

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Leflunomidă ratiopharm 10 mg comprimate filmate  
Leflunomidă ratiopharm 20 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Leflunomidă ratiopharm 10 mg comprimate filmate  
Fiecare comprimat filmat conține leflunomidă 10 mg.

Leflunomidă ratiopharm 20 mg comprimate filmate  
Fiecare comprimat filmat conține leflunomidă 20 mg.

### Excipienți cu efect cunoscut

Leflunomidă ratiopharm 10 mg comprimate filmate  
Fiecare comprimat filmat conține lactoză 76 mg și lecitină din soia 0,06 mg.

Leflunomidă ratiopharm 20 mg comprimate filmate  
Fiecare comprimat filmat conține lactoză 152 mg și lecitină din soia 0,12 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat (comprimat).

Leflunomidă ratiopharm 10 mg comprimate filmate  
Comprimate filmate albe până la aproape albe, rotunde, cu diametrul de aproximativ 6 mm.

Leflunomidă ratiopharm 20 mg comprimate filmate  
Comprimate filmate albe până la aproape albe, rotunde, cu diametrul de 8 mm și un marcaj de divizare pe o față a comprimatului. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Leflunomida este indicată pentru tratamentul pacienților adulți cu:

- poliartrită reumatoidă activă, ca „medicament antireumatic modificator al bolii” (MAMB)
- artrită psoriazică activă.

Tratamentul recent sau concomitent cu MAMB hepatotoxice sau hematotoxice (de exemplu metotrexat) poate determina creșterea riscului de reacții adverse grave; de aceea, inițierea tratamentului cu leflunomidă trebuie efectuată cu atenție în ceea ce privește aceste aspecte referitoare la raportul beneficiu/risc.

În plus, dacă se înlocuiește leflunomida cu alt MAMB fără a se urma procedura de eliminare (vezi pct. 4.4), poate crește și riscul de reacții adverse grave, chiar pentru un timp îndelungat după înlocuire.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de către specialiști cu experiență în tratamentul poliartritei reumatoide și al artritei psoriazice.

Valorile serice ale alanin aminotransferazei (ALT) (sau valoarea serică a glutamat-piruvat transferazei GPT) și număratoarea completă a elementelor figurate sanguine, incluzând tabloul leucocitar și număratoarea trombocitelor, trebuie evaluate simultan și cu aceeași frecvență:

- înainte de inițierea tratamentului cu leflunomidă,
- la interval de două săptămâni în primele șase luni de tratament și
- ulterior, la interval de 8 săptămâni (vezi pct. 4.4).

### Doze

- În poliartrita reumatoidă: tratamentul cu leflunomidă se începe, de obicei, cu o doză de încărcare de 100 mg o dată pe zi, timp de 3 zile. Omiterea dozei de încărcare poate să scadă riscul de evenimente adverse (vezi pct. 5.1).  
Doza de întreținere recomandată este de 10 mg până la 20 mg leflunomidă o dată pe zi, în funcție de severitatea (activitatea) bolii.
- În artrita psoriazică: tratamentul cu leflunomidă se începe cu o doză de încărcare de 100 mg o dată pe zi, timp de 3 zile.  
Doza de întreținere recomandată este de 20 mg leflunomidă o dată pe zi (vezi pct. 5.1).

În general, efectul terapeutic apare după 4-6 săptămâni și se poate îmbunătăți în următoarele 4-6 luni.

### *Grupe speciale de pacienți*

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

### *Copii și adolescenți*

Leflunomidă ratiopharm nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu vârsta sub 18 ani, deoarece eficacitatea și siguranța în artrita reumatoidă juvenilă (ARJ) nu au fost stabilite (vezi pct. 5.1 și 5.2).

### Mod de administrare

#### Leflunomidă ratiopharm 10 mg comprimate filmate

Leflunomidă ratiopharm este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de lichid. Gradul de absorbție a leflunomidei nu este influențat de aportul concomitent de alimente.

#### Leflunomidă ratiopharm 20 mg comprimate filmate

Leflunomidă ratiopharm este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de lichid. Gradul de absorbție a leflunomidei nu este influențat de aportul concomitent de alimente.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate (în special la cei cu antecedente de sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf) la substanța activă, la principalul metabolit activ, teriflunomida, la arahide sau soia, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu insuficiență hepatică.
- Pacienți cu imunodeficiență severă, de exemplu SIDA.
- Pacienți cu funcție medulară semnificativ deprimată sau anemie, leucopenie, neutropenie sau trombocitopenie semnificative, determinate de alte cauze decât poliartrita reumatoidă sau artrita psoriazică.
- Pacienți cu infecții grave (vezi pct. 4.4).

- Pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă, deoarece experiența clinică la această grupă de pacienți este insuficientă.
- Pacienți cu hipoproteinemie severă, de exemplu sindrom nefrotic.
- Gravide sau femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu leflunomidă și ulterior, atât timp cât concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ sunt peste 0,02 mg/l (vezi pct. 4.6). Înaintea inițierii tratamentului cu leflunomidă, trebuie exclusă sarcina.
- Femei care alăptează (vezi pct. 4.6).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Administrarea concomitentă cu MAMB hepatotoxice sau hematotoxice (de exemplu metotrexat) nu este recomandată.

Metabolitul activ al leflunomidei, A771726, are un timp de înjumătățire plasmatică prelungit, în general de 1 până la 4 săptămâni. Chiar dacă tratamentul cu leflunomidă a fost întrerupt, pot să apară reacții adverse grave (de exemplu hepatotoxicitate, hematotoxicitate sau reacții alergice, vezi mai jos). De aceea, când apar astfel de reacții toxice sau dacă, din orice alt motiv, este necesară eliminarea rapidă a A771726 din organism, trebuie urmată procedura de eliminare. Procedura poate fi repetată, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Pentru procedurile de eliminare și alte acțiuni recomandate în cazul sarcinii dorite sau neintenționate, vezi pct. 4.6.

##### Reacții hepatice

În timpul tratamentului cu leflunomidă, au fost raportate cazuri rare de afectare hepatică severă, incluzând cazuri cu evoluție letală. Majoritatea cazurilor au apărut în primele 6 luni de tratament. În aceste cazuri, tratamentul concomitent cu alte medicamente hepatotoxice a fost raportat frecvent. Este esențial ca recomandările privind monitorizarea să fie respectate cu strictețe.

Valoarea serică a ALT (GPT) trebuie determinată înaintea inițierii tratamentului cu leflunomidă și cu aceeași frecvență ca și numărătoarea completă a elementelor figurate sanguine (la interval de două săptămâni) în timpul primelor șase luni de tratament și, ulterior, la interval de 8 săptămâni.

În cazul creșterii valorilor serice ale ALT (GPT) de 2 până la 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, doza poate fi redusă de la 20 mg la 10 mg, iar monitorizarea trebuie efectuată săptămânal. Dacă valorile serice ale ALT (GPT) crescute de peste 2 ori limita superioară a valorilor normale persistă sau dacă valorile serice ale ALT sunt de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu leflunomidă trebuie întrerupt și trebuie inițiată procedura de eliminare. Se recomandă ca monitorizarea enzimelor hepatice să se efectueze și după întreruperea tratamentului cu leflunomidă, până când valorile serice ale enzimelor hepatice se normalizează.

Deoarece sunt posibile efecte hepatotoxice aditive, este recomandat să se evite consumul de băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu leflunomidă.

Deoarece metabolitul activ al leflunomidei, A771726, este legat în proporție mare de proteinele plasmatice și este eliminat prin metabolizare hepatică și excreție biliară, este de așteptat ca, la pacienții cu hipoproteinemie, concentrațiile plasmatice de A771726 să fie crescute. Leflunomidă ratiopharm este contraindicat la pacienții cu hipoproteinemie severă sau cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3).

## Reacții hematologice

Odată cu determinarea valorilor serice ale ALT trebuie efectuată numărătoarea completă a elementelor figurate sanguine, incluzând tabloul leucocitar și numărătoarea trombocitelor, înaintea inițierii tratamentului cu leflunomidă, apoi la interval de 2 săptămâni în primele 6 luni de tratament și, ulterior, la interval de 8 săptămâni.

La pacienții cu anemie, leucopenie și/sau trombocitopenie preexistente, precum și la pacienții cu funcție medulară deprimată sau la cei cu risc de mielosupresie, riscul de tulburări hematologice este crescut. Dacă apar astfel de tulburări, trebuie luată în considerare procedura de eliminare (vezi mai jos) pentru scăderea concentrațiilor plasmatice ale metabolitului A771726.

În caz de reacții hematologice severe, incluzând pancitopenie, trebuie întrerupt tratamentul cu Leflunomidă ratiopharm precum și orice alt tratament mielosupresiv concomitent și trebuie inițiată procedura de eliminare.

## Asocieri cu alte tratamente

Până în prezent, nu a fost studiată în mod adecvat în studii clinice randomizate asocierea leflunomidei cu antimalaricele utilizate în bolile reumatice (de exemplu clorochină și hidroxiclorochină), săruri de aur administrate pe cale injectabilă sau orală, D-penicilamină, azatioprină și alte medicamente imunosupresoare, inclusiv inhibitorii factorului de necroză tumorală alfa (cu excepția metotrexatului, vezi pct. 4.5). Riscul asociat terapiei combinate, în special în cazul tratamentului pe termen lung, nu este cunoscut. Deoarece o astfel de terapie poate determina efecte toxice cumulate sau chiar sinergice (de exemplu hepato- sau hematotoxicitate), asocierea cu un alt MAMB (de exemplu metotrexat) nu este recomandată.

Nu este recomandată administrarea teriflunomidei în asociere cu leflunomida, deoarece leflunomida este precursorul teriflunomidei.

## Înlocuirea tratamentului

Deoarece leflunomida persistă în organism timp îndelungat, înlocuirea tratamentului cu un alt MAMB (de exemplu metotrexat) fără efectuarea procedurii de eliminare (vezi mai jos) poate crește probabilitatea apariției unor reacții adverse suplimentare, chiar un timp îndelungat de la înlocuire (adică interacțiune cinetică, toxicitate de organ).

Similar, tratamentul recent cu medicamente hepatotoxice sau hematotoxice (de exemplu metotrexat) poate intensifica reacțiile adverse; ca urmare, inițierea tratamentului cu leflunomidă trebuie analizată cu atenție, având în vedere aceste aspecte ale raportului beneficiu/risc, iar în faza inițială a înlocuirii tratamentului se recomandă o monitorizare mai atentă.

## Reacții cutanate

În caz de stomatită ulcerosoasă, tratamentul cu leflunomidă trebuie întrerupt.

La pacienții tratați cu leflunomidă, au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom Stevens Johnson sau necroliză epidermică toxică și reacție la medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). Imediat ce se observă reacții adverse cutanate și/sau la nivelul mucoaselor care ridică suspiciunea unor astfel de reacții adverse severe, terapia cu Leflunomidă ratiopharm și orice alt tratament asociat trebuie întrerupte și inițiată imediat procedura de eliminare a leflunomidei. Eliminarea completă este esențială în astfel de cazuri. În astfel de cazuri, este contraindicată reluarea tratamentului cu leflunomidă (vezi pct. 4.3).

După utilizarea leflunomidei, au fost raportate psoriazis pustulos și agravarea psoriazisului. Poate fi luată în considerare întreruperea tratamentului, având în vedere afecțiunea și antecedentele personale ale pacientului.

La pacienții care urmează tratament cu leflunomidă pot apărea ulcere cutanate. Dacă se suspectează ulcerul cutanat asociat cu administrarea de leflunomidă sau dacă ulcerele cutanate persistă în ciuda tratamentului adecvat, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu leflunomidă și o procedură completă de eliminare a medicamentului. Decizia de a relua administrarea leflunomidei după apariția ulcerelor cutanate trebuie să se bazeze pe raționamentul clinic al vindecării adecvate a plăgii.

### Infecții

Este cunoscut faptul că medicamentele cu proprietăți imunosupresoare – cum este leflunomida - pot crește susceptibilitatea pacienților la infecții, incluzând infecții cu germeni oportuniști. Infecțiile pot fi mai severe și, ca urmare, pot necesita tratament precoce și intensiv. În cazul în care apar infecții severe, necontrolate, poate fi necesară întreruperea tratamentului cu leflunomidă și inițierea procedurii de eliminare, așa cum este descrisă mai jos.

Au fost raportate cazuri rare de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) la pacienții la care se administrează leflunomidă și alte medicamente imunosupresoare.

Înainte de începerea tratamentului, toți pacienții trebuie evaluați pentru prezența tuberculozei active sau inactive („latente”), în conformitate cu recomandările locale. Această evaluare poate include antecedentele patologice personale, un posibil contact anterior cu bacilul tuberculozei și/sau teste de depistare adecvate, cum sunt radiografia pulmonară, testul la tuberculină și/sau testul de eliberare a interferonului gamma, după cum este cazul. Se reamintește medicilor prescriptori despre riscul unor rezultate fals negative ale testului cutanat la tuberculină, în special la pacienții cu boli severe sau imunocompromiși. Pacienții cu antecedente personale de tuberculoză trebuie monitorizați cu atenție, deoarece există posibilitatea reactivării infecției.

### Reacții respiratorii

În cursul tratamentului cu leflunomidă au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială, precum și cazuri rare de hipertensiune pulmonară (vezi pct. 4.8). Riscul apariției acestora poate fi crescut la pacienții cu istoric de pneumopatie interstițială. Pneumopatia interstițială este o afecțiune care poate avea evoluție letală, care poate să apară brusc în timpul tratamentului. Apariția simptomelor pulmonare, cum sunt tusea și dispneea, poate constitui un argument pentru întreruperea tratamentului și pentru efectuarea de investigații ulterioare, după caz.

### Neuropatie periferică

La pacienții tratați cu leflunomidă, au fost raportate cazuri de neuropatie periferică. La majoritatea pacienților, simptomatologia s-a ameliorat după întreruperea tratamentului cu leflunomidă. Cu toate acestea, a existat o mare variabilitate a rezultatelor finale și anume, la unii pacienți neuropatia s-a remis, iar la alți pacienți simptomele au persistat. Vârsta peste 60 de ani, asocierea cu medicamente neurotoxice și diabetul zaharat pot crește riscul de neuropatie periferică. Dacă la un pacient tratat cu leflunomidă se instalează neuropatia periferică, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu leflunomidă și efectuarea procedurii de eliminare a medicamentului (vezi pct. 4.4).

### Colită

Au fost raportate cazuri de colită, inclusiv colită microscopică, la pacienții tratați cu leflunomidă. Pacienților cărora li se administrează tratament cu leflunomidă, care prezintă diaree cronică de etiologie necunoscută, trebuie să li se efectueze proceduri de diagnosticare corespunzătoare.

### Tensiune arterială

Tensiunea arterială trebuie măsurată înaintea începerii tratamentului cu leflunomidă și, periodic, după aceea.

### Procrearea (recomandări pentru bărbați)

Bărbații trebuie avertizați despre posibila toxicitate fetală de origine paternă. De asemenea, în timpul tratamentului cu leflunomidă, contracepția trebuie garantată.

Nu există date specifice cu privire la riscul de toxicitate fetală de origine paternă. Cu toate acestea, nu s-au efectuat studii la animale pentru evaluarea acestui risc specific. Pentru a minimaliza orice risc posibil, bărbații care doresc să aibă un copil trebuie să aibă în vedere întreruperea tratamentului cu leflunomidă și administrarea de colestiramină 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile sau de pulbere de cărbune activat 50 g de 4 ori pe zi, timp de 11 zile.

În ambele cazuri, după aplicarea procedurii, se determină pentru prima dată concentrația plasmatică a metabolitului A771726. În continuare, concentrația plasmatică a metabolitului A771726 trebuie determinată încă o dată după un interval de cel puțin 14 zile. Dacă ambele valori ale concentrației plasmatice sunt sub 0,02 mg/l și după o perioadă de așteptare de minim 3 luni, riscul de toxicitate fetală este foarte mic.

### Procedura de eliminare

Se administrează colestiramină 8 g de 3 ori pe zi, zilnic. Alternativ, se administrează 50 g pulbere de cărbune activat de 4 ori pe zi, zilnic. Durata eliminării complete este, de obicei, de 11 zile. Durata se poate modifica în funcție de datele clinice sau de rezultatul testelor de laborator.

### Interferență cu determinarea nivelurilor de calciu ionic

Măsurarea nivelurilor de calciu ionic poate indica valori fals reduse în timpul tratamentului cu leflunomidă și/sau teriflunomidă (metabolitul activ al leflunomidei), în funcție de tipul de analizor al calciului ionic utilizat (de ex. analizor pentru gazele sanguine). Prin urmare, plauzibilitatea nivelurilor reduse de calciu ionic observate trebuie pusă sub semnul întrebării la pacienții tratați cu leflunomidă sau teriflunomidă. În cazul unor măsurători nesigure, se recomandă determinarea concentrației totale de calciu seric corectate în funcție de albumină.

### Excipienți

#### *Lactoză*

Leflunomidă ratiopharm conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Creșterea frecvenței reacțiilor adverse poate să apară în cazul utilizării recente sau concomitente a medicamentelor hepatotoxice sau hematotoxice sau când tratamentul cu leflunomidă este urmat de administrarea unor astfel de medicamente, fără efectuarea procedurii de eliminare (vezi, de asemenea, recomandările privind asocierea cu alte tratamente, pct. 4.4.). De aceea, se recomandă monitorizarea atentă a valorilor serice ale enzimelor hepatice și a parametrilor hematologici, în faza inițială după înlocuire.

## Metotrexat

În cadrul unui studiu clinic restrâns (n=30) în care s-au administrat concomitent leflunomidă (10 până la 20 mg pe zi) și metotrexat (10 până la 25 mg pe săptămână), s-a observat creșterea de 2 până la 3 ori a valorilor serice ale enzimelor hepatice la 5 din 30 de pacienți. În toate cazurile, creșterile au fost reversibile, la 2 pacienți în condițiile administrării în continuare a ambelor medicamente și la 3 pacienți după întreruperea leflunomidei. O creștere mai mare decât de 3 ori față de limita superioară a valorilor normale a fost observată la alți 5 pacienți. Și în aceste cazuri creșterile au fost reversibile, la 2 pacienți în condițiile administrării în continuare a ambelor medicamente și la 3 pacienți după întreruperea leflunomidei.

La pacienții cu poliartrită reumatoidă nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între leflunomidă (10 până la 20 mg pe zi) și metotrexat (10 până la 25 mg pe săptămână).

## Vaccinare

Nu sunt disponibile date clinice privind eficacitatea și siguranța vaccinărilor în timpul tratamentului cu leflunomidă. Cu toate acestea, nu este recomandată administrarea de vaccinuri care conțin virusuri vii atenuate. Trebuie luat în considerare timpul lung de înjumătățire plasmatică a leflunomidei atunci când se intenționează administrarea de vaccinuri care conțin virusuri vii atenuate după oprirea tratamentului cu Leflunomidă ratiopharm.

## Warfarină și alte anticoagulante cumarinice

Atunci când leflunomida a fost administrată concomitent cu warfarina, au fost raportate cazuri de creștere a timpului de protrombină. Într-un studiu de farmacologie clinică (vezi mai jos), a fost observată o interacțiune farmacodinamică între warfarină și A771726. Prin urmare, atunci când warfarina sau un alt anticoagulant cumarinic este administrat concomitent, se recomandă monitorizarea atentă și în dinamică a valorilor *international normalised ratio* (INR).

## AINS/Corticosteroizi

Dacă pacientului i se administrează deja tratament cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și/sau cu corticosteroizi, acesta poate fi continuat după începerea administrării leflunomidei.

## Efectul altor medicamente asupra leflunomidei:

### *Colestiramină sau cărbune activat*

Se recomandă ca la pacienții tratați cu leflunomidă să nu se administreze concomitent colestiramină sau pulbere de cărbune activat, deoarece acestea determină scăderea rapidă și semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale metabolitului A771726 (metabolitul activ al leflunomidei; vezi, de asemenea, pct. 5). Se consideră că mecanismul implică întreruperea circuitului enterohepatic și/sau eliminarea gastro-intestinală a metabolitului A771726.

### *Inhibitori și inductori ai CYP450*

Studiile de inhibare *in vitro*, efectuate pe microzomi hepatici umani, sugerează că izoenzimele 1A2, 2C19 și 3A4 ale citocromului P450 (CYP) sunt implicate în metabolizarea leflunomidei. Un studiu privind interacțiunile *in vivo* efectuat cu leflunomidă și cimetidină (inhibitor slab, nespecific, al citocromului P450 (CYP)) a demonstrat că nu există o influență semnificativă asupra expunerii la A771726. După administrarea concomitentă a unei doze unice de leflunomidă la subiecți tratați cu doze repetate de rifampicină (inductor nespecific al citocromului P450), concentrațiile plasmatice maxime ale A771726 au crescut cu aproximativ 40%, în timp ce ASC nu s-a modificat semnificativ. Mecanismul acestui efect este neclar.



## Efectul leflunomidei asupra altor medicamente:

### *Contraceptive orale*

În cadrul unui studiu efectuat la voluntare sănătoase cărora li s-a administrat leflunomidă concomitent cu un contraceptiv oral trifazic, conținând 30 micrograme etinilestradiol, eficacitatea contraceptivului nu a scăzut, iar farmacocinetica metabolitului A771726 a rămas în limitele predictibile. A fost observată o interacțiune farmacocinetică între contraceptivele orale și A771726 (vezi mai jos).

Următoarele studii privind interacțiunile farmacocinetice și farmacodinamice au fost efectuate cu A771726 (principalul metabolit activ al leflunomidei). La pacienții tratați cu leflunomidă, trebuie luate în considerare următoarele rezultate din studii și recomandări, deoarece nu pot fi excluse interacțiuni medicamentoase similare pentru leflunomida administrată în dozele recomandate:

#### Efectul asupra repaglinidei (substrat al CYP2C8)

După administrarea unor doze repetate de A771726, a existat o creștere a valorilor medii ale  $C_{max}$  și ASC pentru repaglinidă (de 1,7 ori și, respectiv, de 2,4 ori), ceea ce sugerează că A771726 este un inhibitor al CYP2C8 *in vivo*. Prin urmare, se recomandă supravegherea pacienților care utilizează concomitent medicamente metabolizate de CYP2C8, cum sunt repaglinida, paclitaxelul, pioglitazona sau rosiglitazona, deoarece expunerea la acestea poate fi mai mare.

#### Efectul asupra cafeinei (substrat al CYP1A2)

Dozele repetate de A771726 au scăzut valorile medii ale  $C_{max}$  și ASC pentru cafeină (substrat al CYP1A2) cu 18% și, respectiv, cu 55%, ceea ce sugerează că A771726 poate fi un inductor slab al CYP1A2 *in vivo*. Prin urmare, medicamentele metabolizate de CYP1A2 (cum sunt duloxetina, alosetronul, teofilina și tizanidina) trebuie utilizate cu precauție în timpul tratamentului, deoarece acesta poate determina diminuarea eficacității acestor medicamente.

#### Efectul asupra substraturilor transportorului de anioni organici 3 (OAT3)

După administrarea unor doze repetate de A771726, a existat o creștere a valorilor medii ale  $C_{max}$  și ASC pentru cefaclor (de 1,43 ori și, respectiv, de 1,54 ori), ceea ce sugerează că A771726 este un inhibitor al OAT3 *in vivo*. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când se administrează concomitent cu substraturi ale OAT3, cum sunt cefaclorul, benzilpenicilina, ciprofloxacina, indometacinul, ketoprofenul, furosemida, cimetidina, metotrexatul, zidovudina.

#### Efectul asupra substraturilor BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) și/sau ale polipeptidelor transportoare de anioni organici B1 și B3 (OATP1B1/B3)

După administrarea unor doze repetate de A771726, a existat o creștere a valorilor medii ale  $C_{max}$  și ASC pentru rosuvastatină (de 2,65 ori și, respectiv, de 2,51 ori). Cu toate acestea, nu a existat, aparent, nicio influență a acestei creșteri a expunerii plasmatice la rosuvastatină asupra activității hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductazei. În cazul administrării concomitente, doza de rosuvastatină nu trebuie să depășească 10 mg o dată pe zi. De asemenea, în cazul altor substraturi ale BCRP (de exemplu metotrexat, topotecan, sulfasalazină, daunorubicină, doxorubicină) și ale familiei OATP, în special al inhibitorilor HMG-CoA reductazei (de exemplu simvastatină, atorvastatină, pravastatină, metotrexat, nateglinidă, repaglinidă, rifampicină), administrarea concomitentă trebuie efectuată cu precauție. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor și simptomelor expunerii în exces la medicamente și trebuie luată în considerare reducerea dozelor acestor medicamente.

#### Efectul asupra contraceptivelor orale (etinilestradiol 0,03 mg și levonorgestrel 0,15 mg)

După administrarea unor doze repetate de A771726, a existat o creștere a valorilor medii ale  $C_{max}$  și  $ASC_{0-24}$  pentru etinilestradiol (de 1,58 ori și, respectiv, de 1,54 ori) și ale  $C_{max}$  și  $ASC_{0-24}$  pentru levonorgestrel (de 1,33 ori și, respectiv, de 1,41 ori). În timp ce această interacțiune nu este de așteptat să influențeze negativ eficacitatea contraceptivelor orale, trebuie luat în considerare tipul de tratament contraceptiv oral.

Efectul asupra warfarinei (substrat al CYP2C9)

Administrarea de doze repetate de A771726 nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii L-warfarinei, ceea ce indică faptul că A771726 nu este inhibitor sau inductor al CYP2C9. Cu toate acestea, s-a observat o scădere cu 25% a valorilor maxime ale *international normalised ratio* (INR) atunci când A771726 a fost administrat concomitent cu warfarina, comparativ cu warfarina utilizată în monoterapie. Prin urmare, atunci când warfarina este administrată concomitent, se recomandă monitorizarea atentă și în dinamică a valorilor INR.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Metabolitul activ al leflunomidei, A771726, poate determina malformații congenitale grave, atunci când este administrat în timpul sarcinii. Leflunomidă ratiopharm este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de până la 2 ani după întreruperea tratamentului (vezi mai jos „perioada de așteptare”) sau până la 11 zile după întreruperea tratamentului (vezi mai jos „perioada de eliminare”).

Pacienta trebuie sfătuită ca, în cazul oricărei întârzieri a menstruației sau al oricărui alt motiv de a suspiciiona o sarcină, trebuie să informeze imediat medicul pentru a efectua un test de sarcină, iar dacă testul este pozitiv, medicul și pacienta trebuie să discute despre riscul la care este expusă sarcina. Dacă procedura de eliminare, descrisă mai jos, este instituită imediat ce se constată întârzierea menstruației, este posibil ca scăderea rapidă a concentrațiilor plasmatice ale metabolitului activ să reducă riscul fetal determinat de leflunomidă.

În cadrul unui studiu prospectiv restrâns (n=64) efectuat la femei care au rămas gravide în mod neplanificat în timp ce au luat leflunomidă timp de maxim 3 săptămâni după concepție, la care s-a instituit o procedură de eliminare a medicamentului, nu au fost observate diferențe semnificative (p=0,13) în ceea ce privește incidența generală a defectelor structurale importante ale produsului de concepție (5,4%) comparativ cu oricare dintre grupuri de comparare (4,2% în grupul afectat de boală [n=108] și 4,2% în grupul gravidelor sănătoase [n=78]).

La femeile tratate cu leflunomidă și care intenționează să rămână gravide, se recomandă una dintre următoarele proceduri, pentru a se asigura că fătul nu este expus la concentrații toxice de A771726 (concentrația limită este sub 0,02 mg/l).

##### *Perioada de așteptare*

Este de așteptat ca valorile concentrațiilor plasmatice ale A771726 să fie de peste 0,02 mg/l pentru o perioadă lungă de timp. Este de așteptat ca acestea să scadă sub 0,02 mg/l, după aproximativ 2 ani de la întreruperea tratamentului cu leflunomidă.

După o perioadă de așteptare de 2 ani, se măsoară concentrația plasmatică a A771726 prima dată. În continuare, concentrația plasmatică a A771726 trebuie determinată din nou, după un interval de cel puțin 14 zile. Dacă ambele concentrații plasmatice sunt sub 0,02 mg/l, nu este de așteptat un risc teratogen.

Pentru informații suplimentare cu privire la testare, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață sau reprezentanța locală a acestuia (vezi pct. 7).

##### *Procedura de eliminare*

După întreruperea tratamentului cu leflunomidă:

- se administrează colestiramină 8 g de trei ori pe zi, timp de 11 zile,

- alternativ, se administrează pulbere de cărbune activat 50 g de 4 ori pe zi, timp de 11 zile.

Cu toate acestea, după oricare dintre procedurile de eliminare, se impune verificarea prin 2 determinări separate, efectuate la interval de cel puțin 14 zile și o perioadă de așteptare de o lună și jumătate între data la care s-a înregistrat prima concentrație plasmatică a A771726 sub 0,02 mg/l și fertilizare.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate că este necesară o perioadă de așteptare de 2 ani după întreruperea tratamentului cu leflunomidă, înainte de a rămâne gravide. Dacă nu este posibilă o perioadă de așteptare de aproximativ doi ani, în condiții de utilizare a unei metode contraceptive eficiente, poate fi recomandată instituirea profilactică a procedurii de eliminare.

Atât colestiramina cât și pulberea de cărbune activat pot influența absorbția estrogenilor și progesteronului astfel încât utilizarea contraceptivelor orale nu poate garanta o contracepție eficientă în cursul procedurii de eliminare cu colestiramină sau pulbere de cărbune activat. Se recomandă utilizarea unor metode contraceptive alternative.

#### Alăptarea

Studiile efectuate la animale au indicat faptul că leflunomida sau metaboliții săi trec în lapte. Ca urmare, femeile care alăptează nu trebuie să urmeze tratamentul cu leflunomidă.

#### Fertilitatea

Rezultatele din studii de fertilitate efectuate la animale nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității la masculi sau femele, dar au fost observate reacții adverse asupra organelor reproducătoare masculine în studiile de toxicitate după doze repetate (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

În cazul apariției unor reacții adverse cum sunt amețeli, poate fi afectată capacitatea pacientului de a se concentra și de a reacționa adecvat. În astfel de cazuri, pacienții trebuie să evite să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Cel mai frecvent raportate reacții adverse frecvente la leflunomidă sunt: ușoară creștere a tensiunii arteriale, leucopenie, parestezii, cefalee, amețeli, diaree, greață, vărsături, modificări la nivelul mucoasei bucale (de exemplu stomatită aftoasă, ulceratii la nivelul cavității bucale), dureri abdominale, accentuare a căderii părului, eczemă, erupții cutanate tranzitorii (inclusiv erupții cutanate maculo-papulare), prurit, xerodermie, tenosinovită, creșterea a concentrației plasmatice a CPK, anorexie, scădere ponderală (de obicei nesemnificativă), astenie, reacții alergice ușoare și creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (transaminaze (în special ALT), mai rar gamma-GT, fosfataza alcalină, bilirubină).

Clasificarea în funcție de frecvență a reacțiilor adverse anticipate

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

### *Infecții și infestări*

Rare: infecții severe, incluzând sepsis, care poate avea evoluție letală

Similar altor medicamente cu potențial imunosupresor, leflunomida poate crește susceptibilitatea la infecții, incluzând infecții cu germeni oportuniști (vezi, de asemenea, pct. 4.4). Astfel, incidența generală a infecțiilor poate crește (în special rinită, bronșită și pneumonie).

### *Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)*

Riscul de malignitate, în special afecțiuni limfoproliferative, este crescut în cazul utilizării anumitor medicamente imunosupresoare.

### *Tulburări hematologice și limfatice*

Frecvente: leucopenie (leucocite >2 g/l)  
Mai puțin frecvente: anemie, trombocitopenie ușoară (trombocite <100 g/l)  
Rare: pancitopenie (probabil prin mecanism antiproliferativ), leucopenie (leucocite <2 g/l), eozinofilie  
Foarte rare: agranulocitoză

Utilizarea recentă, concomitentă sau consecutivă de medicamente cu potențial mielotoxic poate fi asociată cu un risc crescut de reacții adverse hematologice.

### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Frecvente: reacții alergice ușoare  
Foarte rare: reacții anafilactice/anafilactoide severe, vasculită, incluzând vasculită cutanată necrotizantă

### *Tulburări metabolice și de nutriție*

Frecvente: creștere a concentrației plasmatice a CPK  
Mai puțin frecvente: hipokaliemie, hiperlipemie, hipofosfatemie  
Rare: creștere a concentrației plasmatice a LDH  
Cu frecvență necunoscută: hipouricemie

### *Tulburări psihice*

Mai puțin frecvente: anxietate

### *Tulburări ale sistemului nervos*

Frecvente: parestezii, cefalee, amețeli, neuropatie periferică

### *Tulburări cardiace*

Frecvente: creștere ușoară a tensiunii arteriale  
Rare: creștere severă a tensiunii arteriale

### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Rare: boală pulmonară interstițială (incluzând pneumonie interstițială), care poate avea evoluție letală  
Cu frecvență necunoscută hipertensiune pulmonară

### *Tulburări gastro-intestinale*

Frecvente: colită, inclusiv colită microscopică, cum sunt colita limfocitică, colita colagenoasă, diaree, greață, vărsături, modificări la nivelul mucoasei bucale (de exemplu stomatită aftoasă, ulcerații la nivelul cavității bucale), durere abdominală  
Mai puțin frecvente: tulburări ale gustului  
Foarte rare: pancreatită

### *Tulburări hepatobiliare*

Frecvente:	creșteri ale valorilor serice ale enzimelor hepatice (transaminaze [în special ALT], mai puțin frecvent gamma-GT, fosfataza alcalină, bilirubină)
Rare:	hepatită, icter/colestază
Foarte rare:	leziuni hepatice severe, cum sunt insuficiență hepatică și necroză hepatică acută, care pot avea evoluție letală

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Frecvente:	accentuare a căderii părului, eczemă, erupții cutanate tranzitorii (incluzând erupții cutanate maculo-papulare), prurit, xerodermie
Mai puțin frecvente:	urticarie
Foarte rare:	necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf
Cu frecvență necunoscută:	lupus eritematos cutanat, psoriazis pustulos sau agravare a psoriazisului, reacție la medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), ulcer cutanat

#### *Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*

Frecvente:	tenosinovită
Mai puțin frecvente:	ruptură de tendon

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

Cu frecvență necunoscută:	insuficiență renală
---------------------------	---------------------

#### *Tulburări ale aparatului genital și sânului*

Cu frecvență necunoscută:	scădere ușoară (reversibilă) a concentrației spermei, a numărului total de spermatozoizi și a motilității lor rapid progresive
---------------------------	--

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Frecvente:	anorexie, scădere ponderală (de obicei nesemnificativă), astenie
------------	--

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Au fost raportate cazuri de supradozaj cronic la pacienții care au utilizat leflunomidă în doze zilnice de până la de cinci ori mai mari decât doza zilnică recomandată și cazuri de supradozaj acut la adulți și copii. În majoritatea cazurilor de supradozaj, nu s-au raportat evenimente adverse. Evenimentele adverse în concordanță cu profilul de siguranță al leflunomidei au fost: durere abdominală, greață, diaree, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, anemie, leucopenie, prurit și erupții cutanate tranzitorie.

### Abordare terapeutică

În caz de supradozaj sau intoxicație, se recomandă administrarea de colestiramină sau cărbune activat, pentru a accelera eliminarea. Administrarea orală de colestiramină în doze de 8 g de trei ori pe zi timp de 24 de ore la trei voluntari sănătoși a scăzut concentrația plasmatică a metabolitului A771726 cu aproximativ 40% în 24 de ore și cu 49% până la 65% în 48 de ore.

S-a demonstrat că administrarea de cărbune activat (suspensie reconstituită din pulbere) pe cale orală sau pe sondă nazo-gastrică (50 g la fiecare 6 ore, timp de 24 de ore) scade concentrațiile plasmatice ale

metabolitului activ A771726 cu 37% în 24 de ore și cu 48% în 48 de ore. Aceste proceduri de eliminare pot fi repetate, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Studiile efectuate în condiții de hemodializă sau DPCA (dializă peritoneală cronică ambulatorie) au demonstrat că A771726, metabolitul principal al leflunomidei, nu este dializabil.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA13.

#### Farmacologie la om

Leflunomida este un medicament antireumatic modificator al bolii, cu proprietăți antiproliferative.

#### Farmacologie la animale

Leflunomida este eficace pe modele animale de artrită și alte boli autoimune și transplant, în special dacă este administrată în timpul fazei de sensibilizare. Prezintă efecte imunomodulatoare/imunosupresoare, acționează ca medicament antiproliferativ și prezintă proprietăți antiinflamatoare. Leflunomida demonstrează cele mai bune efecte protectoare pe modele animale de boli autoimune dacă se administrează în faza precoce de evoluție a bolii.

*In vivo*, este rapid și aproape complet metabolizată la A771726, care este activ *in vitro* și se presupune că este responsabil de efectul terapeutic.

#### Mecanism de acțiune

A771726, metabolitul activ al leflunomidei, inhibă dihidroorotat dehidrogenaza umană (DHODH) și prezintă activitate antiproliferativă.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### *Poliartrita reumatoidă*

Eficacitatea leflunomidei în tratamentul poliartritei reumatoide a fost demonstrată în 4 studii controlate (un studiu de fază II și 3 studii de fază III). În cadrul studiului de fază II YU203, 402 subiecți cu poliartrită reumatoidă activă au fost randomizați să li se administreze placebo (n=102) sau leflunomidă în doze de 5 mg pe zi (n=95), 10 mg pe zi (n=101) sau 25 mg pe zi (n=104). Durata tratamentului a fost de 6 luni.

La toți pacienții incluși în studiile de fază III s-a administrat o doză inițială de 100 mg, timp de 3 zile. În cadrul studiului MN301, 358 de subiecți cu poliartrită reumatoidă activă au fost randomizați să li se administreze leflunomidă 20 mg pe zi (n=133), sulfasalazină 2 g pe zi (n=133) sau placebo (n=92). Durata tratamentului a fost de 6 luni.

Studiul MN303 a fost o continuare opțională de 6 luni, de tip orb, a studiului MN301, fără braț placebo, care a permis astfel o comparație timp de 12 luni între leflunomidă și sulfasalazină.

În cadrul studiului MN302, 999 de subiecți cu poliartrită reumatoidă activă au fost randomizați să li se administreze leflunomidă 20 mg pe zi (n=501) sau metotrexat 7,5 mg pe săptămână, crescând la 15 mg pe săptămână (n=498). Administrarea suplimentară de folat a fost opțională și s-a utilizat numai la 10% dintre pacienți. Durata tratamentului a fost de 12 luni.

În cadrul studiului US301, 482 de subiecți cu poliartrită reumatoidă activă au fost randomizați să li se administreze leflunomidă 20 mg pe zi (n=182), metotrexat 7,5 mg pe săptămână, crescând la 15 mg pe săptămână (n=182) sau placebo (n=118). La toți pacienții s-a administrat folat 1 mg de două ori pe zi. Durata tratamentului a fost de 12 luni.

Leflunomida administrată în doză zilnică de cel puțin 10 mg (10 până la 25 mg în studiul YU203, 20 mg în studiile MN301 și US301) a fost semnificativ superioară din punct de vedere statistic față de placebo în ceea ce privește reducerea semnelor și simptomelor poliartritei reumatoide în toate cele trei studii controlate placebo. În cadrul studiului YU203, ratele de răspuns CAR (Colegiul American de Reumatologie) au fost de 27,7% pentru placebo, 31,9% pentru doza de leflunomidă 5 mg pe zi, 50,5% pentru doza de leflunomidă 10 mg pe zi și 54,5% pentru doza de leflunomidă de 25 mg pe zi. În cadrul studiilor de fază III, ratele de răspuns CAR pentru doza de leflunomidă 20 mg pe zi față de placebo au fost 54,6% față de 28,6% (studiul MN301) și de 49,4% față de 26,3% (studiul US301). După 12 luni de tratament activ, ratele de răspuns CAR la pacienții la care s-a administrat leflunomidă au fost de 52,3% (studiile MN301/303), 50,5% (studiul MN302) și 49,4% (studiul US301), comparativ cu 53,8% (studiile MN301/303) la pacienții la care s-a administrat sulfasalazină, 64,8% (studiul MN302) și 43,9% (studiul US301) la pacienții la care s-a administrat metotrexat. În studiul MN302, leflunomida a fost semnificativ mai puțin eficientă față de metotrexat. Cu toate acestea, în cadrul studiului US301 nu au fost observate diferențe semnificative între leflunomidă și metotrexat în ceea ce privește criteriile principale de evaluare a eficacității. Nu s-au observat diferențe între leflunomidă și sulfasalazină (studiul MN301). Efectul tratamentului cu leflunomidă a apărut la o lună, s-a stabilizat între 3 și 6 luni și a continuat pe tot parcursul tratamentului.

Un studiu de non-inferioritate, dublu-orb, randomizat, cu grupuri paralele, a comparat eficacitatea relativă a două doze zilnice de întreținere diferite de leflunomidă, 10 mg și 20 mg. Analiza rezultatelor a arătat că doza zilnică de întreținere de 20 mg a fost mai eficientă, pe de o parte, iar pe de altă parte, doza zilnică de întreținere de 10 mg este mai bine tolerată.

#### *Copii și adolescenți*

Leflunomida a fost evaluată în cadrul unui singur studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, cu comparator activ, efectuat la 94 de pacienți (47 în fiecare braț) cu artrită reumatoidă juvenilă cu implicare poliarticulară. Pacienții au avut vârste cuprinse între 3 și 17 ani și artrită reumatoidă juvenilă cu implicare poliarticulară, indiferent de tipul de debut al afecțiunii și nu au fost tratați anterior cu metotrexat sau leflunomidă. În acest studiu, dozele de încărcare și de întreținere de leflunomidă au fost stabilite în funcție de trei categorii de greutate: <20 kg, 20-40 kg și >40 kg. După 16 săptămâni de tratament, diferența între ratele de răspuns a fost semnificativă statistic în favoarea metotrexatului, după definiția ameliorării (DA) a ARJ  $\geq 30\%$  ( $p=0,02$ ). La pacienții responsivi, ameliorarea s-a menținut timp de 48 de săptămâni (vezi pct. 4.2).

Profilurile evenimentelor adverse la leflunomidă și metotrexat par a fi similare, dar dozele utilizate la pacienții cu greutate mai mică au determinat o expunere relativ mai mică (vezi pct. 5.2). Aceste date nu permit recomandarea unei doze eficiente și sigure.

#### *Artrita psoriazică*

Eficacitatea leflunomidei a fost demonstrată în studiul 3L01, controlat, randomizat, dublu-orb, efectuat la 188 pacienți cu artrită psoriazică, tratați cu 20 mg pe zi. Durata tratamentului a fost de 6 luni.

Leflunomida în doza de 20 mg pe zi a fost semnificativ superioară comparativ cu placebo în ceea ce privește reducerea simptomelor artritei la pacienții cu artrită psoriazică: procentele pacienților responsivi conform CRAP (Criteriile de Răspuns la tratament al Artritei Psoriazice) au fost de 59% în grupul tratat cu leflunomidă și de 29,7% în grupul la care s-a administrat placebo, la 6 luni ( $p<0,0001$ ). Efectul leflunomidei asupra ameliorării capacității funcționale și asupra reducerii leziunilor cutanate a fost modest.

#### *Studii efectuate după punerea pe piață*

Un studiu randomizat a evaluat rata de răspuns a eficacității clinice, la pacienți netratați anterior cu MAMB (n=121), cu poliartrită reumatoidă incipientă, care au fost tratați cu leflunomidă fie cu doza de 20 mg, fie cu doza de 100 mg, în două grupuri paralele, în timpul perioadei inițiale de tratament dublu-orb, cu durată de trei zile. Perioada inițială a fost urmată de o perioadă deschisă de tratament de întreținere, cu durată de trei luni, în timpul căreia ambele grupuri au fost tratate cu leflunomidă 20 mg

zilnic. Nu a fost observată o creștere suplimentară a beneficiului global în populația din studiu în cazul utilizării unei scheme de tratament cu doză de încărcare. Datele privind siguranța, obținute din ambele grupuri de tratament, au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al leflunomidei; cu toate acestea, incidența evenimentelor adverse gastro-intestinale și a creșterii valorilor serice ale enzimelor hepatice a tins să fie mai mare la pacienții tratați cu doza de încărcare de 100 mg leflunomidă.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Leflunomida este rapid transformată în metabolitul său activ, A771726, prin metabolizare la primul pasaj hepatic (deschiderea ciclului), la nivelul peretelui intestinal și ficatului. În cadrul unui studiu cu leflunomidă marcată radioactiv cu  $^{14}\text{C}$ , efectuat la trei voluntari sănătoși, nu s-a detectat leflunomidă nemodificată în plasmă, urină sau materiile fecale. În alte studii, concentrațiile plasmatice de leflunomidă nemodificată au fost detectate rar, dar au fost de ordinul ng/ml. Singurul metabolit radioactiv detectat în plasmă a fost A771726. Acest metabolit este responsabil de cea mai mare parte din activitatea *in vivo* a leflunomidei.

### Absorbție

Date privind excreția obținute în studiul efectuat cu leflunomidă marcată cu  $^{14}\text{C}$  sugerează că cel puțin 82% până la 95% din doză se absoarbe. Timpul necesar atingerii concentrației plasmatice maxime a metabolitului A771726 este foarte variabil; concentrația plasmatică maximă poate să apară între 1 și 24 de ore după administrarea unei doze unice. Leflunomida poate fi administrată cu alimente, deoarece cantitățile de medicament absorbite în prezența alimentelor și în condiții de repaus alimentar sunt comparabile. Datorită timpului de înjumătățire plasmatică foarte lung al A771726 (aproximativ 2 săptămâni), în studiile clinice s-a administrat o doză de încărcare de 100 mg pe zi, timp de 3 zile, pentru a facilita atingerea rapidă a concentrațiilor plasmatice de A771726 la starea de echilibru. Se apreciază că fără administrarea dozei de încărcare, realizarea concentrației plasmatice la starea de echilibru ar necesita aproximativ 2 luni de administrare. În studiile efectuate cu doze repetate, administrate la pacienți cu poliartrită reumatoidă, farmacocinetica metabolitului A771726 a fost liniară la doze cuprinse între 5 mg și 25 mg. În cadrul acestor studii, efectul clinic a fost strâns legat de concentrațiile plasmatice ale A771726 și de doza zilnică de leflunomidă. La doze de 20 mg pe zi, concentrația plasmatică medie a A771726 la starea de echilibru este de aproximativ 35 micrograme/ml. La starea de echilibru, concentrațiile plasmatice sunt de 33 până la 35 ori mai mari comparativ cu cele care apar după administrarea unei doze unice.

### Distributie

La om, A771726 se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (albumină). Proporția nelegată a A771726 este de aproximativ 0,62%. Legarea A771726 de proteinele plasmatice este liniară în intervalul concentrațiilor plasmatice terapeutice. Legarea A771726 pare a fi ușor mai scăzută și mai variabilă în plasma pacienților cu poliartrită reumatoidă sau insuficiență renală cronică. Legarea A771726 în proporție mare de proteinele plasmatice poate determina deplasarea altor medicamente care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice. Cu toate acestea, studiile *in vitro* privind interacțiunile cu privire la legarea de proteinele plasmatice efectuate cu warfarină la concentrații relevante clinic nu au demonstrat interacțiuni. Studii similare au arătat că ibuprofenul și diclofenacul nu deplasează A771726 de pe proteinele plasmatice, în timp ce fracțiunea liberă de A771726 a crescut de 2-3 ori în prezența tolbutamidei. A771726 a deplasat ibuprofenul, diclofenacul și tolbutamida, dar fracțiunea nelegată a acestor medicamente a crescut cu numai 10% până la 50%. Nu există date că aceste efecte sunt relevante clinic. În concordanță cu legarea în proporție mare de proteinele plasmatice, A771726 prezintă un volum aparent de distribuție mic (aproximativ 11 litri). Nu există o captare preferențială în eritrocite.

### Metabolizare

Leflunomida este metabolizată la un metabolit principal (A771726) și în mai mulți metaboliți secundari, printre care TFMA (4-trifluorometilanilină). Metabolizarea leflunomidei la A771726 și metabolizarea consecutivă a A771726 nu se realizează de către o singură enzimă și are loc la nivelul



fracțiunilor celulare microzomale și din citosol. Studiile de interacțiune efectuate cu cimetidină (inhibitor nespecific al citocromului P450) și rifampicină (inductor nespecific al citocromului P450) au indicat că, *in vivo*, izoenzimele CYP sunt implicate doar în mică măsură în metabolizarea leflunomidei.

### Eliminare

Eliminarea A771726 este lentă și este caracterizată printr-un clearance aparent de aproximativ 31 ml/oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienți este de aproximativ 2 săptămâni. După administrarea unei doze de leflunomidă marcată radioactiv, o cantitate egală de substanță marcată radioactiv a fost excretată atât în materiile fecale, probabil prin eliminare biliară, cât și în urină. A771726 a fost încă detectat în urină și materiile fecale la 36 de zile după administrarea unei doze unice. Principalii metaboliți urinari au fost derivații glucuronoconjugați ai leflunomidei (în special în probele recoltate de la 0 la 24 de ore) și un derivat de acid oxanilic al A771726. Principalul metabolit eliminat în materiile fecale a fost A771726.

La om s-a demonstrat că administrarea orală a unei suspensii de cărbune activat sau colestiramină determină creșterea rapidă și semnificativă a ratei de eliminare a A771726 și scăderea concentrațiilor plasmatice ale acestuia (vezi pct. 4.9). Se presupune că aceasta se realizează printr-un mecanism de dializă gastro-intestinală și/sau prin întreruperea circuitului enterohepatic.

### Insuficiență renală

Leflunomida a fost administrată pe cale orală în doză unică de 100 mg la 3 pacienți care efectuau ședințe de hemodializă și la 3 pacienți care efectuau ședințe de dializă peritoneală cronică ambulatorie (DPCA). Profilul farmacocinetic al A771726 la subiecții care efectuau DPCA a fost similar cu cel observat la voluntarii sănătoși. Eliminarea mai rapidă a A771726 a fost observată la subiecții care efectuau ședințe de hemodializă, fără ca aceasta să fie determinată de eliminarea medicamentului în dializat.

### Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date cu privire la tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică. Metabolitul activ A771726 se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice și se elimină prin metabolizare hepatică și excreție biliară. Aceste procese pot fi influențate de disfuncția hepatică.

### Copii și adolescenți

Farmacocinetica metabolitului A771726 după administrarea orală a leflunomidei a fost investigată la 73 de pacienți copii și adolescenți cu artrită reumatoidă juvenilă cu implicare poliarticulară (ARJ), cu vârste cuprinse între 3 și 17 ani. Rezultatele unei analize farmacocinetice la această populație au demonstrat că la pacienții copii și adolescenți cu greutate  $\leq 40$  kg expunerea sistemică la A771726 a fost mai mică (măsurată prin  $C_{se}$ ), comparativ cu pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă (vezi pct. 4.2).

### Vârstnici

Datele farmacocinetice la vârstnici (> 65 de ani) sunt limitate, dar în concordanță cu datele farmacocinetice observate la adulții mai tineri.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Leflunomida administrată oral și intraperitoneal a fost studiată în cadrul unor studii de toxicitate acută efectuate la șoareci și șobolani. Administrarea pe cale orală de doze repetate de leflunomidă la șoareci, timp de până la 3 luni, la șobolan și câine timp de până la 6 luni iar la maimuță timp de până la o lună a arătat că principalele organe afectate toxic au fost măduva osoasă, sângele, tractul gastro-intestinal, pielea, splina, timusul și ganglionii limfatici.

Principalele reacții adverse au fost anemie, leucopenie, trombocitopenie și panmielopatie reflectând mecanismul de acțiune principal al medicamentului (inhibarea sintezei ADN). La șobolan și câine s-au evidențiat corpusculi Heinz și/sau Howell Jolly. Alte reacții adverse observate la nivelul inimii, ficatului, corneei și tractului respirator pot fi explicate ca fiind infecții apărute ca urmare a imunosupresiei. La animale, efectele toxice au apărut la doze echivalente cu dozele terapeutice la om.

Leflunomida nu a prezentat efect mutagen. Cu toate acestea, metabolitul secundar, TFMA (4-trifluorometilanilină), a produs efecte clastogene și mutații punctiforme *in vitro*, însă informațiile disponibile privind potențialul unor asemenea efecte *in vivo* sunt insuficiente.

În cadrul unui studiu de carcinogenitate efectuat la șobolan, leflunomida nu a demonstrat potențial carcinogen. Într-un studiu de carcinogenitate efectuat la șoareci s-a observat creșterea incidenței limfoamelor maligne la masculii din grupul la care s-au administrat cele mai mari doze, considerate ca fiind determinate de activitatea imunosupresoare a leflunomidei. La femelele de șoarece s-a observat o incidență crescută, dependentă de doză, a adenoamelor bronhiolo-alveolare și a carcinoamelor pulmonare. Relevanța acestor observații la șoareci în ceea ce privește utilizarea clinică a leflunomidei este incertă.

Leflunomida nu a fost antigenică pe modelele animale.

Leflunomida a determinat efecte toxice embrionare și efecte teratogene la șobolan și iepure la doze din intervalul dozelor terapeutice la om și a determinat reacții adverse la nivelul organelor de reproducere la masculi în cadrul studiilor de toxicitate efectuate după doze repetate. Fertilitatea nu a fost diminuată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Lactoză monohidrat

Hidroxipropilceluloză slab substituită

Acid tartaric

Laurilsulfat de sodiu

Stearat de magneziu

#### Film

Lecitină (din boabe de soia)

Alcool polivinilic

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Gumă xantan

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din PEÎD cu zonă largă de deschidere, cu capacitate 40 ml, cu capac cu filet din polipropilenă, cu recipient integrat pentru desicant (silicagel alb), conținând 30 sau 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Leflunomidă ratiopharm 10 mg comprimate filmate

EU/1/10/654/001

EU/1/10/654/002

Leflunomidă ratiopharm 20 mg comprimate filmate

EU/1/10/654/003

EU/1/10/654/004

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 29 noiembrie 2010

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 iunie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
DE-48159 Münster  
Germania

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

### **• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul Autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se asigure că tuturor medicilor care probabil vor recomanda/utiliza leflunomidă li se va pune la dispoziție un pachet educațional care conține următoarele:

- Rezumatul Caracteristicilor Produsului
- Prospectul pentru medic

Prospectul pentru medic trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Că există un risc de afectare hepatică severă și, de aceea, determinarea regulată a valorilor serice ale ALT (valorilor serice ale GPT) este importantă pentru monitorizarea funcției hepatice. Informațiile furnizate în Prospectul pentru medic trebuie să ofere date despre scăderea dozei, întreruperea tratamentului și procedurile de eliminare a medicamentului în cazul unor valori serice crescute ale ALT.
- Riscul identificat de hepatotoxicitate sau toxicitate hematologică sinergică asociat cu terapia combinată cu un alt Medicament Antireumatic Modificator al Evoluției Bolii (de exemplu metotrexat).
- Că există un risc de teratogenitate și, de aceea, trebuie evitată sarcina până când concentrațiile plasmatiche de leflunomidă ajung la nivelul adecvat. Medicilor și pacienților trebuie să li se aducă la cunoștință că există un serviciu de consultanță ad-hoc disponibil pentru a oferi informații cu privire la testarea în laborator a concentrației plasmatiche de leflunomidă.
- Că există risc de infecții, inclusiv de infecții cu germeni oportuniști, precum și contraindicația pentru utilizarea medicamentului la pacienții imunocompromiși.
- Că este necesar ca pacienții să fie informați cu privire la riscurile importante asociate tratamentului cu leflunomidă și la măsurile de precauție adecvate atunci când se utilizează acest medicament.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se asigure că orice modificări ale profilului de siguranță al medicamentului de referință, care necesită modificări ale Planului de management al riscului sau ale Informațiilor despre produs, sunt implementate imediat pentru Leflunomidă ratiopharm.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Leflunomidă ratiopharm 10 mg comprimate filmate  
leflunomidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține leflunomidă 10 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză și lecitină din soia. Vezi prospectul pentru mai multe informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat  
30 comprimate filmate  
100 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/10/654/001 30 comprimate filmate  
EU/1/10/654/002 100 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Leflunomidă ratiopharm 10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Leflunomidă ratiopharm 10 mg comprimate  
leflunomidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține leflunomidă 10 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză și lecitină din soia. Vezi prospectul pentru mai multe informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat  
30 comprimate  
100 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ratiopharm GmbH

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/10/654/001 30 comprimate filmate

EU/1/10/654/002 100 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**AMBALAJUL SECUNDAR/AMBALAJUL CARE CONȚINE FLACONUL**  
**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Leflunomidă ratiopharm 20 mg comprimate filmate  
leflunomidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține leflunomidă 20 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză și lecitină din soia. Vezi prospectul pentru mai multe informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat  
30 comprimate filmate  
100 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/10/654/003 30 comprimate filmate  
EU/1/10/654/004 100 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Leflunomidă ratiopharm 20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Leflunomidă ratiopharm 20 mg comprimate  
leflunomidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține leflunomidă 20 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză și lecitină din soia. Vezi prospectul pentru mai multe informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat  
30 comprimate  
100 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ratiopharm GmbH

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/10/654/003 30 comprimate filmate

EU/1/10/654/004 100 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**



## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Leflunomidă ratiopharm 10 mg comprimate filmate leflunomidă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Leflunomidă ratiopharm și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Leflunomidă ratiopharm
3. Cum să luați Leflunomidă ratiopharm
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Leflunomidă ratiopharm
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Leflunomidă ratiopharm și pentru ce se utilizează

Leflunomidă ratiopharm conține substanța activă leflunomidă, care aparține unui grup de medicamente numite medicamente antireumatice.

Leflunomidă ratiopharm este utilizat pentru a trata pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă activă sau cu artrită psoriazică activă.

Simptomele poliartritei reumatoidale includ inflamația articulațiilor, umflare, dificultăți la mișcare și durere. Alte simptome, care afectează întregul organism, includ pierdere a poftei de mâncare, febră, lipsă de energie și anemie (număr insuficient de globule roșii în sânge).

Simptomele artritei psoriazice active includ inflamația articulațiilor, umflare, dificultăți la mișcare, durere și pete roșii pe piele, care se exfoliază (leziuni pe piele).

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Leflunomidă ratiopharm

##### Nu luați Leflunomidă ratiopharm

- dacă ați avut vreodată o reacție **alergică** la leflunomidă (în special, o reacție gravă la nivelul pielii, frecvent însoțită de febră, durere la nivelul articulațiilor, apariția de pete roșii pe piele sau de vezicule, de exemplu sindrom Stevens-Johnson), la arahide sau soia, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6), sau dacă sunteți alergic la teriflunomidă (utilizată pentru tratarea sclerozei multiple),
- dacă aveți orice fel de **probleme cu ficatul**,
- dacă aveți **probleme cu rinichii**, moderate până la severe,
- dacă aveți concentrații mult scăzute ale **proteinelor din sânge** (hipoproteinemie),
- dacă aveți orice fel de boală care vă afectează **sistemul imunitar** (de exemplu SIDA),
- dacă aveți orice fel de problemă cu **măduva osoasă** sau dacă aveți un număr scăzut de globule roșii sau albe în sânge sau un număr scăzut de plachete sanguine,

- dacă aveți o **infecție gravă**,
- dacă sunteți **gravidă**, credeți că sunteți gravidă sau alăptați.

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Leflunomidă ratiopharm, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- dacă ați avut vreodată **inflamație a plămânilor** (pneumopatie interstițială).
- dacă ați avut vreodată **tuberculoză** sau dacă ați venit în contact cu o persoană care are sau care a avut tuberculoză. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă efectueze teste, pentru a vedea dacă aveți tuberculoză.
- 
- dacă sunteți **bărbat** și doriți să aveți un copil. Deoarece nu se poate exclude trecerea Leflunomidei ratiopharm în spermă, trebuie utilizată o măsură contraceptivă sigură pe durata tratamentului cu Leflunomidă ratiopharm. Bărbații care doresc să aibă un copil trebuie să ceară sfatul medicului, care le poate recomanda să întrerupă tratamentul cu Leflunomidă ratiopharm și să ia anumite medicamente pentru a elimina Leflunomida ratiopharm rapid și suficient din organism. În acest caz, vi se va efectua o analiză a sângelui pentru a se stabili cu siguranță că Leflunomida ratiopharm a fost eliminată suficient de bine din organismul dumneavoastră și, după aceea, va trebui să așteptați încă cel puțin 3 luni înainte de a decide conceperea unui copil.
- dacă urmează să faceți o **analiză de sânge specifică (nivelul de calciu)**. Pot fi detectate niveluri de calciu fals reduse.

Leflunomidă ratiopharm poate determina, ocazional, unele tulburări la nivelul sângelui, ficatului, plămânilor sau nervilor din zona brațelor sau picioarelor. De asemenea, poate determina unele reacții alergice grave [inclusiv reacție la medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)] sau poate crește posibilitatea apariției unei infecții severe. Pentru informații suplimentare, vă rugăm să citiți punctul 4 (Reacții adverse posibile).

DRESS se manifestă inițial prin simptome asemănătoare gripei și erupție pe pielea de la nivelul feței, iar ulterior prin erupție extinsă pe piele, însoțită de temperatură mare, valori crescute ale enzimelor hepatice, observate la analizele de sânge, creștere a numărului unui tip de celule albe din sânge (eozinofilie) și prin mărirea ganglionilor limfatici.

Medicul dumneavoastră vă va efectua periodic **analize ale sângelui**, înainte și pe durata tratamentului cu Leflunomidă ratiopharm, pentru a vă urmări numărul de celule din sânge și funcția ficatului. De asemenea, medicul dumneavoastră vă va măsura periodic tensiunea arterială, deoarece Leflunomidă ratiopharm poate determina creșterea tensiunii arteriale.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți diaree cronică neexplicată. Medicul dumneavoastră poate solicita efectuarea de teste suplimentare pentru un diagnostic diferențial.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apare ulcer la nivelul pielii în timpul tratamentului cu Leflunomidă ratiopharm (vezi, de asemenea, punctul 4).

### Copii și adolescenți

Leflunomidă ratiopharm nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### Leflunomidă ratiopharm împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente eliberate fără prescripție medicală.

Acest lucru este important în special dacă luați:

- alte medicamente pentru tratamentul **poliartritei reumatoide**, cum sunt antimalaricele (de exemplu clorochină și hidroxiclорochină), săruri de aur administrate pe cale orală sau intramuscular, D-penicilamină, azatioprină și alte medicamente imunosupresoare (de exemplu metotrexat), deoarece aceste asocieri nu sunt recomandabile,

- warfarină și alte medicamente administrate pe cale orală, utilizate pentru subțierea sângelui, deoarece este necesară supraveghere pentru a diminua riscul de reacții adverse la acest medicament,
- teriflunomidă, pentru tratamentul sclerozei multiple,
- repaglinidă, pioglitazonă, nateglinidă sau rosiglitazonă pentru tratamentul diabetului zaharat,
- daunorubicină, doxorubicină, paclitaxel sau topotecan pentru tratamentul cancerului,
- duloxetine, pentru tratamentul depresiei, incontinenței urinare sau al bolii rinichilor la pacienții cu diabet zaharat,
- alosetron, pentru tratamentul diareei severe,
- teofilină, pentru tratamentul astmului bronșic,
- tizanidină, un relaxant muscular,
- contraceptive orale (care conțin etinilestradiol și levonorgestrel),
- cefaclor, benzilpenicilină (penicilină G), ciprofloxacina pentru tratamentul infecțiilor,
- indometacin, ketoprofen pentru tratamentul durerilor sau inflamației,
- furosemid, pentru tratamentul unor boli de inimă (diuretic - pentru creșterea eliminării de urină),
- zidovudină, pentru tratamentul infecției cu HIV,
- rosuvastatină, simvastatină, atorvastatină, pravastatină pentru tratamentul hipercolesterolemiei (valori mari ale colesterolului),
- sulfasalazină, pentru tratamentul bolii inflamatorii intestinale sau al poliartritei reumatoide,
- **un medicament numit colestiramină (utilizat pentru a reduce concentrațiile de colesterol) sau cărbune activat**, deoarece aceste medicamente pot să scadă cantitatea de Leflunomidă ratiopharm care este absorbită în organism,

Dacă luați deja un medicament **antiinflamator** nesteroidian (AINS) și/sau **corticosteroizi**, puteți continua să le luați și după ce ați început tratamentul cu Leflunomidă ratiopharm.

### Vaccinări

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă trebuie să fiți vaccinat. Anumite vaccinuri nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Leflunomidă ratiopharm și pentru o anumită perioadă de timp după încetarea tratamentului.

### Leflunomidă ratiopharm împreună cu alimente, băuturi și alcool

Leflunomidă ratiopharm poate fi luat cu sau fără alimente.

Nu este recomandat să consumați băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu Leflunomidă ratiopharm. Consumul de băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu Leflunomidă ratiopharm poate crește riscul de afectare a ficatului.

### Sarcina și alăptarea

**Nu** luați Leflunomidă ratiopharm dacă sunteți **gravidă** sau credeți că sunteți **gravidă**. Dacă sunteți gravidă sau rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Leflunomidă ratiopharm, riscul de a avea un copil cu malformații grave este crescut. Femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să ia Leflunomidă ratiopharm fără să utilizeze metode contraceptive sigure.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă intenționați să rămâneți gravidă după ce ați încetat tratamentul cu Leflunomidă ratiopharm, deoarece este nevoie să vă asigurați că Leflunomidă ratiopharm a fost complet eliminat din organism înainte de a încerca să rămâneți gravidă. Acest lucru poate dura până la 2 ani. Această perioadă poate fi scurtată la câteva săptămâni prin utilizarea anumitor medicamente care accelerează eliminarea Leflunomidă ratiopharm din organism.

În orice caz, va trebui confirmat printr-o analiză a sângelui faptul că Leflunomidă ratiopharm a fost eliminat suficient de bine din organism și, după aceea, va trebui să așteptați încă cel puțin o lună înainte de a rămâne gravidă.

Pentru informații suplimentare privind testele de laborator, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

În cazul în care credeți că puteți rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Leflunomidă ratiopharm sau în următorii 2 ani după întreruperea tratamentului, trebuie să vă adresați **imediat** medicului

dumneavoastră, pentru a vă face un test de sarcină. Dacă testul confirmă că sunteți gravidă, medicul dumneavoastră vă poate recomanda tratamentul cu anumite medicamente pentru a elimina Leflunomida ratiopharm rapid și suficient din organismul dumneavoastră, deoarece acest tratament poate reduce riscul la care este expus copilul.

Nu trebuie să luați Leflunomidă ratiopharm dacă **alăptați**, deoarece leflunomida trece în lapte.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Leflunomidă ratiopharm determină amețeli, care vă pot afecta capacitatea de a vă concentra și de a reacționa. Dacă apar amețeli, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

#### **Leflunomidă ratiopharm conține lactoză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

#### **Leflunomidă ratiopharm conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **Leflunomidă ratiopharm conține lecitină din soia**

Dacă sunteți alergic la arahide sau soia, nu utilizați acest medicament.

### **3. Cum să luați Leflunomidă ratiopharm**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza inițială uzuală de Leflunomidă ratiopharm este de 100 mg administrată o dată pe zi, în primele trei zile. După aceea, la majoritatea pacienților se administrează următoarele doze:

- Pentru poliartrita reumatoidă: 10 sau 20 mg Leflunomidă ratiopharm o dată pe zi, în funcție de severitatea afecțiunii.
- Pentru artrita psoriazică: 20 mg Leflunomidă ratiopharm o dată pe zi.

**Înghițiți** comprimatele **întregi**, cu multă apă.

Poate să dureze 4 săptămâni sau mai mult până când veți începe să simțiți ameliorarea afecțiunii dumneavoastră. Unii pacienți pot să perceapă chiar și ameliorări ulterioare după 4-6 luni de tratament. În mod obișnuit, veți lua Leflunomidă ratiopharm pentru perioade lungi de timp.

#### **Dacă luați mai multă Leflunomidă ratiopharm decât trebuie**

Dacă ați luat mai multă Leflunomidă ratiopharm decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau cereți sfatul altui medic. Dacă este posibil, luați cu dumneavoastră comprimatele sau cutia pentru a le arăta medicului.

#### **Dacă uitați să luați Leflunomida ratiopharm**

Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți, cu excepția cazului în care este aproape momentul pentru următoarea doză. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă **imediat** medicului dumneavoastră și opriți utilizarea Leflunomidă ratiopharm:

- dacă prezentați **slăbiciune**, stare de confuzie sau amețeli sau aveți **dificultăți la respirație**, deoarece acestea pot fi semnele unei reacții alergice grave,
- dacă apar **erupții trecătoare pe piele** sau **ulcerații la nivelul gurii**, deoarece acestea pot indica reacții severe, care uneori pot pune viața în pericol [de exemplu sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf, reacție la medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)], vezi pct. 2.

Adresați-vă **imediat** medicului dumneavoastră dacă prezentați:

- **piele palidă, oboseală** sau **vânățai**, deoarece acestea pot indica tulburări ale sângelui determinate de un dezechilibru între diferitele tipuri de celule care intră în compoziția sângelui,
- **oboseală, durere abdominală** sau **icter** (îngălbenire a albului ochilor sau a pielii), deoarece acestea pot indica afecțiuni grave, cum este insuficiența hepatică, care se poate finaliza cu deces,
- orice simptome de infecție, cum sunt **febră, durere în gât** sau **tuse**, deoarece acest medicament poate crește riscul de infecții severe, care pot pune viața în pericol,
- **tuse** sau **dificultăți la respirație**, deoarece acestea pot indica probleme ale plămânilor (boală pulmonară interstițială sau hipertensiune pulmonară),
- senzație neobișnuită de furnicături, slăbiciune sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor, deoarece acestea pot indica probleme ale nervilor (neuropatie periferică).

#### **Reacții adverse frecvente (pot apărea la 1 din 10 persoane)**

- scădere ușoară a numărului de globule albe din sânge (leucopenie),
- reacții alergice ușoare,
- pierdere a poftei de mâncare, scădere în greutate (în general nesemnificativă),
- oboseală (astenie),
- dureri de cap, amețeli,
- senzații anormale la nivelul pielii, asemănătoare furnicăturilor (parestezii),
- creștere ușoară a tensiunii arteriale,
- colită,
- diaree,
- greață, vărsături,
- inflamație sau ulcerații la nivelul gurii,
- durere abdominală,
- creștere a valorilor unor analize ale ficatului,
- accentuare a căderii părului,
- eczemă, senzație de uscăciune la nivelul pielii, erupții trecătoare pe piele, mâncărime,
- tendință (durere cauzată de inflamația membranei din jurul tendoanelor, în general de la nivelul picioarelor și mâinilor),
- creștere a valorilor anumitor enzime din sânge (creatinfosfokinază),
- probleme ale nervilor de la nivelul brațelor sau picioarelor (neuropatie periferică).

#### **Reacții adverse mai puțin frecvente (pot apărea la 1 din 100 de persoane)**

- scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie) și a numărului de plachete sanguine (trombocitopenie),
- scădere a concentrației potasiului din sânge,
- teamă fără motiv,
- modificări ale gustului,
- urticarie,
- ruptură de tendon,
- creștere a concentrației grăsimilor din sânge (colesterol și trigliceride),
- scădere a concentrației de fosfat din sânge.

#### **Reacții adverse rare (pot apărea la 1 din 1000 de persoane)**

- creștere a numărului de celule din sânge numite eozinofile (eozinofilie), scădere ușoară a numărului de globule albe din sânge (leucopenie), scădere a numărului tuturor celulelor din sânge (pancitopenie),
- creștere severă a tensiunii arteriale,
- inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială),
- creștere a valorilor unor teste ale funcției ficatului, care pot evolua spre afecțiuni grave, cum sunt hepatita și icterul,
- infecții severe, numite sepsis, care se pot finaliza cu deces,
- creștere a valorilor anumitor enzime din sânge (lactatdehidrogenază).

#### **Reacții adverse foarte rare (pot apărea la 1 din 10000 de persoane)**

- scădere importantă a numărului unor tipuri de globule albe din sânge (agranulocitoză),
- reacții alergice severe și posibil severe,
- inflamații ale vaselor de sânge (vasculită, incluzând vasculită cutanată necrotizantă),
- inflamație a pancreasului (pancreatită),
- afectare severă a ficatului, cum sunt insuficiență hepatică sau necroză hepatică, care se pot finaliza cu deces,
- reacții severe, care uneori pot pune viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf).

De asemenea, pot să apară, cu frecvență necunoscută, alte reacții adverse, cum sunt insuficiență renală, scădere a concentrațiilor de acid uric din sânge, infertilitate la bărbați (care este reversibilă când tratamentul cu acest medicament este oprit), lupus cutanat (caracterizat prin erupție/înroșire în zone ale pielii care sunt expuse la lumină), psoriazis (nou apărut sau agravat) și DRESS și ulcer la nivelul pielii (râni rotunde, deschise în piele, prin care se pot vedea țesuturile de dedesubt).

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează Leflunomidă ratiopharm**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

#### **Ce conține Leflunomidă ratiopharm**

- Substanța activă este leflunomida.  
Un comprimat filmat de Leflunomidă ratiopharm 10 mg conține leflunomidă 10 mg.
- Celelalte componente sunt în nucleu - lactoză monohidrat, hidroxipropilceluloză slab substituită, acid tartaric, laurilsulfat de sodiu și stearat de magneziu; în film – lecitină (din boabe de soia), alcool polivinilic, talc, dioxid de titan (E 171) și gumă xantan.

**Cum arată Leflunomida ratiopharm și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate Leflunomidă ratiopharm 10 mg sunt albe până la aproape albe, rotunde, cu diametrul de aproximativ 6 mm.

Comprimatele sunt ambalate în flacoane.

Leflunomidă ratiopharm 10 mg comprimate filmate: sunt disponibile mărimi de ambalaj cu 30 sau 100 comprimate filmate într-un flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul**

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Germania

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590



**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Τέλ: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Τέλ: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Leflunomidă ratiopharm 20 mg comprimate filmate leflunomidă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Leflunomida ratiopharm și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Leflunomidă ratiopharm
3. Cum să luați Leflunomidă ratiopharm
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Leflunomidă ratiopharm
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Leflunomidă ratiopharm și pentru ce se utilizează

Leflunomidă ratiopharm conține substanța activă leflunomidă, care aparține unui grup de medicamente numite medicamente antireumatice.

Leflunomidă ratiopharm este utilizat pentru a trata pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă activă sau cu artrită psoriazică activă.

Simptomele poliartritei reumatoide includ inflamația articulațiilor, umflare, dificultăți la mișcare și durere. Alte simptome, care afectează întregul organism, includ pierdere a poftei de mâncare, febră, lipsă de energie și anemie (număr insuficient de celule roșii sanguine).

Simptomele artritei psoriazice active includ inflamația articulațiilor, umflare, dificultăți la mișcare, durere și pete roșii pe piele, care se exfoliază (leziuni pe piele).

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Leflunomidă ratiopharm

##### Nu luați Leflunomidă ratiopharm

- dacă ați avut vreodată o reacție **alergică** la leflunomidă (în special, o reacție cutanată gravă, adesea însoțită de febră, durere articulară, apariția de pete roșii pe piele sau de vezicule, ca de exemplu sindrom Stevens-Johnson), la alune sau soia, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6) sau dacă sunteți alergic la teriflunomidă (utilizată pentru tratarea sclerozei multiple),
- dacă aveți orice fel de **probleme hepatice**,
- dacă aveți **probleme renale**, moderate până la severe,
- dacă aveți concentrații mult scăzute ale **proteinelor din sânge** (hipoproteinemie),
- dacă aveți orice fel de boală care vă afectează **sistemul imunitar** (de exemplu SIDA),
- dacă aveți orice fel de problemă cu **măduva osoasă** sau dacă aveți un număr redus de globule roșii sau albe în sângele dumneavoastră sau un număr redus de plachete sanguine,
- dacă suferiți de o **infecție gravă**,

- dacă sunteți **gravidă**, credeți că sunteți gravidă sau alăptați.

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Leflunomidă ratiopharm, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- dacă ați suferit vreodată de **inflamație a plămânilor** (pneumopatie interstițială).
- dacă ați avut vreodată **tuberculoză** sau dacă ați venit în contact cu o persoană care are sau care a avut tuberculoză. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă efectueze teste, pentru a vedea dacă aveți tuberculoză.
- dacă sunteți **bărbat** și doriți să aveți un copil. Deoarece nu se poate exclude trecerea Leflunomida ratiopharm în spermă, trebuie utilizată o măsură contraceptivă sigură pe durata tratamentului cu Leflunomidă ratiopharm. Bărbații care doresc să aibă un copil trebuie să ceară sfatul medicului, care le va putea recomanda să întrerupă tratamentul cu Leflunomidă ratiopharm și să ia anumite medicamente pentru a elimina Leflunomida ratiopharm rapid și suficient din organism. În acest caz, veți avea nevoie de o analiză a sângelui pentru a vă asigura că Leflunomida ratiopharm a fost eliminată suficient de bine din organismul dumneavoastră și, după aceea, va trebui să așteptați încă cel puțin 3 luni înainte de a decide conceperea unui copil.
- dacă urmează să faceți o **analiză de sânge specifică (nivelul de calciu)**. Pot fi detectate niveluri de calciu fals reduse.

Leflunomida ratiopharm poate determina ocazional unele probleme sanguine, hepatice, pulmonare sau nervilor din zona brațelor sau picioarelor. De asemenea, poate determina unele reacții alergice grave [inclusiv reacție la medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)] sau poate crește posibilitatea unei infecții severe. Pentru mai multe informații, vă rugăm să citiți pct. 4 (Reacții adverse posibile).

DRESS se manifestă inițial prin simptome asemănătoare gripei și erupție pe pielea de la nivelul feței, iar ulterior prin erupție extinsă pe piele, însoțită de temperatură mare, valori crescute ale enzimelor hepatice, observate la analizele de sânge, creștere a numărului unui tip de celule albe din sânge (eozinofilie) și prin mărirea ganglionilor limfatici.

Medicul dumneavoastră vă va efectua **analize de sânge** la intervale regulate, înainte și pe durata tratamentului cu Leflunomidă ratiopharm, pentru a vă supraveghea celulele sanguine și ficatul. De asemenea, medicul dumneavoastră vă va controla cu regularitate tensiunea arterială, deoarece Leflunomida ratiopharm poate determina creșterea tensiunii arteriale.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți diaree cronică neexplicată. Medicul dumneavoastră poate solicita efectuarea de teste suplimentare pentru un diagnostic diferențial.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apare ulcer la nivelul pielii în timpul tratamentului cu Leflunomidă ratiopharm (vezi, de asemenea, punctul 4).

### Copii și adolescenți

Leflunomidă ratiopharm nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### Leflunomidă ratiopharm împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente eliberate fără prescripție medicală.

Acest lucru este important mai ales dacă luați:

- alte medicamente pentru **poliartrita reumatoidă**, cum sunt antimalaricele (de exemplu clorochină și hidroxiclorochină), sărurile de aur pe cale orală sau intramuscular, D-penicilamina, azatioprina și alte medicamente imunosupresoare (de exemplu metotrexatul), deoarece aceste asocieri nu sunt recomandabile,

- warfarină și alte medicamente administrate pe cale orală, utilizate pentru subțierea sângelui, deoarece este necesară supraveghere pentru a diminua riscul de reacții adverse la acest medicament,
- teriflunomidă, pentru tratamentul sclerozei multiple,
- repaglinidă, pioglitazonă, nateglinidă sau rosiglitazonă pentru tratamentul diabetului zaharat,
- daunorubicină, doxorubicină, paclitaxel sau topotecan pentru tratamentul cancerului,
- duloxetine, pentru tratamentul depresiei, incontinenței urinare sau al bolii rinichilor la pacienții cu diabet zaharat,
- alosetron, pentru tratamentul diareei severe,
- teofilină, pentru tratamentul astmului bronșic,
- tizanidină, un relaxant muscular,
- contraceptive orale (care conțin etinilestradiol și levonorgestrel),
- cefaclor, benzilpenicilină (penicilină G), ciprofloxacina pentru tratamentul infecțiilor,
- indometacin, ketoprofen pentru tratamentul durerilor sau inflamației,
- furosemid, pentru tratamentul unor boli de inimă (diuretic - pentru creșterea eliminării de urină),
- zidovudină, pentru tratamentul infecției cu HIV,
- rosuvastatină, simvastatină, atorvastatină, pravastatină pentru tratamentul hipercolesterolemiei (valori mari ale colesterolului),
- sulfasalazină, pentru tratamentul bolii inflamatorii intestinale sau al poliartritei reumatoide,
- **un medicament numit colestiramină (utilizat pentru a reduce valorile crescute ale colesterolului) sau cărbune activat**, deoarece aceste medicamente pot reduce cantitatea de Leflunomidă ratiopharm care este absorbită în organism,

Dacă luați deja un medicament **antiinflamator** nesteroidian (AINS) și/sau **corticosteroizi**, puteți continua să le luați și după ce ați început tratamentul cu Leflunomidă ratiopharm.

### Vaccinări

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă trebuie să fiți vaccinat. Anumite vaccinuri nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Leflunomidă ratiopharm și pentru o anumită perioadă de timp după încetarea tratamentului.

### Leflunomidă ratiopharm împreună cu alimente, băuturi și alcool

Leflunomida ratiopharm poate fi luat cu sau fără alimente.

Nu este recomandat să consumați băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu Leflunomidă ratiopharm. Consumul de băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu Leflunomidă ratiopharm poate crește riscul de afectare a ficatului.

### Sarcina și alăptarea

**Nu** luați Leflunomidă ratiopharm dacă sunteți **gravidă** sau credeți că sunteți **gravidă**. Dacă sunteți gravidă sau rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Leflunomidă ratiopharm, riscul de a avea un copil cu malformații grave este crescut. Femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să ia Leflunomidă ratiopharm fără să utilizeze metode contraceptive sigure.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă planificați o sarcină după ce ați încetat tratamentul cu Leflunomidă ratiopharm, deoarece este nevoie să vă asigurați că Leflunomidă ratiopharm a fost complet eliminat din organism înainte de a încerca să rămâneți gravidă. Acest lucru poate dura până la 2 ani. Această perioadă poate fi scurtată la câteva săptămâni luând anumite medicamente care accelerează eliminarea Leflunomidei ratiopharm din organism.

În orice caz, va trebui confirmat printr-o analiză a sângelui că Leflunomida ratiopharm a fost eliminat suficient de bine din organism și, după aceea, va trebui să așteptați încă cel puțin o lună înainte de a rămâne gravidă.

Pentru alte informații privind testele de laborator, vă rugăm să contactați medicul dumneavoastră.

În cazul în care credeți că puteți rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Leflunomidă ratiopharm sau în următorii 2 ani după întreruperea tratamentului, trebuie să contactați **imediat** medicul dumneavoastră, pentru a vă face un test de sarcină. Dacă testul confirmă că sunteți gravidă, medicul

dumneavoastră vă poate recomanda un tratament cu anumite medicamente pentru a elimina Leflunomida ratiopharm rapid și suficient din organismul dumneavoastră, deoarece acest tratament poate reduce riscul la care este expus copilul.

Nu trebuie să luați Leflunomidă ratiopharm dacă **alăptați**, deoarece leflunomida trece în lapte.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Leflunomida ratiopharm determină amețeli, care vă pot afecta capacitatea de a vă concentra și de a reacționa. Dacă simțiți acest lucru, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

#### **Leflunomida ratiopharm conține lactoză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

#### **Leflunomidă ratiopharm conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **Leflunomida ratiopharm conține lecitină din soia**

Nu utilizați acest medicament dacă sunteți alergic la alune sau soia.

### **3. Cum să luați Leflunomidă ratiopharm**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza inițială obișnuită de Leflunomidă ratiopharm este de 100 mg o dată pe zi, în primele trei zile.

După aceea, cei mai mulți pacienți au nevoie de:

- Pentru poliartrita reumatoidă: 10 sau 20 mg de Leflunomidă ratiopharm o dată pe zi, în funcție de severitatea bolii.
- Pentru artrita psoriazică: 20 mg Leflunomidă ratiopharm o dată pe zi.

**Luați** comprimatul cu o cantitate mare de **apă**.

Poate să dureze 4 săptămâni sau mai mult până când veți începe să simțiți o ameliorare a stării dumneavoastră. Unii pacienți pot să perceapă chiar și ameliorări ulterioare după 4 – 6 luni de tratament.

În mod normal, veți lua Leflunomidă ratiopharm pentru perioade lungi de timp.

#### **Dacă luați mai multă Leflunomidă ratiopharm decât trebuie**

Dacă ați luat mai multă Leflunomidă ratiopharm decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau cereți sfatul altui medic. Dacă este posibil, luați cu dumneavoastră comprimatele sau cutia pentru a le arăta medicului.

#### **Dacă uitați să luați Leflunomidă ratiopharm**

Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o imediat ce v-ați amintit, cu excepția cazului în care se apropie ora pentru următoarea doză. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă **imediat** medicului dumneavoastră și opriți utilizarea Leflunomidei ratiopharm:

- dacă aveți **slăbiciune**, senzație de gol în cap sau amețeli sau aveți **dificultăți de respirație**, deoarece acestea pot fi semnele unei reacții alergice grave,
- dacă vă apar **erupții pe piele** sau **ulcerații la nivelul gurii**, deoarece acestea pot indica reacții severe, care uneori pot pune viața în pericol [de exemplu sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf, reacție la medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)], vezi pct. 2.

Adresați-vă **imediat** medicului dumneavoastră dacă prezentați:

- **piele palidă, oboseală** sau **vânățai**, deoarece acestea pot indica tulburări sanguine determinate de un dezechilibru între diferitele tipuri de celule care intră în compoziția sângelui,
- **oboseală, durere abdominală** sau **icter** (îngălbenire a albului ochilor sau a pielii), deoarece acestea pot indica afecțiuni grave, precum insuficiența hepatică, care poate fi letală,
- orice simptome de infecție, cum sunt **febră, durere în gât** sau **tuse**, deoarece acest medicament poate crește riscul de infecții severe, care pot pune viața în pericol,
- **tuse** sau **dificultăți la respirație**, deoarece acestea pot indica probleme ale plămânilor (boală pulmonară interstițială sau hipertensiune pulmonară),
- senzație neobișnuită de furnicături, slăbiciune sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor, deoarece acestea pot indica probleme ale nervilor (neuropatie periferică).

#### **Reacții adverse frecvente (pot apărea la 1 din 10 persoane)**

- scădere ușoară a numărului de globule albe din sânge (leucopenie),
- reacții alergice ușoare,
- lipsa poftei de mâncare, scădere în greutate (de obicei nesemnificativă),
- oboseală (astenie),
- dureri de cap, amețeli,
- senzații anormale la nivelul pielii ca niște furnicături (parestezii),
- creștere ușoară a tensiunii arteriale,
- colită,
- diaree,
- greață, vărsături,
- inflamație sau ulcerații la nivelul gurii,
- durere abdominală,
- creștere a valorilor unor analize hepatice,
- accentuare a căderii părului,
- eczemă, senzație de uscăciune la nivelul pielii, erupții pe piele, mâncărime,
- tendinită (manifestată prin durere determinată de inflamația membranei din jurul tendoanelor, de obicei la picioare și la mâini),
- creștere a valorilor anumitor enzime din sânge (creatinfosfokinază),
- probleme ale nervilor de la nivelul brațelor sau picioarelor (neuropatie periferică).

#### **Reacții adverse mai puțin frecvente (pot apărea la 1 din 100 de persoane)**

- scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie) și a numărului de plachete sanguine (trombocitopenie),
- scădere a concentrației potasiului din sânge,
- anxietate,
- modificări ale gustului,
- urticarie (erupție pe piele, sub forma unei iritații),
- ruptură de tendon,
- creștere a concentrației grăsimilor din sânge (colesterol și trigliceride),
- scădere a concentrației de fosfat din sânge.

#### **Reacții adverse rare (pot apărea la 1 din 1000 de persoane)**

- creștere a numărului de celule din sânge numite eozinofile (eozinofilie), scădere ușoară a numărului de globule albe din sânge (leucopenie), scăderea numărului tuturor celulelor sanguine (pancitopenie),
- creștere severă a tensiunii arteriale,
- inflamație a plămânilor (pneumopatie interstițială),
- creștere a valorilor unor teste ale funcției ficatului, care pot evolua spre afecțiuni grave, cum sunt hepatita și icterul,
- infecții severe, numite sepsis, care pot fi letale,
- creștere a valorilor anumitor enzime din sânge (lactatdehidrogenaza).

#### **Reacții adverse foarte rare (pot apărea la 1 din 10000 de persoane)**

- scădere importantă a numărului unor globule albe din sânge (agranulocitoză),
- reacții alergice severe și potențial severe,
- inflamații ale vaselor de sânge (vasculită, inclusiv vasculită cutanată necrotizantă),
- inflamație a pancreasului (pancreatită),
- afectare hepatică severă, cum sunt insuficiența sau necroza hepatică, care pot fi letale,
- reacții severe, care uneori pot pune viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf).

De asemenea, pot să apară, cu frecvență necunoscută, și alte reacții adverse, cum sunt insuficiența renală, scăderea concentrațiilor de acid uric din sânge, infertilitate la bărbați (care este reversibilă când tratamentul cu acest medicament este oprit), lupus cutanat (caracterizat prin erupție/înroșire în zone ale pielii care sunt expuse la lumină), psoriazis (nou apărut sau agravat) și DRESS și ulcer la nivelul pielii (răni rotunde, deschise în piele, prin care se pot vedea țesuturile de dedesubt).

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează Leflunomidă ratiopharm**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

#### **Ce conține Leflunomida ratiopharm**

- Substanța activă este leflunomida.  
Un comprimat filmat de Leflunomidă ratiopharm 20 mg conține leflunomidă 20 mg.
- Celelalte componente sunt în nucleu - lactoză monohidrat, hidroxipropilceluloză slab substituită, acid tartaric, laurilsulfat de sodiu și stearat de magneziu; în film – lecitină (din boabe de soia), alcool polivinilic, talc, dioxid de titan (E171) și gumă xantan.

#### **Cum arată Leflunomidă ratiopharm și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate Leflunomidă ratiopharm 20 mg sunt albe până la aproape albe, rotunde, cu un diametru de aproximativ 8 mm și o linie de divizare pe una din fețele comprimatului. Comprimatul poate fi divizat în două părți egale

Comprimatele sunt ambalate în flacoane.

Comprimate filmate Leflunomidă ratiopharm 20 mg: sunt disponibile mărimi de ambalaj cu 30 sau 100 de comprimate filmate într-un flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul**

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Germania

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590



**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Τέλ: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Τέλ: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.