

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Leflunomidă Teva 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține leflunomidă 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 97,25 mg și lactoză anhidră 3,125 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate rotunde, albe, marcate cu "10" pe una dintre fețe și cu "T" pe cealaltă față.

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)

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.

Alanin aminotransferaza (ALT) sau glutamic-piruvat transferaza serică (GPT) și numărătoarea completă a elementelor figurate sanguine, incluzând tabloul leucocitar și numărătoarea trombocitelor, trebuie efectuate simultan și cu aceeași frecvență:

- înainte de inițierea tratamentului cu leflunomidă,
- la fiecare două săptămâni în primele șase luni de tratament și
- ulterior, la fiecare 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 10 mg până la 20 mg leflunomidă o dată pe zi, în funcție de severitatea (activitatea) bolii.

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

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 Teva 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

Comprimatele Leflunomidă Teva 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 la substanța activă (în special la cei cu antecedente de sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf) 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, datorate altor cauze decât poliartrita reumatoidă.
- 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 în perioada fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficace 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 recomandabilă.

Metabolitul activ al leflunomidei, A771726, prezintă un timp de înjumătățire lung, 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.

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

În cazul creșterii valorilor ALT (GPT) de 2 până la 3 ori limita superioară a valorilor normale, doza poate fi redusă de la 20 mg la 10 mg, iar monitorizarea trebuie efectuată săptămânal. Dacă valorile ALT (GPT) crescute de peste 2 ori limita superioară a valorilor normale persistă sau dacă valorile 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 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 plasmatică și este eliminat prin metabolizare hepatică și excreție biliară, este de așteptat ca, la pacienții cu hipoproteinemie, concentrațiile plasmatică de A771726 să fie crescute. Leflunomida este contraindicat la pacienții cu hipoproteinemie severă sau cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3).

Reacții hematologice

Odată cu determinarea ALT, trebuie efectuată numărătoarea completă a elementelor figurate sanguine, incluzând tabloul leucocitar și numărătoarea trombocitelor, înaintea inițierii tratamentului cu leflunomidă, apoi la fiecare 2 săptămâni în primele 6 luni de tratament și, ulterior, la fiecare 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 plasmatică ale metabolitului A771726.

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

Asocieri cu alte tratamente

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, nu a fost studiată în mod adecvat în studii clinice randomizate, până în prezent (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.

Se recomandă precauție în cazul în care leflunomida este administrată în asociere cu medicamente metabolizate pe calea izoenzimei CYP 2C9, altele decât AINS, cum sunt fenitoina, warfarina, fenprocumona și tolbutamida.

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 ulceroasă, tratamentul cu leflunomidă trebuie întrerupt.

La pacienții tratați cu leflunomidă, au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom Stevens Johnson sau necroliză epidermică toxică. Imediat ce se observă reacții adverse cutanate și/sau la nivelul mucoaselor care ridică suspiciunea unor astfel de reacții severe, leflunomida 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.

Infecții

Este cunoscut faptul că medicamentele cu proprietăți imunosupresoare – cum este leflunomida - pot crește susceptibilitatea pacienților la infecții, incluzând infecții oportuniste. 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 pacienți la care se administrează leflunomidă asociată alte medicamente imunosupresoare.

Trebuie luat în considerare riscul de apariție a tuberculozei. La pacienții care prezintă și alți factori de risc pentru tuberculoză, trebuie luată în considerare testarea reactivității la tuberculină.

Reacții respiratorii

În timpul tratamentului cu leflunomidă au fost raportate cazuri de pneumopatie interstițială (vezi pct. 4.8). Riscul apariției acesteia este 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 Teva, au fost raportate cazuri de neuropatie periferică. La majoritatea pacienților, simptomatologia s-a ameliorat după întreruperea tratamentului cu Leflunomidă Teva. 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 Teva se instalează neuropatia periferică, trebuie avută în vedere

întreruperea tratamentului cu Leflunomidă Teva și efectuarea procedurii de eliminare a medicamentului (vezi pct. 4.4).

Tensiune arterială

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

Procreere (recomandări pentru bărbați)

Pacienții de sex masculin trebuie atenționați despre posibilitatea apariției efectelor toxice fetale de cauză paternă. De asemenea, în timpul tratamentului cu leflunomidă, contracepția trebuie asigurată.

Nu există date specifice cu privire la riscul de toxicitate fetală de cauză 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 procreeze 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 pulbere de cărbune activat 50 g de 4 ori pe zi, timp de 11 zile.

În ambele cazuri, 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 scăzut.

Procedura de eliminare

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

Lactoză

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studii privind interacțiunile au fost efectuate 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 enzimelor hepatice și a parametrilor hematologici, în faza inițială după înlocuire.

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

Se recomandă ca la pacienții tratați cu leflunomidă să nu li se administreze colestiramină sau cu 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.

Dacă pacientul este deja tratat cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și/sau glucocorticoizi, aceste medicamente pot fi administrate în continuare după inițierea tratamentului cu leflunomidă.

Enzimele implicate în metabolizarea leflunomidei și a metabolitelor săi nu se cunosc cu exactitate. Un studiu privind interacțiunile *in vivo* efectuat cu cimetidină (inhibitor nespecific al citocromului P450) a demonstrat lipsa interacțiunilor semnificative. 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.

Studiile *in vitro* au indicat faptul că A771726 inhibă activitatea izoenzimei 2C9 a citocromului P450 (CYP 2C9). În studiile clinice, nu s-au observat probleme de siguranță atunci când au fost administrate concomitent leflunomidă și AINS metabolizate pe calea CYP 2C9. Se recomandă prudență în cazul în care leflunomida se administrează concomitent cu medicamente, altele decât AINS, metabolizate pe calea izoenzimei CYP 2C9, cum sunt: fenitoină, warfarină, fenprocumonă și tolbutamidă.

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.

Vaccinări

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la eficacitatea și siguranța vaccinărilor efectuate în timpul tratamentului cu leflunomidă.

Cu toate acestea, vaccinarea cu vaccinuri vii atenuate nu este recomandată. Atunci când se recomandă vaccinarea cu un vaccin viu atenuat după ce s-a întrerupt tratamentul cu leflunomidă, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire plasmatică lung al leflunomidei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace 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 să fie sfătuită ca, în cazul oricărei întârzieri a menstruației sau al oricărui alt motiv de a suspecta 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, urmat de 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 pot fie 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 Detinătorul 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 prima concentrație plasmatică sub 0,02 mg/l și fertilizare.

Femeile aflate în perioada 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 fie tratate cu leflunomidă.

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 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, accentuarea căderii părului, eczemă, erupții cutanate tranzitorii (inclusiv erupții cutanate maculo-papulare), prurit, xerodermie, tenosinovită, creșterea CPK, anorexie, scădere ponderală (de obicei nesemnificativă), astenie, reacții alergice ușoare și creșterea valorilor enzimelor hepatice (transaminaze (în special ALT), mai rar gamma-GT, fosfatază 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 oportuniste (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/anafilactoid severe, vasculită, incluzând vasculită cutanată necrotizantă

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: creșterea CPK

Mai puțin frecvente: hipokaliemie, hiperlipemie, hipofosfatemie

Rare: creșterea 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

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: diaree, greață, vărsături, modificări la nivelul mucoasei bucale (de exemplu stomatită aftoasă, ulceratii la nivelul cavității bucale), durere abdominală

Mai puțin frecvente: tulburări ale gustului

Foarte rare: pancreatită

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: creșteri ale valorilor enzimelor hepatice (transaminaze [în special ALT], mai puțin frecvent gamma-GT, fosfatază 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: accentuarea 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 agravarea psoriazisului

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

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 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, creșterea valorilor enzimelor hepatice, anemie, leucopenie, prurit și erupții cutanate tranzitorie.

Tratament

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 modificador 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), leflunomidă 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) sau 25 mg/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/zi (n=133), sulfasalazină 2 g/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/zi (n=501) sau metotrexat 7,5 mg/săptămână, crescând la

15 mg/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/zi (n=182), metotrexat 7,5 mg/săptămână, crescând la 15 mg/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 5 mg, 50,5% pentru 10 mg și 54,5% pentru 25 mg/zi. În cadrul studiilor de fază III, ratele de răspuns CAR pentru leflunomidă 20 mg/zi față de placebo au fost 54,6% față de 28,6% (studiul MN301) și 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 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 primare de eficacitate. 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, pe 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 netratați 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 $AKI \geq 30\%$ ($p=0,02$). 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.

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 fie cu 20 mg, fie cu 100 mg leflunomidă, 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 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}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 și au fost, însă, 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* leflunomidei.

Absorbție

Date privind excreția obținute în studiul efectuat cu leflunomidă marcată cu ^{14}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 studii clinice s-a administrat o doză de încărcare de 100 mg/zi, timp de 3 zile, pentru a facilita atingerea rapidă a concentrațiilor plasmatice de A771726 la starea de echilibru. Se apreciază că fără doza 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 lineară la doze cuprinse între 5 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/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.

Distribuție

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 lineară 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 de legare 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.

Biotransformare

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 glucuroconjugați 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 a acestuia (vezi pct. 4.9). Se presupune că aceasta se realizează printr-un mecanism de dializă gastro-intestinală și/sau prin întreruperea circuitului enterohepatic.

Insuficiența renală

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

Insuficiența 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 ≤ 40 kg expunerea sistemică la A771726 a fost mai mică (măsurată prin C_{ss}), 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 efectuată la șoareci și șobolani. Administrarea pe cale orală de doze repetate a 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, și 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 fost mutagenitate. 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, considerată ca fiind datorată activității 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 cu doze repetate. Fertilitatea nu a fost diminuată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat
Povidonă
Crospovidonă tip A
Amidon (din porumb) pregelatinizat
Talc
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Lactoză anhidră
Stearat de magneziu

Film:

Dioxid de titan (E 171)
Polidextroză (E 1200)
Hipromeloză (E 464)
Trietilcitrat (E 1505)
Macrogol 8000

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane din PEÎD: 2 ani.
Blistere: 2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacoane din PEÎD: A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
Blistere: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEÎD cu capac cu filet din polipropilenă. Mărimi de ambalaj: 30 și 100 comprimate filmate.

Blistere din OPA/Alu/PVC – Aluminu. Mărimi de ambalaj: 28, 30 și 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

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/675/001-005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10 Martie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Leflunomidă Teva 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține leflunomidă 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 194,5 mg și lactoză anhidră 6,25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate triunghiulare, de culoare bej închis, marcate cu “20” pe una dintre fețe și cu “L” pe cealaltă față.

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)

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.

Alanin-aminotransferaza (ALT) sau glutamic-piruvat transferaza serică (GPT) și numărătoarea completă a elementelor figurate sanguine, incluzând tabloul leucocitar și numărătoarea trombocitelor, trebuie efectuate simultan și cu aceeași frecvență:

- înainte de inițierea tratamentului cu leflunomidă,
- la fiecare două săptămâni în primele șase luni de tratament și
- ulterior, la fiecare 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 10 mg până la 20 mg leflunomidă o dată pe zi, în funcție de severitatea (activitatea) bolii.

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

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 Teva 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

Comprimatele Leflunomidă Teva 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 la substanța activă (în special la cei cu antecedente de sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf) 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, datorate altor cauze decât poliartrita reumatoidă.
- 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 în perioada fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficace 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 recomandabilă.

Metabolitul activ al leflunomidei, A771726, prezintă un timp de înjumătățire lung, 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.

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

În cazul creșterii valorilor ALT (GPT) de 2 până la 3 ori limita superioară a valorilor normale, doza poate fi redusă de la 20 mg la 10 mg, iar monitorizarea trebuie efectuată săptămânal. Dacă valorile ALT (GPT) crescute de peste 2 ori limita superioară a valorilor normale persistă sau dacă valorile 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 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 plasmatică și este eliminat prin metabolizare hepatică și excreție biliară, este de așteptat ca, la pacienții cu hipoproteinemie, concentrațiile plasmatică de A771726 să fie crescute. Leflunomida este contraindicat la pacienții cu hipoproteinemie severă sau cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3).

Reacții hematologice

Odată cu determinarea ALT, trebuie efectuată numărătoarea completă a elementelor figurate sanguine, incluzând tabloul leucocitar și numărătoarea trombocitelor, înaintea inițierii tratamentului cu leflunomidă, apoi la fiecare 2 săptămâni în primele 6 luni de tratament și, ulterior, la fiecare 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 plasmatică ale metabolitului A771726.

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

Asocieri cu alte tratamente

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, nu a fost studiată în mod adecvat în studii clinice randomizate, până în prezent (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.

Se recomandă precauție în cazul în care leflunomida este administrată în asociere cu medicamente metabolizate pe calea izoenzimei CYP 2C9, altele decât AINS, cum sunt fenitoina, warfarina, fenprocumona și tolbutamida.

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 ulceroasă, tratamentul cu leflunomidă trebuie întrerupt.

La pacienții tratați cu leflunomidă, au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom Stevens Johnson sau necroliză epidermică toxică. Imediat ce se observă reacții adverse cutanate și/sau la nivelul mucoaselor care ridică suspiciunea unor astfel de reacții severe, leflunomida 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.

Infecții

Este cunoscut faptul că medicamentele cu proprietăți imunosupresoare – cum este leflunomida - pot crește susceptibilitatea pacienților la infecții, incluzând infecții oportuniste. 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 pacienți la care se administrează leflunomidă asociată alte medicamente imunosupresoare.

Trebuie luat în considerare riscul de apariție a tuberculozei. La pacienții care prezintă și alți factori de risc pentru tuberculoză, trebuie luată în considerare testarea reactivității la tuberculină.

Reacții respiratorii

În timpul tratamentului cu leflunomidă au fost raportate cazuri de pneumopatie interstițială (vezi pct. 4.8). Riscul apariției acesteia este 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 Teva, au fost raportate cazuri de neuropatie periferică. La majoritatea pacienților, simptomatologia s-a ameliorat după întreruperea tratamentului cu Leflunomidă Teva. 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 Teva se instalează neuropatia periferică, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Leflunomidă Teva și efectuarea procedurii de eliminare a medicamentului (vezi pct. 4.4).

Tensiune arterială

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

Procreere (recomandări pentru bărbați)

Pacienții de sex masculin trebuie atenționați despre posibilitatea apariției efectelor toxice fetale de cauză paternă. De asemenea, în timpul tratamentului cu leflunomidă, contracepția trebuie asigurată.

Nu există date specifice cu privire la riscul de toxicitate fetală de cauză 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 procreeze 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 pulbere de cărbune activat 50 g de 4 ori pe zi, timp de 11 zile.

În ambele cazuri, 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 scăzut.

Procedura de eliminare

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

Lactoză

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studii privind interacțiunile au fost efectuate 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 enzimelor hepatice și a parametrilor hematologici, în faza inițială după înlocuire.

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

Se recomandă ca la pacienții tratați cu leflunomidă să nu li se administreze colestiramină sau cu 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.

Dacă pacientul este deja tratat cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și/sau glucocorticoizi, aceste medicamente pot fi administrate în continuare după inițierea tratamentului cu leflunomidă.

Enzimele implicate în metabolizarea leflunomidei și a metabolitelor săi nu se cunosc cu exactitate. Un studiu privind interacțiunile *in vivo* efectuat cu cimetidină (inhibitor nespecific al citocromului P450) a demonstrat lipsa interacțiunilor semnificative. 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.

Studiile *in vitro* au indicat faptul că A771726 inhibă activitatea izoenzimei 2C9 a citocromului P450 (CYP 2C9). În studiile clinice, nu s-au observat probleme de siguranță atunci când au fost administrate concomitent leflunomidă și AINS metabolizate pe calea CYP 2C9. Se recomandă prudență în cazul în care leflunomida se administrează concomitent cu medicamente, altele decât AINS, metabolizate pe calea izoenzimei CYP 2C9, cum sunt: fenitoină, warfarină, fenprocumonă și tolbutamidă.

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.

Vaccinări

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la eficacitatea și siguranța vaccinărilor efectuate în timpul tratamentului cu leflunomidă.

Cu toate acestea, vaccinarea cu vaccinuri vii atenuate nu este recomandată. Atunci când se recomandă vaccinarea cu un vaccin viu atenuat după ce s-a întrerupt tratamentul cu leflunomidă, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire plasmatică lung al leflunomidei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace 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 să fie sfătuită ca, în cazul oricărei întârzieri a menstruației sau al oricărui alt motiv de a suspecta 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, urmat de 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 pot fie 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 prima concentrație plasmatică sub 0,02 mg/l și fertilizare.

Femeile aflate în perioada 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 fie tratate cu leflunomidă.

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 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, accentuarea căderii părului, eczemă, erupții cutanate tranzitorii (inclusiv erupții cutanate maculo-papulare), prurit, xerodermie, tenosinovită, creșterea CPK, anorexie, scădere ponderală (de obicei nesemnificativă), astenie, reacții alergice ușoare și creșterea valorilor enzimelor hepatice (transaminaze (în special ALT), mai rar gamma-GT, fosfatază 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 oportuniste (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: creșterea CPK
Mai puțin frecvente: hipokaliemie, hiperlipemie, hipofosfatemie
Rare: creșterea 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

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: diaree, greață, vărsături, modificări la nivelul mucoasei bucale (de exemplu stomatită aftoasă, ulceratii la nivelul cavității bucale), durere abdominală

Mai puțin frecvente: tulburări ale gustului

Foarte rare: pancreatită

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: creșteri ale valorilor enzimelor hepatice (transaminaze [în special ALT], mai puțin frecvent gamma-GT, fosfatază 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: accentuarea 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 agravarea psoriazisului

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

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 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, creșterea valorilor enzimelor hepatice, anemie, leucopenie, prurit și erupții cutanate tranzitorie.

Tratament

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 modificador al bolii, cu proprietăți antiproliferative.

Farmacologie la animale

Leflunomida este eficientă 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), leflunomidă 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) sau 25 mg/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/zi (n=133), sulfasalazină 2 g/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/zi (n=501) sau metotrexat 7,5 mg/săptămână, crescând la 15 mg/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/zi (n=182), metotrexat 7,5 mg/săptămână, crescând la 15 mg/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 5 mg, 50,5% pentru 10 mg și 54,5% pentru 25 mg/zi. În cadrul studiilor de fază III, ratele de răspuns CAR pentru leflunomidă 20 mg/zi față de placebo au fost 54,6% față de 28,6% (studiul MN301) și 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 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 primare de eficacitate. 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, pe 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 netratați 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.

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 fie cu 20 mg, fie cu 100 mg leflunomidă, 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 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}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 și au fost, însă, 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* leflunomidei.

Absorbție

Date privind excreția obținute în studiul efectuat cu leflunomidă marcată cu ^{14}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 studii clinice s-a administrat o doză de încărcare de 100 mg/zi, timp de 3 zile, pentru a facilita atingerea rapidă a concentrațiilor plasmatice de A771726 la starea de echilibru. Se apreciază că fără doza 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 lineară la doze cuprinse între 5 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/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.

Distribuție

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 lineară 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 de legare 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.

Biotransformare

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*, izoenzymele 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 glucuroconjugăți 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 a acestuia (vezi pct. 4.9). Se presupune că aceasta se realizează printr-un mecanism de dializă gastro-intestinală și/sau prin întreruperea circuitului enterohepatic.

Insuficiența renală

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

Insuficiența 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 ≤ 40 kg expunerea sistemică la A771726 a fost mai mică (măsurată prin C_{ss}), 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 efectuată la șoareci și șobolani. Administrarea pe cale orală de doze repetate a leflunomidei 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, și 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 fost mutagenitate. 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, considerată ca fiind datorată activității 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 cu doze repetate. Fertilitatea nu a fost diminuată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Povidonă

Crospovidonă tip A

Amidon (din porumb) pregelatinizat

Talc

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Lactoză anhidră

Stearat de magneziu

Film:

Dioxid de titan (E 171)

Hipromeloză (E 464)

Macrogol 400

Oxid galben de fer (E 172)

Polisorbat (E 433)

Galben de quinolină – lac de aluminiu (E 104)

Indigotină – lac de aluminiu (E 132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane din PEÎD: 2 ani.

Blistere: 18 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacoane din PEÎD: A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Blistere: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEÎD cu capac cu filet din polipropilenă. Mărimi de ambalaj: 30 și 100 comprimate filmate.

Blistere din OPA/Alu/PVC – Aluminu. Mărimi de ambalaj: 28, 30 și 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

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/675/006-010

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10 Martie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Marea Britanie

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Franța

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

Deținătorul Autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să asigure că orice modificări ale profilului de siguranță al medicamentului de referință care impun modificări ale Planului de management al riscului sau informațiilor despre medicament sunt imediat implementate pentru Leflunomidă Teva.

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

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență, în forma prezentată în Modulul 1.8.1. al Cererii de autorizare de punere pe piață, este implementat și funcțional înainte de și în timpul prezenței pe piață a medicamentului.

Planul de management al riscului (PMR)

DAPP trebuie efectueze activitățile de farmacovigilență suplimentare detaliate în Planul de farmacovigilență, conform cu PMR agreat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de autorizare de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP).

Conform recomandărilor CHMP privind sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, orice versiune actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă

- Când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activității de reducere la minimum a riscului
- În decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- La cererea Agenției Europene a Medicamentului

RPAS-uri

Programul de depunere a RPAS pentru Leflunomidă Teva trebuie să urmeze programul RPAS pentru medicamentul de referință Arava, exceptând cazul în care se specifică altfel.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Deținătorul Autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se asigure că tuturor medicilor care probabil vor recomanda/utiliza Leflunomidă Teva 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 concentrațiilor plasmatice ale ALT (SGPT) este importantă pentru monitorizarea funcției hepatice. Informațiile furnizate în Prospectul pentru medic trebuie să ofere informații despre scăderea dozei, întreruperea tratamentului și procedurile de eliminare a medicamentului.
- 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 plasmatice 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 plasmatice de leflunomidă.
- Că există risc de infecții, inclusiv de infecții cu germeni oportuniști, și contraindicația pentru utilizarea medicamentului de către 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.

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE/CUTIE CU BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Leflunomidă Teva 10 mg comprimate filmate
leflunomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține leflunomidă 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține lactoză (Vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți comprimatele întregi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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 nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/675/003 28 comprimate filmate
EU/1/11/675/004 30 comprimate filmate
EU/1/11/675/005 100 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Leflunomidă Teva 10 mg comprimate filmate

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Leflunomidă Teva 10 mg comprimate filmate
leflunomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharma B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE/FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Leflunomidă Teva 10 mg comprimate filmate
leflunomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține leflunomidă 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține lactoză (Vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

30 comprimate filmate

100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți comprimatele întregi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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 nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/675/001 30 comprimate filmate
EU/1/11/675/002 100 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Leflunomidă Teva 10 mg comprimate filmate

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

Leflunomidă Teva 10 mg comprimate
leflunomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține leflunomidă 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

30 comprimate
100 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT 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 nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

Teva Pharma B.V.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/675/001 30 comprimate filmate

EU/1/11/675/002 100 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE/CUTIE CU BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Leflunomidă Teva 20 mg comprimate filmate
leflunomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține leflunomidă 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți comprimatele întregi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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 nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/675/008 28 comprimate filmate
EU/1/11/675/009 30 comprimate filmate
EU/1/11/675/010 100 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Leflunomidă Teva 20 mg comprimate filmate

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Leflunomidă Teva 20 mg comprimate filmate
leflunomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Teva Pharma B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE/FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Leflunomidă Teva 20 mg comprimate filmate
leflunomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține leflunomidă 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

30 comprimate filmate

100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți comprimatele întregi.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

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 nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/675/006 30 comprimate filmate
EU/1/11/675/007 100 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Leflunomidă Teva 20 mg comprimate filmate

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

Leflunomidă Teva 20 mg comprimate
leflunomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține leflunomidă 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

30 comprimate
100 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT 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 nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

Teva Pharma B.V.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/675/006 30 comprimate filmate

EU/1/11/675/007 100 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Leflunomidă Teva 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.

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Leflunomidă Teva și pentru ce se utilizează

Leflunomidă Teva aparține unui grup de medicamente numite medicamente antireumatice. Acest medicament conține substanța activă leflunomidă.

Leflunomidă Teva este utilizată pentru tratamentul pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă activă.

Poliartrita reumatoidă este o formă invalidantă de artroză. Simptomele includ inflamația articulațiilor, umflare, dificultăți în mișcare și durere. Alte simptome, care afectează întregul organism, includ pierderea poftei de mâncare, febră, lipsă de energie și anemie (număr insuficient de globule roșii în sânge).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Leflunomidă Teva

Nu luați Leflunomidă Teva

- Dacă sunteți **alergic** 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) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- Dacă aveți **probleme cu ficatul**.
- Dacă suferiți de o boală gravă care vă afectează **sistemul imunitar**, de exemplu SIDA.
- Dacă aveți **probleme cu măduva osoasă** sau dacă aveți un număr scăzut de globule roșii sau albe în sânge sau un număr scăzut de plachete sanguine, de altă cauză decât poliartrita reumatoidă sau psoriazică.
- Dacă aveți o **infecție gravă**.
- Dacă suferiți de **probleme cu rinichii, moderate până la severe**.
- Dacă aveți **concentrații foarte scăzute ale proteinelor din sânge** (hipoproteinemie).
- Dacă sunteți **gravidă**, credeți că **sunteți gravidă** sau **alăptați**.

Atenționări și precauții

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

- Dacă aveți deja un **număr scăzut de globule roșii sau albe în sânge** (anemie sau leucopenie), un **număr scăzut de trombocite în sânge**, care poate crește riscul de apariție a sângerărilor sau vânătăilor (trombocitopenie), **scăderea funcției măduvei osoase** sau dacă prezentați risc ca măduva dumneavoastră osoasă să nu funcționeze corespunzător, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați anumite medicamente pentru a grăbi eliminarea Leflunomidă Teva din organism.
- Dacă apar **inflamația și umflarea gingiilor, ulcere și cădere a dinților** (o boală infecțioasă a cavității bucale cunoscută sub denumirea de stomatită ulcerosă), trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră care vă poate recomanda să întrerupeți administrarea Leflunomidă Teva.
- Dacă **treceți la un alt medicament** pentru tratamentul poliartritei reumatoide sau dacă ați luat recent medicamente care pot avea efecte dăunătoare la nivelul ficatului sau sângelui, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați anumite medicamente pentru a grăbi eliminarea Leflunomidă Teva din organism sau vă poate supraveghea îndeaproape când începeți să luați Leflunomidă Teva.
- Dacă ați avut vreodată **tuberculoză** sau pneumopatie interstițială (o boală pulmonară).
- Dacă sunteți **bărbat** și doriți să concepeți un copil. Deoarece nu se poate exclude trecerea Leflunomidă Teva în spermă, trebuie utilizată o măsură contraceptivă sigură pe durata tratamentului cu Leflunomidă Teva. Bărbații care doresc să conceapă un copil trebuie să se adreseze medicului, care le poate recomanda să întrerupă tratamentul cu Leflunomidă Teva și să ia anumite medicamente pentru a elimina Leflunomidă Teva rapid și suficient din organism. În acest caz, vi se va efectua o analiză a sângelui pentru a se stabili cu siguranță că Leflunomidă Teva a fost suficient eliminată din organismul dumneavoastră și, după aceea, va trebui să așteptați încă cel puțin 3 luni înainte de a decide conceperea unui copil.

Leflunomidă Teva poate determina, ocazional, unele tulburări la nivelul sângelui, ficatului sau plămânilor sau ale nervilor de la nivelul brațelor sau picioarelor. De asemenea, poate determina unele reacții alergice grave sau poate crește posibilitatea apariției unei infecții severe. Pentru informații suplimentare, vă rugăm să citiți punctul 4 (Reacții adverse posibile).

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

Copii și adolescenți

Leflunomidă Teva nu este recomandată pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Leflunomidă Teva împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Acest lucru este important în special dacă luați oricare dintre următoarele:

- **Alte medicamente utilizate pentru tratamentul poliartritei reumatoide**, de exemplu metotrexat și azatioprină (imunosupresoare), clorochină și hidroxiclorochină (antimalaricele), săruri de aur (administrare pe cale orală sau intramuscular) și D-penicilamină. Deoarece puteți prezenta risc crescut de reacții adverse, nu este recomandat să utilizați niciunul dintre aceste medicamente în timp ce utilizați Leflunomidă Teva.
- **Colestiramină** (utilizat pentru a reduce concentrațiile de colesterol și pentru a trata mâncărimile asociate cu icterul) sau cărbune activat, deoarece aceste medicamente pot să scadă cantitatea de Leflunomidă Teva care este absorbită în organism.

- Alte medicamente metabolizate de o enzimă denumită CYP2C9, de exemplu **fenitoină** (utilizată pentru tratamentul epilepsiei), **warfarină** sau **fenprocumonă** (utilizate pentru a subția sângele) sau **tolbutamidă** (utilizată pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2). Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a afla dacă oricare dintre medicamentele pe care le utilizați sunt metabolizate de izoenzima CYP2C9.

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

Vaccinări

Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră dacă trebuie să fiți vaccinat. Anumite vaccinuri nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Leflunomidă Teva și pentru o anumită perioadă de timp după încetarea tratamentului.

Leflunomidă Teva împreună cu alimente, băuturi și alcool etilic

Consumul băuturilor alcoolice în timpul tratamentului cu Leflunomidă Teva poate crește riscul de afectare a ficatului. Prin urmare, **nu este recomandat** consumul de băuturi alcoolice în timpul tratamentului.

Sarcina și alăptarea

Nu luați Leflunomidă Teva **dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă**. Dacă sunteți gravidă sau rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Leflunomidă Teva, riscul de a avea un copil cu malformații severe este crescut.

Dacă vă aflați încă la vârsta fertilă, **nu trebuie să luați** Leflunomidă Teva **fără să utilizați metode contraceptive sigure timp de cel puțin 2 ani după tratament**. Această perioadă poate fi scurtată la câteva săptămâni prin utilizarea anumitor medicamente care grăbesc eliminarea Leflunomidă Teva din organism.

În cazul în care credeți că **ați rămas gravidă** în timpul tratamentului cu Leflunomidă Teva, trebuie să vă adresați **imediat** medicului dumneavoastră, pentru a vă face un test de sarcină. Dacă testul confirmă că sunteți gravidă, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre riscurile asupra sarcinii. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda tratamentul cu anumite medicamente pentru a elimina Leflunomidă Teva rapid și suficient din organismul dumneavoastră. Acest tratament poate reduce riscul la care este expus copilul.

Dacă după întreruperea tratamentului cu Leflunomidă Teva **intenționați să rămâneți gravidă**, înainte de a încerca să rămâneți gravidă, trebuie să vă asigurați că Leflunomidă Teva a fost eliminat din organismul dumneavoastră. Acest lucru trebuie confirmat printr-o analiză a sângelui. Dacă Leflunomidă Teva a fost suficient eliminat din organism, va trebui să așteptați încă cel puțin șase săptămâni înainte de a rămâne gravidă.

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

Leflunomidă Teva trece în lapte. Prin urmare, **nu alăptați** în timpul tratamentului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Leflunomidă Teva vă poate face să vă simțiți amețit. Aceasta afectează capacitatea dumneavoastră de a vă concentra și de a reacționa adecvat. **Dacă apar amețeli, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.**

Leflunomidă Teva conține lactoză.

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

3. Cum să luați Leflunomidă Teva

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

Medicul care inițiază tratamentul cu Leflunomidă Teva și vă supraveghează în timpul tratamentului trebuie să aibă experiență în tratamentul poliartritei reumatoide.

Doza inițială uzuală de Leflunomidă Teva este de 100 mg administrată o dată pe zi, timp de 3 zile. După aceea, doza este de 10 mg sau 20 mg o dată pe zi, în funcție de severitatea afecțiunii.

Comprimatele de Leflunomidă Teva trebuie **înghițite întregi**, cu multă apă. Leflunomidă Teva poate fi administrat cu sau fără alimente.

Poate să dureze 4 până la 6 săptămâni până când veți începe să simțiți ameliorarea afecțiunii dumneavoastră. Unii pacienți pot să simtă o ameliorare suplimentară după 4 până la 6 luni de tratament.

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

Dacă luați mai mult Leflunomidă Teva decât trebuie

Dacă dumneavoastră sau altcineva luați mai multe comprimate în același timp sau dacă credeți că un copil a înghițit vreun comprimat, adresați-vă imediat unității de primiri urgențe a celui mai apropiat spital sau medicului dumneavoastră.

Vă rugăm să luați cu dumneavoastră acest prospect, orice comprimate rămase și cutia la spital sau la medic, astfel încât aceștia să știe ce comprimate au fost utilizate.

Dacă uitați să luați Leflunomidă Teva

Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. 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 Teva:

- Dacă prezentați **slăbiciune**, stare de confuzie sau amețeli sau aveți **difficultăți la respirație**, deoarece acestea pot fi semnele unei reacții alergice grave.
- Dacă apar **erupții trecătoare pe piele** sau **ulcere 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).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă apar:

- **Piele palidă, oboesală** sau **vânătăi**, deoarece acestea pot indica tulburări ale sângelui determinate de un dezechilibru între diferitele tipuri de celule care intră în compoziția sângelui.
- **Oboesală, durere abdominală** sau **icter** (îngălbenirea 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 inflamația plămânilor (boală pulmonară interstițială).
- 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):

- Creștere ușoară a tensiunii arteriale.
- Reducerea numărului de globule albe din sânge (leucopenie), care favorizează apariția infecțiilor.
- Senzații anormale la nivelul pielii, de exemplu arsură, înțepături, mâncărime sau furnicături (parestezie).
- Dureri de cap.
- Amețeli.
- Diaree.
- Greață.
- Vărsături.
- Ulcere la nivelul gurii sau inflamație.
- Durere abdominală.
- Accentuarea căderii părului.
- Eczemă.
- Erupții trecătoare pe piele.
- Mâncărime.
- Uscăciune a pielii.
- Durere, umflare și sensibilitate cel mai frecvent la nivelul mâinilor și încheieturilor.
- Creșterea anumitor enzime din sânge (creatinfosfokinază).
- Pierderea poftelor de mâncare.
- Scădere în greutate (în general nesemnificativă).
- Lipsa sau pierderea puterii (slăbiciune).
- Reacții alergice ușoare.
- Creșterea valorilor unor analize ale ficatului.
- probleme ale nervilor de la nivelul brațelor sau picioarelor (neuropatie periferică).

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

- Scăderea numărului de globule roșii din sânge care poate determina paloarea pielii și poate cauza slăbiciune sau senzație de lipsă de aer (anemie).
- Scăderea ușoară a numărului de plachete sanguine, care crește riscul de apariție a hemoragiilor sau vânătăilor.
- Modificări ale gustului.
- Erupție pe piele (urticarie).
- Ruptură de tendon.
- Concentrații scăzute de potasiu în sânge care pot determina slăbiciune musculară, spasme sau ritm cardiac anormal.
- Creșterea concentrației grăsimilor din sânge (colesterol și trigliceride).
- Scăderea concentrației de fosfat din sânge.
- Anxietate

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

- Creștere severă a tensiunii arteriale.
- Reducerea severă a numărului de celule sanguine, care poate determina slăbiciune, învinețire sau favorizează apariția infecțiilor.
- Scăderea severă a numărului de globule albe din sânge, care favorizează apariția infecțiilor (leucopenie).
- Tulburări hematologice.
- Inflamația plămânilor (boală pulmonară interstițială), care se pot finaliza cu deces.
- Creșterea lactatdehidrogenazei (o enzimă din sânge).
- Infecții severe (inclusiv sepsis), care se pot finaliza cu deces.
- Hepatită (inflamația ficatului).

- Colorarea în galben a pielii și a albului ochilor determinată de afecțiuni ale ficatului sau ale sângelui (icter).

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

- O infecție caracterizată prin febră ridicată, dureri în gât, leziuni ale pielii și o scădere importantă a globulelor albe din sânge (agranulocitoză).
- Inflamația pancreasului, care determină durere severă la nivelul abdomenului și spatelui.
- Reacții severe, care uneori pot pune viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf).
- Reacții alergice severe.
- Inflamații ale vaselor mici de sânge (vasculită, incluzând vasculită cutanată necrotizantă).
- Afectare severă a ficatului (adică insuficiență hepatică, necroză hepatică), care se pot finaliza cu deces.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile):

- Insuficiență renală.
- Scădere anormală a concentrațiilor de acid uric din sânge.
- Infertilitate reversibilă la bărbați.
- Lupus cutanat (caracterizat prin erupție/roșeață în zone ale pielii care sunt expuse la lumină)
- Psoriazis (nou apărut sau agravat)

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. Cum se păstrează Leflunomidă Teva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Pentru comprimatele ambalate în flacoane: A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Pentru comprimatele ambalate în blistere: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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 Teva

- Substanța activă este leflunomida.
 - Fiecare comprimat filmat de Leflunomidă Teva 10 mg conține leflunomidă 10 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleu: lactoză monohidrat, povidonă, crospovidonă tip A, amidon (din porumb) pregelatinizat, talc, dioxid de siliciu coloidal anhidru, lactoză anhidră și stearat de magneziu.
 - Film: dioxid de titan, polidextroză, hipromeloză, trietilcitrat și macrogol 8000.

Cum arată Leflunomidă Teva și conținutul ambalajului

Leflunomidă Teva 10 mg sunt comprimate filmate rotunde, albe, marcate cu “10” pe una dintre fețe și cu “L” pe cealaltă față.

Pentru Leflunomidă Teva ambalat în flacoane sunt disponibile mărimi de ambalaj cu 30 și 100 comprimate filmate.
Pentru Leflunomidă Teva ambalat în blistere sunt disponibile mărimi de ambalaj cu 28, 30 și 100 comprimate filmate.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață
Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Olanda

Fabricanți
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungaria

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Marea Britanie

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Franța

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.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) **1977 628500**

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

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Prospect: Informații pentru utilizator

Leflunomidă Teva 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 nementionate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Leflunomidă Teva și pentru ce se utilizează

Leflunomidă Teva aparține unui grup de medicamente numite medicamente antireumatice. Acest medicament conține substanța activă leflunomidă.

Leflunomidă Teva este utilizată pentru tratamentul pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă activă.

Poliartrita reumatoidă este o formă invalidantă de artroză. Simptomele includ inflamația articulațiilor, umflare, dificultăți în mișcare și durere. Alte simptome, care afectează întregul organism, includ pierderea poftei de mâncare, febră, lipsă de energie și anemie (număr insuficient de globule roșii în sânge).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Leflunomidă Teva

Nu luați Leflunomidă Teva

- Dacă sunteți **alergic** 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) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- Dacă aveți **probleme cu ficatul**.
- Dacă suferiți de o boală gravă care vă afectează **sistemul imunitar**, de exemplu SIDA.
- Dacă aveți **probleme cu măduva osoasă** sau dacă aveți un număr scăzut de globule roșii sau albe în sânge sau un număr scăzut de plachete sanguine, de altă cauză decât poliartrita reumatoidă sau psoriazică.
- Dacă aveți o **infecție gravă**.
- Dacă suferiți de **probleme cu rinichii, moderate până la severe**.
- Dacă aveți **concentrații foarte scăzute ale proteinelor din sânge** (hipoproteinemie).
- Dacă sunteți **gravidă**, credeți că **sunteți gravidă** sau **alăptați**.

Atenționări și precauții

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

- Dacă aveți deja un **număr scăzut de globule roșii sau albe în sânge** (anemie sau leucopenie), un **număr scăzut de trombocite în sânge**, care poate crește riscul de apariție a sângerării sau vânătăilor (trombocitopenie), **scăderea funcției măduvei osoase** sau dacă prezentați risc ca măduva dumneavoastră osoasă să nu funcționeze corespunzător, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați anumite medicamente pentru a grăbi eliminarea Leflunomidă Teva din organism.
- Dacă apar **inflamația și umflarea gingiilor, ulcere și cădere a dinților** (o boală infecțioasă a cavității bucale cunoscută sub denumirea de stomatită ulcerosă), trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră care vă poate recomanda să întrerupeți administrarea Leflunomidă Teva.
- Dacă **treceți la un alt medicament** pentru tratamentul poliartritei reumatoide sau dacă ați luat recent medicamente care pot avea efecte dăunătoare la nivelul ficatului sau sângelui, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați anumite medicamente pentru a grăbi eliminarea Leflunomidă Teva din organism sau vă poate supraveghea îndeaproape când începeți să luați Leflunomidă Teva.
- Dacă ați avut vreodată **tuberculoză** sau **pneumopatie interstițială** (o boală pulmonară).
- Dacă sunteți **bărbat** și doriți să concepeți un copil. Deoarece nu se poate exclude trecerea Leflunomidă Teva în spermă, trebuie utilizată o măsură contraceptivă sigură pe durata tratamentului cu Leflunomidă Teva. Bărbații care doresc să conceapă un copil trebuie să se adreseze medicului, care le poate recomanda să întrerupă tratamentul cu Leflunomidă Teva și să ia anumite medicamente pentru a elimina Leflunomidă Teva rapid și suficient din organism. În acest caz, vi se va efectua o analiză a sângelui pentru a se stabili cu siguranță că Leflunomidă Teva a fost suficient eliminată din organismul dumneavoastră și, după aceea, va trebui să așteptați încă cel puțin 3 luni înainte de a decide conceperea unui copil.

Leflunomidă Teva poate determina, ocazional, unele tulburări la nivelul sângelui, ficatului sau plămânilor sau ale nervilor de la nivelul brațelor sau picioarelor. De asemenea, poate determina unele reacții alergice grave sau poate crește posibilitatea apariției unei infecții severe. Pentru informații suplimentare, vă rugăm să citiți punctul 4 (Reacții adverse posibile).

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

Copii și adolescenți

Leflunomidă Teva nu este recomandată pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Leflunomidă Teva împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Acest lucru este important în special dacă luați oricare dintre următoarele:

- **Alte medicamente utilizate pentru tratamentul poliartritei reumatoide**, de exemplu metotrexat și azatioprină (imunosupresoare), clorochină și hidroxiclorochină (antimalaricele), săruri de aur (administrare pe cale orală sau intramuscular) și D-penicilamină. Deoarece puteți prezenta risc crescut de reacții adverse, nu este recomandat să utilizați niciunul dintre aceste medicamente în timp ce utilizați Leflunomidă Teva.
- **Colestiramină** (utilizat pentru a reduce concentrațiile de colesterol și pentru a trata mâncărimile asociate cu icterul) sau cărbune activat, deoarece aceste medicamente pot să scadă cantitatea de Leflunomidă Teva care este absorbită în organism.

- Alte medicamente metabolizate de o enzimă denumită CYP2C9, de exemplu **fenitoină** (utilizată pentru tratamentul epilepsiei), **warfarină** sau **fenprocumonă** (utilizate pentru a subția sângele) sau **tolbutamidă** (utilizată pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2). Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a afla dacă oricare dintre medicamentele pe care le utilizați sunt metabolizate de izoenzima CYP2C9.

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

Vaccinări

Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră dacă trebuie să fiți vaccinat. Anumite vaccinuri nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Leflunomidă Teva și pentru o anumită perioadă de timp după încetarea tratamentului.

Utilizarea Leflunomidă Teva împreună cu alimente, băuturi și alcool etilic

Consumul băuturilor alcoolice în timpul tratamentului cu Leflunomidă Teva poate crește riscul de afectare a ficatului. Prin urmare, **nu este recomandat** consumul de băuturi alcoolice în timpul tratamentului.

Sarcina și alăptarea

Nu luați Leflunomidă Teva dacă **sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă**. Dacă sunteți gravidă sau rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Leflunomidă Teva, riscul de a avea un copil cu malformații grave este crescut.

Dacă vă aflați încă la vârsta fertilă, **nu trebuie să luați** Leflunomidă Teva **fără să utilizați metode contraceptive sigure timp de cel puțin 2 ani după tratament**. Această perioadă poate fi scurtată la câteva săptămâni prin utilizarea anumitor medicamente care grăbesc eliminarea Leflunomidă Teva din organism.

În cazul în care credeți că **ați rămas gravidă** în timpul tratamentului cu Leflunomidă Teva, trebuie să vă adresați **imediat** medicului dumneavoastră, pentru a vă face un test de sarcină. Dacă testul confirmă că sunteți gravidă, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre riscurile asupra sarcinii. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda tratamentul cu anumite medicamente pentru a elimina Leflunomidă Teva rapid și suficient din organismul dumneavoastră. Acest tratament poate reduce riscul la care este expus copilul.

Dacă după întreruperea tratamentului cu Leflunomidă Teva **intenționați să rămâneți gravidă**, înainte de a încerca să rămâneți gravidă, trebuie să vă asigurați că Leflunomidă Teva a fost eliminat din organismul dumneavoastră. Acest lucru trebuie confirmat printr-o analiză a sângelui. Dacă Leflunomidă Teva a fost suficient eliminat din organism, va trebui să așteptați încă cel puțin șase săptămâni înainte de a rămâne gravidă.

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

Leflunomidă Teva trece în lapte. Prin urmare, **nu alăptați** în timpul tratamentului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Leflunomidă Teva vă poate face să vă simțiți amețit. Aceasta afectează capacitatea dumneavoastră de a vă concentra și de a reacționa adecvat. **Dacă apar amețeli, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.**

Leflunomidă Teva conține lactoză.

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

3. Cum să luați Leflunomidă Teva

Luati întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul care inițiază tratamentul cu Leflunomidă Teva și vă supraveghează în timpul tratamentului trebuie să aibă experiență în tratamentul poliartritei reumatoide.

Doza inițială uzuală de Leflunomidă Teva este de 100 mg administrată o dată pe zi, timp de 3 zile. După aceea, doza este de 10 mg sau 20 mg o dată pe zi, în funcție de severitatea afecțiunii.

Comprimatele de Leflunomidă Teva trebuie **înghițite întregi**, cu multă apă. Leflunomidă Teva poate fi administrat cu sau fără alimente.

Poate să dureze 4 până la 6 săptămâni până când veți începe să simțiți ameliorarea afecțiunii dumneavoastră. Unii pacienți pot să simtă o ameliorare suplimentară după 4 până la 6 luni de tratament.

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

Dacă luați mai mult Leflunomidă Teva decât trebuie

Dacă dumneavoastră sau altcineva luați mai multe comprimate în același timp sau dacă credeți că un copil a înghițit vreun comprimat, adresați-vă imediat unității de primiri urgențe a celui mai apropiat spital sau medicului dumneavoastră.

Vă rugăm să luați cu dumneavoastră acest prospect, orice comprimate rămase și cutia la spital sau la medic, astfel încât aceștia să știe ce comprimate au fost utilizate.

Dacă uitați să luați Leflunomidă Teva

Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. 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 Teva:

- Dacă prezentați **slăbiciune**, stare de confuzie sau amețeli sau aveți **difficultăți la respirație**, deoarece acestea pot fi semnele unei reacții alergice grave.
- Dacă apar **erupții trecătoare pe piele** sau **ulcere 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).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă apar:

- **Piele palidă, oboesală** sau **vânătăi**, deoarece acestea pot indica tulburări ale sângelui determinate de un dezechilibru între diferitele tipuri de celule care intră în compoziția sângelui.
- **Oboesală, durere abdominală** sau **icter** (îngălbenirea 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 inflamația plămânilor (boală pulmonară interstițială).
- 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):

- Creștere ușoară a tensiunii arteriale.
- Reducerea numărului de globule albe din sânge (leucopenie), care favorizează apariția infecțiilor.
- Senzații anormale la nivelul pielii, de exemplu arsură, înțepături, mâncărime sau furnicături (parestezie).
- Dureri de cap.
- Amețeli.
- Diaree.
- Greață.
- Vărsături.
- Ulcere la nivelul gurii sau inflamație.
- Durere abdominală.
- Accentuarea căderii părului.
- Eczemă.
- Erupții trecătoare pe piele.
- Mâncărime.
- Uscăciune a pielii.
- Durere, umflare și sensibilitate cel mai frecvent la nivelul mâinilor și încheieturilor.
- Creșterea anumitor enzime din sânge (creatinfosfokinază).
- Pierderea poftelor de mâncare.
- Scădere în greutate (în general nesemnificativă).
- Lipsa sau pierderea puterii (slăbiciune).
- Reacții alergice ușoare.
- Creșterea valorilor unor analize ale ficatului.
- probleme ale nervilor de la nivelul brațelor sau picioarelor (neuropatie periferică).

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

- Scăderea numărului de globule roșii din sânge care poate determina paloarea pielii și poate cauza slăbiciune sau senzație de lipsă de aer (anemie).
- Scăderea ușoară a numărului de plachete sanguine, care crește riscul de apariție a hemoragiilor sau vânătăilor.
- Modificări ale gustului.
- Erupție pe piele (urticarie).
- Ruptură de tendon.
- Concentrații scăzute de potasiu în sânge care pot determina slăbiciune musculară, spasme sau ritm cardiac anormal.
- Creșterea concentrației grăsimilor din sânge (colesterol și trigliceride).
- Scăderea concentrației de fosfat din sânge.
- Anxietate

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

- Creștere severă a tensiunii arteriale.
- Reducerea severă a numărului de celule sanguine, care poate determina slăbiciune, învinețire sau favorizează apariția infecțiilor.
- Scăderea severă a numărului de globule albe din sânge, care favorizează apariția infecțiilor (leucopenie).
- Tulburări hematologice.
- Inflamația plămânilor (boală pulmonară interstițială), care se pot finaliza cu deces.
- Creșterea lactatdehidrogenazei (o enzimă din sânge).
- Infecții severe (inclusiv sepsis), care se pot finaliza cu deces.
- Hepatită (inflamația ficatului).

- Colorarea în galben a pielii și a albului ochilor determinată de afecțiuni ale ficatului sau ale sângelui (icter).

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

- O infecție caracterizată prin febră ridicată, dureri în gât, leziuni ale pielii și o scădere importantă a globulelor albe din sânge (agranulocitoză).
- Inflamația pancreasului, care determină durere severă la nivelul abdomenului și spatelui.
- Reacții severe, care uneori pot pune viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf).
- Reacții alergice severe.
- Inflamații ale vaselor mici de sânge (vasculită, incluzând vasculită cutanată necrotizantă).
- Afectare severă a ficatului (adică insuficiență hepatică, necroză hepatică), care se pot finaliza cu deces.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile):

- Insuficiență renală.
- Scădere anormală a concentrațiilor de acid uric din sânge.
- Infertilitate reversibilă la bărbați.
- Lupus cutanat (caracterizat prin erupție/roșeață în zone ale pielii care sunt expuse la lumină)
- Psoriazis (nou apărut sau agravat)

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. Cum se păstrează Leflunomidă Teva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Pentru comprimatele ambalate în flacoane: A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Pentru comprimatele ambalate în blistere: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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 Teva

- Substanța activă este leflunomida.
 - Fiecare comprimat filmat de Leflunomidă Teva 20 mg conține leflunomidă 20 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleu: lactoză monohidrat, povidonă, crospovidonă tip A, amidon (din porumb) pregelatinizat, talc, dioxid de siliciu coloidal anhidru, lactoză anhidră și stearat de magneziu.
 - Film: dioxid de titan, hipromeloză, macrogol 400, oxid galben de fer, polisorbata, galben de quinolină - lac de aluminiu și indigotină - lac de aluminiu.

Cum arată Leflunomidă Teva și conținutul ambalajului

Leflunomidă Teva 20 mg sunt comprimate filmate triunghiulare, de culoare bej închis, marcate cu "20" pe una dintre fețe și cu "L" pe cealaltă față.

Pentru Leflunomidă Teva ambalat în flacoane sunt disponibile mărimi de ambalaj cu 30 și 100 comprimate filmate.
Pentru Leflunomidă Teva ambalat în blistere sunt disponibile mărimi de ambalaj cu 28, 30 și 100 comprimate filmate.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață
Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Olanda

Fabricanți
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungaria

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Marea Britanie

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Franța

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.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) **1977 628500**

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

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>