zentiva 100 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva k.s.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Leflunomide Zentiva 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 został przepisany ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:
1. Co to jest lek Leflunomide Zentiva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Leflunomide Zentiva
3. Jak stosować lek Leflunomide Zentiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Leflunomide Zentiva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

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

Lek Leflunomide Zentiva stosuje się u dorosłych pacjentów w leczeniu aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów lub czynnej postaci artropatii łuszczycowej.

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

Objawy artropatii łuszczycowej obejmują zapalenie stawów, obrzęki, trudności w poruszaniu, ból oraz zaczerwienienie i złuszczanie skóry (zmiany skóry).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Leflunomide Zentiva

Kiedy nie stosować leku Leflunomide Zentiva
- w przypadku **uczulenia (nadwrażliwości)** na leflunomid (szczególnie ciężkie reakcje skórne, często z towarzyszącą gorączką, bólem stawu, czerwonymi plamami skóry lub pęcherzami (np. zespól Stevensa-Johnsona) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6), lub w przypadku uczulenia na teryflunomid (stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego),
- w przypadku zaburzenia czynności **wątroby,**
- w przypadku umiarkowanej do ciężkiej niewydolności **nerek,**
- w przypadku znacznego obniżenie stężenia **białka we krwi** (hipoproteinemia),
- w przypadku współistnienia chorób **zmniejszających odporność** organizmu takich jak niektóre zakażenia (np. AIDS),
- w przypadku zaburzenia czynności **szpiku** lub gdy liczba krwinek czerwonych, białych albo płytek krwi jest znacznie zmniejszona,

- w przypadku **ciężkich zakażeń**,
- w **ciąży** lub w przypadku podejrzenia, że pacjentka jest w ciąży, lub w okresie karmienia piersią.

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież
Leku Leflunomide Zentiva nie zaleca się stosować się u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Inne leki i Leflunomide Zentiva
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. To dotyczy także leków wydawanych bez recepty.

Jest to szczególnie istotne gdy zażywane są:
- inne leki stosowane w reumatoidalnym zapaleniu stawów, takie jak leki przeciwmalaryczne (np. chlorochina i hydroksychlorochina), preparaty złota stosowane domięśniowo lub doustnie, D-penicylamina, azatiopryna i inne leki immunosupresyjne (np. metotreksat).

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

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

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

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

Ciąża i karmienie piersią
Nie stosować leku Leflunomide Zentiva w **ciąży** lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w **ciąży**.
Jeśli podczas stosowania leku Leflunomide Zentiva 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 Zentiva, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji.

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

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

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Leflunomide Zentiva może powodować zawroty głowy, które mogą upośledzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji. Pacjentowi nie wolno obsługiwać urządzeń mechanicznych, prowadzić pojazdów i wykonywać czynności stwarzających zagrożenie, jeżeli czuje, że jego zdolność koncentracji i szybkość reakcji jest zaburzona.

Lek Leflunomide Zentiva zawiera laktozę.
Jeżeli stwierdzono u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów należy przed zastosowaniem tego leku skontaktować się z lekarzem.

3. Jak stosować lek Leflunomide Zentiva

Lek ten należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

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

- w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów:10 lub 20 mg leku Leflunomide Zentiva na dobę, w zależności od ciężkości choroby.
- w leczeniu czynnej postaci artropatii łuszczycowej: 20 mg leku Leflunomide Zentiva na dobę.

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

Odczuwalna poprawa stanu zdrowia może nastąpić po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Część chorych odczuwa dalszą poprawę po 4 do 6 miesiącach leczenia.
Lek Leflunomide Zentiva przeznaczony jest do podawania przez długi czas.

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

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

W razie 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.

Należy powiadomić **niezwłocznie** lekarza i przerwać stosowanie leku Leflunomide Zentiva 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, wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi - DRESS - ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), patrz punkt 2.

Należy powiadomić **niezwłocznie** lekarza w przypadku gdy:
- wystąpią objawy takie jak **bladość**, **uczucie zmęczenia**, zwiększona skłonność do zakażeń lub **siniaków**, co może być sygnałem występowania zaburzeń w obrazie krwi,
- wystąpią objawy takie jak **uczucie zmęczenia, bóle brzucha** lub **żółtaczka** (wystąpienie żółtego zabarwienia skóry lub oczu), 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 wskazywać na chorobę płuc (chorobę śródmiąższowąe płuc lub nadciśnienie płucne),
- wystąpią nietypowe mrowienia, osłabienie lub ból w rękach lub stopach, które mogą świadczyć o problemach z nerwami (neuropatia obwodowa).

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów)
- niewielkie zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia),
- łagodne reakcje alergiczne,
- utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała (zwykle nieznaczne),
- osłabienie (astenia),
- bóle i zawroty głowy,
- nietypowe wrażenia czuciowe takie jak mrowienie (parestezje),
- łagodny wzrost ciśnienia tętniczego,
- zapalenie okrężnicy,
- biegunka,
- nudności, wymioty,
- zapalenie jamy ustnej lub owrzodzenie jamy ustnej,
- bóle brzucha,
- wzrost niektórych parametrów czynności wątroby,
- zwiększone wypadanie włosów,
- wyprysk, suchość skóry, rumień i świąd skóry,
- zapalenie ścięgna (ból spowodowany zapaleniem błony otaczającej ścięgna zwykle w okolicy stóp i rąk),
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi (kinaza kreatynowa).
- problemy z nerwami ramion lub nóg (neuropatia obwodowa).

Niezbyt często (mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość) i zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia),
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi,
- niepokój,
- zaburzenia smaku,
- pokrzywka (wysypka pokrzywkowa),
- zerwanie ścięgna,
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi (cholesterol, triglicerydy),
- zmniejszenie stężenia fosforanów.

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 pacjentów)
- zwiększenie liczby eozynofilów we krwi (eozynofilia), łagodne zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia) oraz zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów krwinek (pancytopenia),
- poważny wzrost ciśnienia tętniczego,
- zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc),

- poważne zwiększenie niektórych parametrów czynności wątroby, mogących prowadzić do ciężkich zaburzeń czynności wątroby takich jak zapalenie wątroby i żółtaczka,
- ciężkie infekcje zwane posocznicą, zagrażające życiu,
- wzrost niektórych enzymów we krwi (dehydrogenaza mleczanowa).

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)
- znaczne zmniejszenie ilości białych krwinek (agranulocytoza),
- ciężkie i potencjalnie groźne reakcje alergiczne,
- zapalenie naczyń krwionośnych (*Vasculitis*, w tym zapalenie naczyń z martwicą skóry),
- zaburzenia w obrębie nerwów kończyn górnych i dolnych (neuropatia obwodowa),
- zapalenie trzustki (*Pancreatitis*),
- poważne nieprawidłowości w niektórych parametrach czynności wątroby, mogące prowadzić do ciężkich uszkodzeń wątroby lub martwicy, które mogą zakończyć się zgonem,
- ciężkie, czasem zagrażające życiu reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy).

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

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Leflunomide Zentiva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Blister: przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Butelka: przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Leflunomide Zentiva

- Substancją czynną jest leflunomid. 1 tabletka powlekana zawiera 10 mg leflunomidu
- Inne składniki leku to: w skład rdzenia tabletki wchodzą: skrobia kukurydziana, powidon (E 1201), krospowidon (E 1202), krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian (E 470b), laktoza jednowodna, w skład otoczki wchodzą: talk (E 553b), hydroksypropylometyloceluloza (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 8000.

Jak wygląda lek Leflunomide Zentiva i co zawiera opakowanie
Leflunomide Zentiva 10 mg to tabletka powlekana barwy białej lub białawej, okrągła.
Napis na jednej stronie: ZBN

Tabletki powlekane pakowane są w blistry lub butelki.
Dostępne są opakowania zawierające 30 lub100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

Podmiot odpowiedzialny
Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

Wytwórca
LABORMED- PHARMA S.A.
B-dul. Theodor Pallady no. 44B, sector 3
code 032266, Bucharest,
Rumunia

ZENTIVA S.A.
B-dul. Theodor Pallady no. 50, sector 3
code 032266, Bucharest,
Rumunia

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

België/Belgique/Belgien
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България
Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika
Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark
Zentiva Denmark ApS
Tlf.: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland
Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Lietuva
Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország
Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta
Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland
Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti
Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España
Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France
Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska
Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland
Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland
Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia
Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Norge
Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich
Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska
Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal
Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România
ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija
Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika
Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland
Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige
Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji
Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych https://www.ema.europa.eu/.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Leflunomide Zentiva 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 pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwosci.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

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

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

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

Lek Leflunomide Zentiva stosuje się u dorosłych pacjentów w leczeniu aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów lub czynnej postaci artropatii łuszczycowej.

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

Objawy artropatii łuszczycowej obejmują zapalenie stawów, obrzęki, trudności w poruszaniu, ból oraz zaczerwienienie i złuszczanie skóry (zmiany skóry).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Leflunomide Zentiva

Kiedy nie stosować leku Leflunomide Zentiva
- w przypadku **uczulenia (nadwrażliwości)** na leflunomid (szczególnie ciężkie reakcje skórne, często z towarzyszącą gorączką, bólem stawu, czerwonymi plamami skóry lub pęcherzami (np. zespól Stevensa-Johnsona) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6), lub w przypadku uczulenia na teryflunomid (stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego),
- w przypadku zaburzenia czynności **wątroby,**
- w przypadku umiarkowanej do ciężkicej niewydolności **nerek,**
- w przypadku znacznego obniżenia stężenia **białka we krwi** (hipoproteinemia),
- w przypadku współistnienia chorób **zmniejszających odporność** organizmu takich jak niektóre zakażenia (np. AIDS),
- w przypadku zaburzenia czynności **szpiku** lub gdy liczba krwinek czerwonych, białych albo płytek krwi jest znacznie zmniejszona,

- w przypadku **ciężkich zakażeń**,
- w **ciąży** lub w przypadku podejrzenia, że pacjentka jest w ciąży, lub w okresie karmienia piersią.

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież
Leku Leflunomide Zentiva nie zaleca się stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Inne leki i Leflunomide Zentiva
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. To dotyczy także leków wydawanych bez recepty.

Jest to szczególnie istotne gdy zażywane są:

- inne leki stosowane w reumatoidalnym zapaleniu stawów, takie jak leki przeciwmalaryczne (np. chlorochina i hydroksychlorochina), preparaty złota stosowane domięśniowo lub doustnie, D-penicylamina, azatiopryna i inne leki immunosupresyjne (np. metotreksat)

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

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

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

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

Ciąża i karmienie piersią
Nie stosować leku Leflunomide Zentiva w **ciąży** lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w **ciąży**.
Jeśli podczas stosowania leku Leflunomide Zentiva kobieta jest w ciąży lub planuje zajście w ciążę wzrasta ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych u dziecka kobiet w wieku rozrodczym nie wolno stosować leku Leflunomide Zentiva jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji.
Jeżeli kobieta planuje zajście w ciążę po zakończeniu leczenia lekiem Leflunomide Zentiva, powinna wcześniej poinformować o tym lekarza prowadzącego. Po zakończeniu terapii lekiem Leflunomide Zentiva należy odczekać 2 lata, czas ten można jednak skrócić do kilku tygodni, przyjmując leki przyspieszające wydalanie leku Leflunomide Zentiva z organizmu.
W każdym przypadku należy przeprowadzić odpowiednie badania krwi, by upewnić się, czy eliminacja leku była wystarczająco skuteczna. Po uzyskaniu prawidłowego wyniku badania krwi i po miesięcznym okresie karencji można planować ciążę.

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

Zaleca się **natychmiastowe** poinformowanie lekarza i wykonanie badań ciążowych w przypadku podejrzewania ciąży u kobiety leczonej lekiem Leflunomide Zentiva lub, gdy nie minęły 2 lata od zakończenia terapii. Jeżeli wyniki badań potwierdzą ciążę, pacjentka musi przedyskutować z lekarzem

problem zagrożenia jakie leczenie lekiem Leflunomide Zentiva stanowi dla płodu. Lekarz może zalecić zastosowanie leków, które szybko i skutecznie wydalą lek Leflunomide Zentiva z organizmu.

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Leflunomide Zentiva może powodować zawroty głowy, które mogą upośledzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji. Pacjentowi nie wolno obsługiwać urządzeń mechanicznych, prowadzić pojazdów i wykonywać czynności stwarzających zagrożenie, jeżeli czuje, że jego zdolność koncentracji i szybkość reakcji jest zaburzona.

Lek Leflunomide Zentiva zawiera laktozę.
Jeżeli stwierdzono u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów należy przed zastosowaniem tego leku skontaktować się z lekarzem.

3. Jak stosować lek Leflunomide Zentiva

Lek ten należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

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

- w leczeniu reumatoidalnego zapalenie stawów: 10 lub 20 mg leku Leflunomide Zentiva na dobę w zależności od ciężkości choroby.
- w leczeniu czynnej postaci artropatii łuszczycowej: 20 mg leku Leflunomide Zentiva na dobę.

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

Odczuwalna poprawa stanu zdrowia może nastąpić po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Część chorych odczuwa dalszą poprawę po 4 do 6 miesiącach leczenia.
Lek Leflunomide Zentiva przeznaczony jest do podawania przez długi czas.

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

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

W razie 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.

Należy powiadomić **niezwłocznie** lekarza i przerwać stosowanie leku Leflunomide Zentiva 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, wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi - DRESS - ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), patrz punkt 2.

Należy powiadomić **niezwłocznie** lekarza w przypadku gdy:
- wystąpią objawy takie jak **bladość skóry**, **uczucie zmęczenia**, zwiększona skłonność do zakażeń lub **siniaków**, co może być sygnałem występowania zaburzeń w obrazie krwi,
- wystąpią objawy takie jak **uczucie zmęczenia, bóle brzucha** lub **żółtaczka** (wystąpienie żółtego zabarwienia skóry lub oczu), 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 wskazywać na chorobę płuc (chorobę śródmiąższową płuc lub nadciśnienie płucne),
- wystąpią nietypowe mrowienia, osłabienie lub ból w rękach lub stopach, które mogą świadczyć o problemach z nerwami (neuropatia obwodowa).

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów)
- niewielkie zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia),
- łagodne reakcje alergiczne,
- utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała (zwykle nieznaczne),
- osłabienie (astenia),
- bóle i zawroty głowy,
- nietypowe wrażenia czuciowe takie jak mrowienie (parestezja),
- łagodny wzrost ciśnienia tętniczego,
- zapalenie okrężnicy,
- biegunka,
- nudności, wymioty,
- zapalenie jamy ustnej lub owrzodzenie jamy ustnej,
- bóle brzucha,
- wzrost niektórych parametrów czynności wątroby,
- zwiększone wypadanie włosów,
- wyprysk, suchość skóry, rumień i świąd skóry,
- zapalenie ścięgna (ból spowodowany zapaleniem błony otaczającej ścięgna zwykle w okolicy stóp i rąk),
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi (kinaza kreatynowa)
- problemy z nerwami ramion lub nóg (neuropatia obwodowa).

Niezbyt często (mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość) i zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia),
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi,
- niepokój,
- zaburzenia smaku,
- pokrzywka (wysypka pokrzywkowa),
- zerwanie ścięgna,
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi (cholesterol, triglicerydy),
- zmniejszenie stężenia fosforanów.

Rzadko (mogą dotyczyć 1na 1000 pacjentów)
- zwiększenie liczby eozynofilów we krwi (eozynofilia), łagodne zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia) oraz zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów krwinek (pancytopenia),
- poważny wzrost ciśnienia tętniczego,
- zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc),
- poważne zwiększenie niektórych parametrów czynności wątroby, mogących prowadzić do ciężkich zaburzeń czynności wątroby takich jak zapalenie wątroby i żółtaczka,
- ciężkie infekcje zwane posocznicą, zagrażające życiu,
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi (dehydrogenaza mleczanowa).

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)
- znaczne zmniejszenie ilości białych krwinek (agranulocytoza),
- ciężkie i potencjalnie groźne reakcje alergiczne,
- zapalenie naczyń krwionośnych (*Vasculitis*, w tym zapalenie naczyń z martwicą skóry),
- zaburzenia w obrębie nerwów kończyn górnych i dolnych (neuropatia obwodowa),
- zapalenie trzustki (*Pancreatitis*),
- poważne nieprawidłowości w niektórych parametrach czynności wątroby, mogące prowadzić do ciężkich uszkodzeń wątroby lub martwicy, które mogą zakończyć się zgonem,
- ciężkie, czasem zagrażające życiu reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, rumień wielopostaciowy).

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

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Leflunomide Zentiva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Blister: przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Butelka: przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Leflunomide Zentiva

- Substancją czynną jest leflunomid.1 tabletka powlekana zawiera 20 mg leflunomidu
- Inne składniki leku to: w skład rdzenia tabletki wchodzą: skrobia kukurydziana, powidon (E 1201), krospowidon (E 1202), krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian (E 470b), laktoza jednowodna, w skład otoczki wchodzą: talk (E 553b), hydroksypropylometylocelulozа (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 8000 i żółty tlenek żelaza (E 172).

Jak wygląda lek Leflunomide Zentiva i co zawiera opakowanie
Leflunomide Zentiva 20 mg to tabletka powlekana barwy żółtawej lub ochry, trójkątna.
Napis na jednej stronie: ZBO

Wielkość opakowania
Tabletki powlekane pakowane są w blistry lub butelki.
Dostępne są opakowania zawierające 30, 50 i 100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

Wytwórca
LABORMED- PHARMA S.A.
B-dul. Theodor Pallady no. 44B, sector 3
code 032266, Bucharest,
Rumunia

ZENTIVA S.A.
B-dul. Theodor Pallady no. 50, sector 3
code 032266, Bucharest,
Rumunia

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

België/Belgique/Belgien
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България
Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Lietuva
Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika
Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark
Zentiva Denmark ApS
Tlf.: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland
Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti
Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España
Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France
Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska
Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland
Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland
Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia
Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Magyarország
Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta
Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland
Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge
Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich
Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska
Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal
Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România
ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija
Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika
Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland
Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Κύπρος
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Sverige
Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji
Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych https://www.ema.europa.eu/.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Leflunomide Zentiva 100 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 wątpliwosci.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:
1. Co to jest lek Leflunomide Zentiva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Leflunomide Zentiva
3. Jak stosować lek Leflunomide Zentiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Leflunomide Zentiva
6. Zawartość opakownia i inne informacje

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

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

Lek Leflunomide Zentiva stosuje się u dorosłych pacjentów w leczeniu aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów lub czynnej postaci artropatii łuszczycowej.

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

Objawy artropatii łuszczycowej obejmują zapalenie stawów, obrzęki, trudności w poruszaniu, ból oraz zaczerwienienie i złuszczanie skóry (zmiany skóry).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Leflunomide Zentiva

Kiedy nie stosować leku Leflunomide Zentiva
- w przypadku **uczulenia (nadwrażliwości)** na leflunomid (szczególnie ciężkie reakcje skórne, często z towarzyszącą gorączką, bólem stawu, czerwonymi plamami skóry lub pęcherzami (np. zespól Stevensa-Johnsona) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6), lub w przypadku uczulenia na teryflunomid (stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego),
- w przypadku zaburzenia czynności **wątroby,**
- w przypadku umiarkowanej do ciężkiej niewydolności **nerek,**
- w przypadku znacznego obniżenia stężenia **białka we krwi** (hipoproteinemia),
- w przypadku współistnienia chorób **zmniejszających odporność** organizmu takich jak niektóre zakażenia (np. AIDS),
- w przypadku zaburzenia czynności **szpiku** lub gdy liczba krwinek czerwonych, białych albo płytek krwi jest znacznie zmniejszona,

- w przypadku **ciężkich zakażeń**,
- w **ciąży** lub w przypadku podejrzenia, że pacjentka jest w ciąży, lub w okresie karmienia piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Leflunomide Zentiva należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież
Leku Leflunomide Zentiva nie zaleca się stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Inne leki i Leflunomide Zentiva
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. To dotyczy także leków wydawanych bez recepty.

Jest to szczególnie istotne gdy zażywane są:

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

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

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

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

Ciąża i karmienie piersią
Nie stosować leku Leflunomide Zentiva w **ciąży** lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży. Jeśli podczas stosowania leku Leflunomide Zentiva 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 Zentiva, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji.

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

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

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Leflunomide Zentiva może powodować zawroty głowy, które mogą upośledzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji. Pacjentowi nie wolno obsługiwać urządzeń mechanicznych, prowadzić pojazdów i wykonywać czynności stwarzających zagrożenie, jeżeli czuje, że jego zdolność koncentracji i szybkość reakcji jest zaburzona.

Lek Leflunomide Zentiva zawiera laktozę.
Jeżeli stwierdzono u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów należy przed zastosowaniem tego leku skontaktować się z lekarzem

3. Jak stosować lek Leflunomide Zentiva

Lek ten należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

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

- w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów: 10 lub 20 mg leku Leflunomide Zentiva na dobę w zależności od ciężkości choroby.
- w leczeniu czynnej postaci artropatii łuszczycowej: 20 mg leku Leflunomide Zentiva na dobę.

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

Odczuwalna poprawa stanu zdrowia może nastąpić po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Część chorych odczuwa dalszą poprawę po 4 do 6 miesiącach leczenia.
Lek Leflunomide Zentiva przeznaczony jest do podawania przez długi czas.

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

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

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielegniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

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

Należy powiadomić **niezwłocznie** lekarza i przerwać stosowanie leku Leflunomide Zentiva 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, wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi - DRESS - ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), patrz punkt 2.

Należy powiadomić **niezwłocznie** lekarza w przypadku gdy:
- wystąpią objawy takie jak **bladość skóry**, **uczucie zmęczenia**, zwiększona skłonność do zakażeń lub **siniaków**, co może być sygnałem występowania zaburzeń w obrazie krwi,
- wystąpią objawy takie jak **uczucie zmęczenia, bóle brzucha** lub **żółtaczka** (wystąpienie żółtego zabarwienia skóry lub oczu), 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 wskazywać na chorobę płuc (chorobę śródmiąższową płuc lub nadciśnienie płucne),
- wystąpią nietypowe mrowienia, osłabienie lub ból w rękach lub stopach, które mogą świadczyć o problemach z nerwami (neuropatia obwodowa).

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów)
- niewielkie zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia),
- łagodne reakcje alergiczne,
- utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała (zwykle nieznaczne),
- osłabienie (astenia),
- bóle i zawroty głowy,
- nietypowe wrażenia czuciowe takie jak mrowienie (parestezja),
- łagodny wzrost ciśnienia tętniczego,
- zapalenie okrężnicy,
- biegunka,
- nudności, wymioty,
- zapalenie jamy ustnej lub owrzodzenie jamy ustnej,
- bóle brzucha,
- wzrost niektórych parametrów czynności wątroby,
- zwiększone wypadanie włosów,
- wyprysk, suchość skóry, rumień i świąd skóry,
- zapalenie ścięgna (ból spowodowany zapaleniem błony otaczającej ścięgna zwykle w okolicy stóp i rąk),
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi (kinaza kreatynowa)
- problemy z nerwami ramion lub nóg (neuropatia obwodowa).

Niezbyt często (mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość) i zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia),
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi,
- niepokój,
- zaburzenia smaku,
- pokrzywka (wysypka pokrzywkowa),
- zerwanie ścięgna,
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi (cholesterol, triglicerydy),
- zmniejszenie stężenia fosforanów.

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 pacjentów)
- zwiększenie liczby eozynofilów we krwi (eozynofilia), łagodne zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia) oraz zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów krwinek (pancytopenia),
- poważny wzrost ciśnienia tętniczego,
- zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc),
- poważne zwiększenie niektórych parametrów czynności wątroby, mogących prowadzić do ciężkich zaburzeń czynności wątroby takich jak zapalenie wątroby i żółtaczka,
- ciężkie infekcje zwane posocznicą, zagrażające życiu,
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi (dehydrogenaza mleczanowa).

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)
- znaczne zmniejszenie ilości białych krwinek (agranulocytoza),
- ciężkie i potencjalnie groźne reakcje alergiczne,
- zapalenie naczyń krwionośnych (*Vasculitis*, w tym zapalenie naczyń z martwicą skóry),
- zaburzenia w obrębie nerwów kończyn górnych i dolnych (neuropatia obwodowa),
- zapalenie trzustki (*Pancreatitis*),
- poważne nieprawidłowości w niektórych parametrach czynności wątroby, mogące prowadzić do ciężkich uszkodzeń wątroby lub martwicy, które mogą zakończyć się zgonem,
- ciężkie, czasem zagrażające życiu reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy).

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

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Leflunomide Zentiva

Lek ten należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Leflunomide Zentiva

- Substancją czynną jest leflunomid. 1 tabletka powlekana zawiera 100 mg leflunomidu
- Inne składniki leku to: w skład rdzenia tabletki wchodzą: skrobia kukurydziana, powidon (E 1201), krospowidon (E 1202), talk (E 553b), krzemionka koloidalna bezwodna, stearynian magnezu (E 470b), laktoza jednowodna, w skład otoczki wchodzą: talk (E 553b), hydroksypropylometyloceluloza (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 8000 i żółty tlenek żelaza (E 172).

Jak wygląda lek Leflunomide Zentiva i co zawiera opakowanie

Leflunomide Zentiva 100 mg to tabletka powlekana barwy białej lub białawej.
Napis na jednej stronie: ZBP

Wielkość opakowania
Tabletki powlekane pakowane są w blistry.
Dostępne są opakowania zawierające 3 tabletki.

Podmiot odpowiedzialny
Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

Wytwórca
Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Francja

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

België/Belgique/Belgien
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България
Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika
Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark
Zentiva Denmark ApS
Tlf.: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Lietuva
Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország
Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta
Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Deutschland
Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti
Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España
Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France
Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska
Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland
Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland
Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia
Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Nederland
Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge
Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich
Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska
Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal
Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România
ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija
Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika
Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland
Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige
Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji
Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych https://www.ema.europa.eu/.