PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Leflunomide medac 10 mg filmom obalené tablety
Leflunomide medac 15 mg filmom obalené tablety
Leflunomide medac 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Leflunomide medac 10 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

Leflunomide medac 15 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg leflunomidu.

Leflunomide medac 20 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

Pomocné látky so známym účinkom

Leflunomide medac 10 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 76 mg laktózy (ako monohydrát) a 0,06 mg sójového lecitínu.

Leflunomide medac 15 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 114 mg laktózy (ako monohydrát) a 0,09 mg sójového lecitínu.

Leflunomide medac 20 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 152 mg laktózy (ako monohydrát) a 0,12 mg sójového lecitínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Leflunomide medac 10 mg filmom obalené tablety
Biela až takmer biela okrúhla filmom obalená tableta s priemerom približne 6 mm.

Leflunomide medac 15 mg filmom obalené tablety
Biela až takmer biela okrúhla filmom obalená tableta s priemerom približne 7 mm; jedna strana tablety je označená číslom „15“.

Leflunomide medac 20 mg filmom obalené tablety
Biela až takmer biela okrúhla filmom obalená tableta s priemerom 8 mm a lámacou značkou na jednej strane tablety. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké polovice.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Leflunomid je indikovaný dospelým pacientom:
- na liečbu aktívnej reumatoidnej artritídy ako „antireumatikum modifikujúce ochorenie“ (*disease-modifying antirheumatic drug*, DMARD),

- na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy.

Nedávna alebo súbežná liečba hepatotoxickými alebo hematotoxickými DMARD (napr. metotrexát) môže zapríčiniť zvýšenie rizika závažných nežiaducich účinkov; preto je potrebné začatie liečby leflunomidom starostlivo zvážiť z hľadiska pomeru prínosu a rizika.

Navyše, prestavenie liečby z leflunomidu na iný DMARD, bez dodržania postupu zrýchlenej eliminácie (*washout procedure*) môže zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií, aj dlhý čas po prestavení liečby (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať špecialista, ktorý má skúsenosti s liečbou reumatoidnej artritídy a psoriatickej artritídy a liečba má prebiehať pod dohľadom špecialistu.

Alanínaminotransferáza (ALT) (alebo sérová glutamopyruvát transferáza [SGPT]) a celkový krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek a krvných doštičiek sa musí kontrolovať simultánne a s rovnakou frekvenciou:
- pred začiatkom liečby leflunomidom
- (každé dva týždne) počas prvých šesť mesiacov liečby a
- potom každých 8 týždňov (pozri časť 4.4).

Dávkovanie
- Pri reumatoidnej artritíde: liečba leflunomidom sa obvykle začína počiatočnou dávkou 100 mg raz za deň počas 3 dní. Vynechanie počiatočnej dávky môže znížiť riziko nežiaducich účinkov (pozri časť 5.1).
  Odporúčaná udržiavacia dávka je 10 až 20 mg leflunomidu raz za deň podľa závažnosti (aktivity) ochorenia.

- Pri psoriatickej artritíde: liečba leflunomidom sa začína počiatočnou dávkou 100 mg raz za deň počas 3 dní.
  Odporúčaná udržiavacia dávka je 20 mg leflunomidu raz za deň (pozri časť 5.1).

Terapeutický účinok obvykle nastupuje po 4 až 6 týždňoch a ďalej sa môže zlepšovať do 4 až 6 mesiacov.

Neodporúča sa úprava dávok u pacientov s miernou renálnou insuficienciou.

Nepožaduje sa úprava dávok u pacientov vo veku nad 65 rokov.

Pediatrická populácia
Používanie Leflunomidu medac sa neodporúča u pacientov do 18 rokov, pretože účinnosť a bezpečnosť liečby juvenilnej reumatoidnej artritídy (JRA) sa nepreukázala (pozri časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania
Tablety Leflunomide medac sa majú prehltnúť celé a zapiť dostatočným množstvom tekutiny. Užitie tabliet s jedlom neovplyvní rozsah absorpcie leflunomidu.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť (najmä pri predchádzajúcom Stevensovom-Johnsonovom syndróme, toxickej epidermálnej nekrolýze, multiformnom erytéme) na liečivo, na hlavný aktívny metabolit teriflunomid, arašidy alebo sóju alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

- Pacienti so zhoršenou funkciou pečene.

- Pacienti so závažnou imunodeficienciou, napr. AIDS.

- Pacienti s výrazne zhoršenou funkciou kostnej drene alebo výraznou anémiou, leukopéniou, neutropéniou alebo trombocytopéniou zapríčinenou iným ochorením (nie reumatoidnou artritídou alebo psoriatickou artritídou).

- Pacienti so závažnými infekciami (pozri časť 4.4).

- Pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou renálnou insuficienciou, nakoľko neexistuje dostatok klinických skúseností v tejto skupine pacientov.

- Pacienti so závažnou hypoproteinémiou, napr. pri nefrotickom syndróme.

- Gravidné ženy, alebo ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu počas liečby leflunomidom a po liečbe, kým sú plazmatické hladiny účinného metabolitu vyššie ako 0,02 mg/l (pozri časť 4.6). Pred začiatkom liečby leflunomidom sa musí vylúčiť gravidita.

- Dojčiace ženy (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súbežné podávanie hepatotoxických alebo hematotoxických DMARD (napr. metotrexát) sa neodporúča.

Účinný metabolit leflunomidu, A771726, má dlhý polčas rozpadu, obvykle 1 až 4 týždne. Dokonca aj po ukončení liečby leflunomidom sa môžu prejaviť závažné nežiaduce účinky (napr. hepatotoxicita, hematotoxicita alebo alergické reakcie, pozri nižšie). Preto, ak sa objavia takéto toxicity, alebo z nejakého iného dôvodu, A771726 je potrebné rýchlo odstrániť z tela použitím postupu zrýchlenej eliminácie (*washout procedure*). Tento postup sa môže opakovať tak dlho, ako je to klinicky potrebné.

Postup zrýchlenej eliminácie a ďalšie odporúčané opatrenia pri želanej alebo neplánovanej gravidite, pozri časť 4.6.

<u>Reakcie pečene</u>
Počas liečby leflunomidom sa pozorovali zriedkavé prípady závažného poškodenia pečene vrátane smrteľných prípadov. Väčšina prípadov sa objavila do 6 mesiacov od začiatku liečby. Často sa na nich spolupodieľala aj súbežná liečba inými hepatotoxickými liekmi. Je veľmi podstatné striktne dodržiavať monitorovacie odporúčania.

ALT (SGPT) sa musí stanoviť pred začiatkom liečby leflunomidom a s tou istou frekvenciou ako celkový krvný obraz (každé dva týždne) počas prvých šesť mesiacov liečby a potom každých 8 týždňov.

Pri zvýšení ALT (SGPT) nad 2- až 3-násobok hornej hranice normy treba zvážiť zníženie dávky na 10 mg a monitorovanie sa musí vykonávať raz za týždeň. Ak zvýšenie ALT (SGPT) nad 2-násobok hornej hranice normy pretrváva alebo ak sa zistí zvýšenie ALT nad 3-násobok hornej hranice normy, musí sa leflunomid vysadiť a začať postup zrýchlenej eliminácie. Po prerušení liečby leflunomidom sa odporúča pokračovať v monitorovaní hladín pečeňových enzýmov, až pokiaľ sa hladiny pečeňových enzýmov dostanú do normy.

Z dôvodu aditívnych hepatotoxických účinkov sa počas liečby leflunomidom odporúča vylúčiť konzumáciu alkoholu.

Keďže účinný metabolit leflunomidu, A771726, sa výrazne viaže na proteíny a vylučuje sa hepatickým metabolizmom a biliárnou sekréciou, u pacientov s hypoproteinémiou sa očakávajú zvýšené plazmatické hladiny A771726. Leflunomide medac je kontraindikovaný u pacientov so závažnou hypoproteinémiou alebo závažným poškodením pečeňovej funkcie (pozri časť 4.3).

Hematologické reakcie
Pred začiatkom liečby, ďalej každé 2 týždne počas prvých 6 mesiacov a potom každých 8 týždňov sa musí stanoviť spolu s ALT celkový krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek a krvných doštičiek.

U pacientov s anémiou, leukopéniou a/alebo trombocytopéniou, ako aj u pacientov so zhoršenou funkciou kostnej drene alebo s rizikom útlmu tvorby kostnej drene, sa zvyšuje riziko hematologických porúch. Ak sa vyskytnú takéto účinky, treba zvážiť vymytie (pozri nižšie) na zníženie plazmatických hladín A771726.

V prípade závažných hematologických reakcií, vrátane pancytopénie, sa musí Leflunomide medac a akýkoľvek iný myelosupresívny liek vysadiť a začať postup zrýchlenej eliminácie.

Kombinácie s inou liečbou
Doposiaľ sa v randomizovanom klinickom skúšaní (s výnimkou metotrexátu, pozri časť 4.5) primerane neskúmalo užívanie leflunomidu spolu s antimalarikami, ktoré sa používajú pri reumatických ochoreniach (napr. chlorochín a hydroxychlorochín), intramuskulárnym alebo perorálnym zlatom, D-penicilamínom, azatioprínom a inými imunosupresívami vrátane inhibítorov tumor nekrotizujúceho faktoru alfa (TNF-alfa). Riziko spojené s kombinovanou, najmä dlhodobou, liečbou nie je známe. Keďže takáto liečba môže spôsobiť aditívnu alebo dokonca synergickú toxicitu (napr. hepato- alebo hematotoxicita), kombinácia s inými DMARD (napr. metotrexát) sa neodporúča.

Súbežné podávanie teriflunomidu s leflunomidom sa neodporúča, pretože leflunomid je materskou zlúčeninou pre teriflunomid.

Prechod na inú liečbu
Keďže leflunomid v tele pretrváva dlho, prechod na iný DMARD (napr. metotrexát) bez toho, aby sa vykonal postup zrýchlenej eliminácie (pozri nižšie), môže zvýšiť pravdepodobnosť aditívneho rizika ešte dlho po jeho uskutočnení (t.j. kinetické interakcie, orgánová toxicita).

Podobne môže nedávna liečba hepatotoxickými a hematotoxickými liekmi (napr. metotrexátom) zapríčiniť zvýšenie nežiaducich účinkov; preto treba z hľadiska pomeru prínosu a rizika starostlivo zvážiť začiatok liečby leflunomidom a v začiatočnej fáze po prechode na inú liečbu sa odporúča dôslednejšie sledovanie pacienta.

Kožné reakcie
Pri ulceróznej stomatitíde sa má podávanie leflunomidu prerušiť.

U pacientov liečených leflunomidom sa zaznamenali veľmi zriedkavé prípady výskytu Stevensovho-Johnsonovho syndrómu alebo toxickej epidermálnej nekrolýzy a DRESS syndrómu (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozínofíliou a systémovými príznakmi). Bezprostredne po spozorovaní kožných alebo sliznicových reakcií s podozrením na takéto závažné reakcie sa musí Leflunomide medac a akýkoľvek iný pridružený liek vysadiť a okamžite začať postup zrýchlenej eliminácie. V takýchto prípadoch je celkové vymytie nevyhnutné. Opätovné nasadenie leflunomidu je v týchto prípadoch kontraindikované (pozri časť 4.3).

Po použití leflunomidu bola hlásená pustulárna psoriáza a zhoršenie psoriázy. S prihliadnutím na ochorenie pacienta a jeho anamnézu je možné zvážiť ukončenie liečby.

Počas liečby leflunomidom sa môžu u pacientov vyskytnúť vredy na koži. Pri podozrení možného súvisu kožných vredov s podaním leflunomidu, alebo ak napriek vhodnej liečbe kožné vredy pretrvávajú, je potrebné zvážiť prerušenie liečby leflunomidom a celkový postup zrýchlenej eliminácie. Rozhodnutie pokračovať v liečbe leflunomidom po objavení sa kožných vredov má vychádzať z klinického posúdenia primeraného hojenia rán.

Počas liečby leflunomidom sa u pacientov môže vyskytnúť zhoršené hojenie rán po operácii. Na základe individuálneho posúdenia sa môže zvážiť prerušenie liečby leflunomidom v perioperačnom období a začatie postupu zrýchlenej eliminácie, ktorý je opísaný nižšie. V prípade prerušenia liečby sa má rozhodnutie o obnovení liečby leflunomidom zakladať na klinickom posúdení primeraného hojenia rán.

Infekcie
Je známe, že lieky s imunosupresívnymi vlastnosťami - ako napr. leflunomid - môžu zvýšiť vnímavosť pacientov na infekcie, vrátane oportúnnych infekcií. Infekcie môžu byť vo svojej podstate závažnejšie a preto si môžu vyžadovať včasnú a dôkladnú liečbu. V prípade, že sa vyskytnú závažné nezvládnuteľné infekcie, môže byť nevyhnutné prerušenie liečby leflunomidom a začatie postupu zrýchlenej eliminácie podľa nižšie uvedeného popisu.

U pacientov, ktorí užívali leflunomid spolu s inými imunosupresívami, sa zriedkavo vyskytli prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML).

V súlade s národnými odporúčaniami majú byť všetci pacienti pred začatím liečby vyšetrení na prítomnosť aktívnej a neaktívnej („latentnej“) tuberkulózy. Vyšetrenie môže zahŕňať lekársku anamnézu, možný predchádzajúci kontakt s tuberkulózou a/alebo vhodný skríning ako napr. röntgen pľúc, tuberkulínový test a/alebo skúška na uvoľnený gama-interferón (interferon-gamma release assay, IGRA test). Predpisujúci lekár musí mať na pamäti riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínových kožných testov, najmä u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov. Kvôli pravdepodobnosti reaktivácie infekcie majú byť pacienti s anamnézou tuberkulózy starostlivo monitorovaní.

Respiračné reakcie
Počas liečby leflunomidom boli hlásené intersticiálne pľúcne ochorenie, ako aj zriedkavé prípady pľúcnej hypertenzie (pozri časť 4.8). Riziko ich výskytu môže byť zvýšené u pacientov, ktorí majú intersticiálne ochorenie pľúc v anamnéze. Intersticiálne ochorenie pľúc je potenciálne smrteľná porucha, ktorá sa môže objaviť akútne počas liečby. Pľúcne symptómy, ako sú kašeľ a dyspnoe, môžu byť dôvodom pre ukončenie liečby a pre ďalšie primerané vyšetrenia.

Periférna neuropatia
U pacientov užívajúcich Leflunomide medac boli hlásené prípady periférnej neuropatie. U väčšiny pacientov sa po ukončení užívania Leflunomidu medac stav zlepšil, avšak výsledky štúdie preukázali širokú variabilitu t.j. u niektorých pacientov neuropatia ustúpila a u niektorých pacientov príznaky pretrvávali. Vek nad 60 rokov, sprievodná neurotoxická medikácia, diabetes môžu zvyšovať riziko periférnej neuropatie. Ak sa u pacienta užívajúceho Leflunomide medac objaví periférna neuropatia, treba zvážiť ukončenie liečby Leflunomidom medac a vykonanie postupu na vylúčenie lieku z tela (pozri časť 4.4).

Kolitída
U pacientov liečených leflunomidom bola hlásená kolitída vrátane mikroskopickej kolitídy. U pacientov liečených leflunomidom sa vyskytla nevysvetlená chronická hnačka, a preto sa musia vykonať príslušné diagnostické postupy.

Krvný tlak
Pred začiatkom a pravidelne počas liečby sa musí sledovať krvný tlak.

Pohlavné rozmnožovanie (odporúčania pre mužov)
Muži majú byť upozornení na možný prenos toxicity na plod. Počas liečby leflunomidom sa má tiež zabezpečiť spoľahlivá antikoncepcia.

Neexistujú žiadne špecifické údaje o toxicite na plod pri liečbe muža. Avšak štúdie na zvieratách na vyhodnotenie tohto špecifického rizika sa neuskutočnili. Na minimalizáciu akéhokoľvek možného rizika, sa odporúča mužom plánujúcim splodiť dieťa, aby prerušili užívanie leflunomidu a užívali 8 g cholestyramínu 3-krát za deň počas 11 dní, alebo 50 g aktivovaného práškového aktívneho uhlia 4-krát

za deň počas 11 dní.

V obidvoch prípadoch sa potom prvýkrát zmeria plazmatická koncentrácia A771726. Ďalej sa musí plazmatická koncentrácia A77172 opäť stanoviť po uplynutí aspoň 14 dní. Ak sú obidve plazmatické koncentrácie pod 0,02 mg/l a už uplynula čakacia doba aspoň 3 mesiace, riziko plodovej toxicity je veľmi nízke.

Postup zrýchlenej eliminácie (*washout procedure*)
3-krát za deň sa podáva 8 g cholestyramínu alebo 4-krát za deň 50 g práškového aktívneho uhlia. Úplné vymytie trvá obvykle 11 dní. Tento čas sa môže meniť podľa klinických alebo laboratórnych premenných.

Interferencia so stanovením hladiny ionizovaného vápnika
Meranie hladiny ionizovaného vápnika môže ukázať falošne znížené hodnoty pri liečbe leflunomidom a/alebo teriflunomidom (aktívnym metabolitom leflunomidu) v závislosti od použitého typu analyzátora ionizovaného vápnika (napr. analyzátor krvného plynu). Hodnovernosť pozorovanej zníženej hladiny ionizovaného vápnika preto treba spochybniť u pacientov podrobujúcich sa liečbe leflonumidom alebo teriflunomidom. V prípade diskutabilných meraní sa odporúča stanoviť celkovú koncentráciu vápnika v sére upravenú vzhľadom na albumín.

Pomocné látky
Laktóza
Leflunomide medac obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

Sójový lecitín
Leflunomide medac obsahuje sójový lecitín. Ak je pacient precitlivený na arašidy, alebo sóju, Leflunomide medac sa nesmie užívať.

Sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Ak sa leflunomid podáva súbežne s hepatotoxickými alebo hematotoxickými liekmi, alebo sa také lieky začnú užívať po leflunomide bez doby zrýchlenej eliminácie, môže sa zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov (pozri tiež upozornenie týkajúce sa kombinácie s inou liečbou, časť 4.4). V začiatočnej fáze po prechode na inú liečbu sa preto odporúča pozornejšie monitorovať pečeňové enzýmy a hematologické parametre.

Metotrexát
V malej štúdii (n = 30) sa u 5 z 30 pacientov zistilo dvoj- až 3-násobné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov pri súbežnom užívaní leflunomidu (10 až 20 mg za deň) a metotrexátu (10 až 25 mg za týždeň). Všetky zvýšené hladiny pečeňových enzýmov sa upravili, u 2 pacientov pri pokračujúcom užívaní oboch liekov a u 3 pacientov po vysadení leflunomidu. U ďalších 5 pacientov sa pozorovalo viac než 3-násobné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov. Aj všetky tieto sa upravili, u 2 pacientov pri pokračujúcom užívaní oboch liekov a u 3 pacientov po vysadení leflunomidu.

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa neprejavili žiadne farmakokinetické interakcie medzi leflunomidom (10 až 20 mg za deň) a metotrexátom (10 až 25 mg za týždeň).

Vakcinácie
Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti vakcinácie počas liečby leflunomidom. Vakcinácia so živými oslabenými vakcínami sa však neodporúča. Pri uvažovaní o podaní živej oslabenej vakcíny po ukončení liečby Leflunomidom medac sa má vziať do úvahy dlhý polčas leflunomidu.

Warfarín a iné kumarínové antikoagulanciá
Pri súbežnom podávaní leflunomidu a warfarínu boli zaznamenané prípady zvýšeného protrombínového času. V klinickej farmakologickej štúdii (pozri nižšie) bola pozorovaná farmakodynamická interakcia s warfarínom a A771726. Preto, pri súbežnom podávaní warfarínu a iných kumarínových antikoagulancií, sa odporúča dôkladné vyšetrenie medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio, INR) a sledovanie.

NSAIDs/Kortikosteroidy
Ak už pacient užíva nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) a/alebo kortikosteroidy, môže pokračovať v ich užívaní aj po začatí liečby leflunomidom.

Účinok iných liekov na leflunomid

Cholestyramín alebo aktívne uhlie
Pacientom užívajúcim leflunomid sa neodporúča súbežná liečba cholestyramínom alebo práškovým aktívnym uhlím, pretože spôsobuje rýchly a výrazný pokles plazmatickej koncentrácie A771726 (účinný metabolit leflunomidu, pozri taktiež časť 5). Predpokladaným mechanizmom je prerušenie enterohepatickej recyklácie a/alebo gastrointestinálnej dialýzy A771726.

Inhibítory a induktory CYP450
In vitro inhibičné štúdie na pečeňových mikrozómoch u ľudí naznačujú, že cytochrómy P450 (CYP) 1A2, 2C19 a 3A4 sú zapojené do metabolizmu leflunomidu. Štúdia interakcií s leflunomidom a cimetidínom (nešpecifický slabý inhibítor cytochrómu P450 [CYP]) *in vivo* preukázala nedostatok významného účinku na vystavenie A771726. Nasledovné súbežné podávanie jedinej dávky leflunomidu jedincom užívajúcim viacnásobné dávky rifampicínu (nešpecifický induktor cytochrómu P450) zvýšili maximálne hladiny A771726 približne o 40 %, kým AUC sa výrazne nezmenilo. Mechanizmus tohto účinku nie je jasný.

Účinok leflunomidu na iné lieky

Perorálna antikoncepcia
V štúdii, kde sa súbežné podával leflunomid a trojfázové perorálne antikoncepčné tablety s obsahom 30 µg etinylestradiolu zdravým dobrovoľníčkam, sa nezistilo zníženie antikoncepčného účinku tabliet. Farmakokinetika A771726 bola v predpokladanom rozsahu. Farmakokinetická interakcia s perorálnou antikoncepciou bola pozorovaná s A771726 (pozri nižšie).

Nasledovné farmakokinetické a farmakodynamické interakčné štúdie boli vykonané s A771726 (hlavný aktívny metabolit leflunomidu). Keďže nemožno vylúčiť podobné liekové interakcie pre leflunomid pri odporúčaných dávkach, u pacientov liečených leflunomidom sa majú zvážiť nasledovné výsledky štúdie a odporúčania:

Účinok na repaglinid (CYP2C8 substrát)
Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej C_{max} repaglinidu (1,7-násobný) a AUC (2,4-násobný), čo naznačuje, že A771726 je inhibítorom CYP2C8 *in vivo*. Preto sa odporúča monitorovanie pacientov, u ktorých sa súbežne používajú lieky metabolizované CYP2C8, ako napr. repaglinid, paklitaxel, pioglitazón alebo rosiglitazón, keďže môžu mať vyššiu expozíciu.

Účinok na kofeín (CYP1A2 substrát)
Opakované dávky A771726 znížili priemerné C_{max} kofeínu (CYP1A2 substrát) o 18 % a AUC o 55 %, čo naznačuje, že A771726 je slabým induktorom CYP1A2 *in vivo*. Preto lieky metabolizované

CYP1A2 (ako napr. duloxetín, alosetrón, teofilín a tizanidín) sa majú počas liečby užívať s opatrnosťou, keďže to môže viesť k zníženiu účinnosti týchto liekov.

Účinok na substráty organického aniónového transportéru 3 (organic anion transporter 3, OAT3)
Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej C_{max} cefaklóru (1,43-násobný) a AUC (1,54-násobný), čo naznačuje, že A771726 je inhibítorom OAT3 *in vivo*. Preto sa pri súbežnom podávaní substrátov OAT3, ako napr. cefaklór, benzylpenicilín, ciprofloxacín, indometacín, ketoprofén, furosemid, cimetidín, metotrexát a zidovudín odporúča opatrnosť.

Účinok na proteín rezistentný na rakovinu prsníka (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein) a/alebo substráty organického anión transportujúceho polypeptidu B1 a B3 (organic anion transporting polypeptide B1 and B3, OATP1B1/B3)
Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej C_{max} rosuvastatínu (2,65-násobný) a AUC (2,51-násobný). Napriek tomu, vplyv zvýšenia expozície rosuvastatínu v plazme na HMG-CoA reduktázovú aktivitu nebol zjavný. Ak sa užívajú spolu, dávka rosuvastatínu nemá prekročiť 10 mg denne. Pre iné substráty BCRP (napr. metotrexát, topotekan, sulfasalazín, daunorubicín, doxorubicín) a skupinu OATP, najmä inhibítory HMG-CoA reduktázy (napr. simvastatín, atorvastatín, pravastatín, metotrexát, nateglinid, repaglinid, rifampicín), sa má zaručiť opatrné súbežné podávanie. Pacienti majú byť dôkladne monitorovaní na príznaky a symptómy nadmerného vystavenia liekom a má sa zvážiť zníženie dávky týchto liekov.

Účinok na perorálnu antikoncepciu (0,03 mg etinylestradiolu a 0,15 mg levonorgestrelu)
Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej C_{max} etinylestradiolu (1,58-násobný) a AUC_{0-24} (1,54-násobný) a C_{max} levonorgestrelu (1,33-násobný) a AUC_{0-24} (1,41-násobný). Aj keď sa neočakáva, že účinnosť perorálnej antikoncepcie bude touto interakciou nepriaznivo ovplyvnená, je potrebné zvážiť typ perorálnej antikoncepcie.

Účinok na warfarín (CYP2C9 substrát)
Opakované dávky A771726 nemajú vplyv na farmakokinetiku S-warfarínu, pretože sa ukazuje, že A771726 nie je ani inhibítorom a ani induktorom CYP2C9. Napriek tomu, pri súbežnom podávaní A771726 a warfarínu sa pozoroval 25 %- ný pokles maxima medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio, INR), v porovnaní so samotným warfarínom. Z tohto dôvodu sa pri súbežnom podávaní warfarínu odporúča dôkladné vyšetrenie medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio, INR) a sledovanie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Účinný metabolit leflunomidu A771726 môže spôsobiť závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Leflunomide medac je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a do 2 rokov po liečbe (pozri nižšie „čakacia doba“) alebo do 11 dní po liečbe (pozri nižšie skrátený „postup zrýchlenej eliminácie“).

Pacientka musí byť poučená, že oneskorenie menštruácie alebo akékoľvek iné podozrenie na graviditu musí okamžite oznámiť lekárovi, aby sa mohli vykonať testy na graviditu. Pri pozitívnom výsledku musia lekár aj pacient prediskutovať riziko pre graviditu. Je možné, že rýchle zníženie krvnej hladiny účinného metabolitu pomocou nižšie uvedeného postupu eliminácie lieku, môže znížiť riziko ohrozenia plodu leflunomidom pri prvom oneskorení menštruácie.

V malej prospektívnej štúdii u žien (n = 64), ktoré neplánovane otehotneli počas užívania leflunomidu a v liečbe nevedome pokračovali najdlhšie tri týždne po počatí, neboli pozorované žiadne významné rozdiely (p = 0,13) v celkovom rozsahu závažných štrukturálnych porúch (5,4 %) v porovnaní s obidvomi skupinami (4,2 % v skupine s ochorením [n = 108] a 4,2 % u zdravých tehotných žien [n = 78]).

Ženám, ktoré sa liečia leflunomidom a plánujú mať dieťa, sa odporúča jeden z nasledujúcich postupov, za účelom presvedčenia sa, že plod nebude vystavený toxickým koncentráciám A771726 (cieľová koncentrácia pod 0,02 mg/l):

Čakacia doba (waiting period)
Dá sa očakávať, že plazmatické hladiny A771726 budú dlhšiu dobu nad 0,02 mg/l. Pokles koncentrácie pod 0,02 mg/l možno očakávať asi o 2 roky po ukončení liečby leflunomidom.

Po dvojročnej čakacej dobe sa zmeria plazmatická koncentrácia A771726 prvýkrát. Potom sa musí plazmatická koncentrácia A771726 zmerať opäť po uplynutí najmenej 14 dní. Ak sú obidve plazmatické koncentrácie pod 0,02 mg/l, neočakáva sa žiadne teratogénne riziko.

Ak potrebujete ďalšie informácie o testovaní vzorky kontaktujte, prosím, držiteľa rozhodnutia o registrácii alebo jeho miestneho zástupcu (pozri časť 7).

Postup zrýchlenej eliminácie
Po ukončení liečby leflunomidom:

- 3-krát za deň podávať 8 g cholestyramínu počas 11 dní.
- Alebo 4-krát za deň 50 g práškového aktívneho uhlia počas 11 dní.

Aj dodržiavanie ktorýchkoľvek postupov zrýchlenej eliminácie vyžaduje verifikáciu dvomi separátnymi testami s časovým odstupom najmenej 14 dní a dodržanie čakacej doby jeden a pol mesiaca medzi prvým poklesom plazmatickej koncentrácie pod 0,02 mg/l a fertilizáciou.

Ženy vo fertilnom veku majú byť upovedomené, že po ukončení liečby sa vyžaduje čakacia doba 2 roky, kým môžu otehotnieť. Ak je čakacia doba za spoľahlivej antikoncepcie približne 2 roky nepraktizovateľná, možno poradiť profylaktické začatie postupu zrýchlenej eliminácie.

Ako cholestyramín, tak aj práškové aktívne uhlie môžu ovplyvniť absorpciu estrogénov a progestagénov, takže počas postupu zrýchlenej eliminácie cholestyramínom alebo práškovým aktívnym uhlím nemusí byť zaručená spoľahlivosť perorálnej antikoncepcie. Odporúča sa používať alternatívne antikoncepčné metódy.

Dojčenie
Zo štúdií na zvieratách vyplýva, že leflunomid a jeho metabolity prechádzajú do materského mlieka. Dojčiace ženy preto nesmú užívať leflunomid.

Fertilita
Výsledky štúdií plodnosti zvierat nepreukázali účinok na plodnosť mužov a žien ale v štúdiách toxicity po opakovanom podaní boli pozorované nežiaduce účinky na mužské reprodukčné orgány (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri nežiaducich účinkoch, ako je napr. závrat, sa môže zhoršiť schopnosť pacienta sústrediť sa a primerane reagovať. V takých prípadoch sa musia pacienti zdržať vedenia motorového vozidla a obsluhy strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
Najčastejšie nežiaduce účinky, hlásené všeobecne s leflunomidom sú: mierne zvýšenie krvného tlaku, leukopénia, parestézia, bolesť hlavy, závrat, hnačka, nevoľnosť, vracanie, ochorenia ústnej sliznice (napr. aftózna stomatitída, vredy v ústach), abdominálna bolesť, zvýšené vypadávanie vlasov, ekzém, vyrážka (vrátane makulopapulárnej vyrážky), pruritus, suchá pokožka, tenosynovitída, zvýšená

CK - kreatínkináza, anorexia, úbytok hmotnosti (obvykle nevýznamný), asténia, mierne alergické reakcie a zvýšenie pečeňových parametrov (transaminázy [najmä ALT], menej často gamaglutamyltransferáza, alkalická fosfatáza, bilirubín).

Klasifikácia podľa očakávanej frekvencie
Veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (nie je možné určiť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy
Zriedkavé: závažné infekcie vrátane sepsy, ktorá môže byť smrteľná.

Tak ako aj iné lieky s imunosupresívnym účinkom, môže leflunomid zvýšiť vnímavosť na infekcie, vrátane oportúnnych infekcií (pozri tiež časť 4.4). Môže sa tak zvýšiť celkový výskyt infekcií (najmä rinitídy, bronchitídy a pneumónie).

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)
Riziko malignity, najmä lymfoproliferatívnych porúch, je vyššie pri použití niektorých imunosupresívnych látok.

Poruchy krvi a lymfatického systému
Časté: leukopénia (leukocyty > 2 x 10^9/l)
Menej časté: anémia, mierna trombocytopénia (krvné doštičky < 100 x 10^9/l)
Zriedkavé: pancytopénia (pravdepodobne antiproliferatívnym mechanizmom), leukopénia (leukocyty < 2 x 10^9/l), eozinofília
Veľmi zriedkavé: agranulocytóza

Nedávne, konkomitantné alebo konzekutívne užitie potenciálne myelotoxických látok môže byť spojené s vyšším rizikom hematologických účinkov.

Poruchy imunitného systému
Časté: mierne alergické reakcie
Veľmi zriedkavé: závažné anafylaktické/anafylaktoidné reakcie, vaskulitída, vrátane kožnej nekrotizujúcej vaskulitídy

Poruchy metabolizmu a výživy
Časté: zvýšená hodnota CK - kreatínkinázy
Menej časté: hypokaliémia, hyperlipidémia, hypofosfatémia
Zriedkavé: zvýšená hodnota LDH
Neznáme: hypourikémia

Psychické poruchy
Menej časté : úzkosť

Poruchy nervového systému
Časté: parestézia, bolesť hlavy, závrat, periférna neuropatia

Poruchy srdca a srdcovej činnosti
Časté: mierne zvýšenie krvného tlaku
Zriedkavé: závažné zvýšenie krvného tlaku

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína
Zriedkavé: intersticiálne ochorenie pľúc (vrátane intersticiálnej pneumonitídy), ktoré môže byť smrteľné

Neznáme: pľúcna hypertenzia

Poruchy gastrointestinálneho traktu
Časté: kolitída vrátane mikroskopickej kolitídy, ako je lymfocytická kolitída, kolagenózna kolitída, hnačka, nevoľnosť, vracanie, orálne mukózne poruchy (napr. aftózna stomatitída, vredy v ústach), abdominálna bolesť
Menej časté: poruchy chuti do jedla
Veľmi zriedkavé: pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest
Časté: zvýšenie pečeňových parametrov (transaminázy [najmä ALT], menej často gamaglutamyltransferázy, alkalickej fosfatázy, bilirubínu)
Zriedkavé: hepatitída, žltačka/cholestáza
Veľmi zriedkavé: závažné ochorenie pečene ako napr. zlyhanie pečene a akútna nekróza pečene, ktoré môžu byť smrteľné

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Časté: zvýšené vypadávanie vlasov, ekzém, vyrážka (vrátane makulopapulárnej vyrážky), pruritus, suchá pokožka
Menej časté: žihľavka
Veľmi zriedkavé: toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém
Neznáme: kožný lupus erythematosus, pustulárna psoriáza alebo zhoršenie psoriázy, DRESS syndróm (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozínofíliou a systémovými príznakmi), vredy na koži

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Časté: tenosynovitída
Menej časté: ruptúra šľachy

Poruchy obličiek a močových ciest
Neznáme: zlyhanie obličiek

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov
Neznáme: marginálny (reverzibilný) pokles koncentrácie spermií, celkového počtu spermií a rýchlej progresívnej motility

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
Časté: anorexia, úbytok hmotnosti (obvykle nevýznamný), asténia

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky
Zaznamenalo sa chronické predávkovanie u pacientov, ktorí užívali Leflunomide medac do päťnásobku odporučenej dennej dávky a akútne predávkovanie u dospelých a u detí. Vo väčšine týchto prípadov predávkovania sa nezaznamenali žiadne nežiaduce účinky. Nežiaduce účinky v súlade s profilom bezpečnosti leflunomidu boli: abdominálna bolesť, nevoľnosť, hnačka, zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, anémia, leukopénia, svrbenie a vyrážka.

Liečba
V prípade predávkovania alebo toxicity sa na urýchlenie eliminácie odporúča podať cholestyramín alebo práškové aktívne uhlie. Perorálne podávaný cholestyramín trom zdravým dobrovoľníkom v

dávkach 8 g trikrát za deň znížil do 24 hodín plazmatické hladiny A771726 približne o 40 % a do 48 hodín o 49 - 65 %.

Ukázalo sa, že perorálne alebo nazogastrické podávanie práškového aktívneho uhlia (z prášku pripravená suspenzia) (50 g každých 6 hodín počas 24 hodín) znižuje plazmatické koncentrácie účinného metabolitu A771726 o 37 % do 24 hodín a o 48 % do 48 hodín. V prípade klinickej potreby sa tieto postupy zrýchlenej eliminácie môžu opakovať.

Štúdie s hemodialýzou a CAPD (chronická ambulančná peritoneálna dialýza) ukazujú, že A771726, primárny metabolit leflunomidu, je nedialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AK01.

Farmakológia u ľudí
Leflunomid je ochorenie modifikujúce antireumatikum s antiproliferatívnymi vlastnosťami.

Farmakológia u zvierat
Leflunomid je účinný u zvieracích modelov artritídy a iných autoimúnnych ochorení a transplantácie, najmä ak sa podáva počas senzibilizačnej fázy. Má imunomodulačné/imunosupresívne vlastnosti, pôsobí ako antiproliferatívna látka a má protizápalové vlastnosti. Najlepší ochranný účinok leflunomidu sa na zvieracích modeloch s autoimúnnymi ochoreniami prejavuje vtedy, ak sa podáva v skorej fáze progresie ochorenia.
In vivo sa rýchlo a takmer úplne metabolizuje na A771726, ktorý je aktívny *in vitro* a predpokladá sa, že je zodpovedný za terapeutický účinok.

Mechanizmus účinku
A771726, účinný metabolit leflunomidu, inhibuje ľudský enzým dihydroorotát dehydrogenázu (DHODH) a má antiproliferatívny účinok.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída
Účinnosť leflunomidu pri liečbe reumatoidnej artritídy sa preukázala v 4 kontrolovaných štúdiách (1 vo fáze II a 3 vo fáze III). Štúdia fázy II, YU203, randomizovala 402 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na placebo (n = 102), leflunomid 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) alebo 25 mg/deň (n = 104). Liečba trvala 6 mesiacov.
V štúdii fázy III užívali všetci pacienti začiatočnú dávku leflunomidu 100 mg počas 3 dní.
Štúdia MN301 randomizovala 358 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na leflunomid 20 mg za deň (n = 133), sulfasalazín 2 g za deň (n = 133) alebo placebo (n = 92). Liečba trvala 6 mesiacov.
Štúdia MN303 bola dobrovoľným 6-mesačným zaslepeným pokračovaním MN301 bez ramena placeba a výsledkom bolo 12-mesačné porovnanie leflunomidu a sulfasalazínu.
Štúdia MN302 randomizovala 999 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na leflunomid 20 mg za deň (n = 501) alebo metotrexát 7,5 mg za týždeň so zvýšením na 15 mg za týždeň (n = 498). Dopĺňanie folátov bolo dobrovoľné a použilo sa len u 10 % pacientov. Liečba trvala 12 mesiacov.
Štúdia US301 randomizovala 482 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na leflunomid 20 mg za deň (n = 182), metotrexát 7,5 mg za týždeň so zvýšením na 15 mg za týždeň (n = 182) alebo placebo (n = 118). Všetci pacienti dostali 1 mg folátu 2-krát za deň. Liečba trvala 12 mesiacov.

Leflunomid v denných dávkach najmenej 10 mg (10 až 25 mg v štúdii YU203, 20 mg v štúdiách MN301 a US301) bol štatisticky významne lepší než placebo v znížení znakov a príznakov reumatoidnej artritídy vo všetkých troch placebom kontrolovaných štúdiách. Pomery odpovedí ACR (American College of Rheumatology) v štúdii YU203 boli 27,7 % pre placebo, 31,9 % pre 5 mg,

50,5 % pre 10 mg a 54,5 % pre 25 mg za deň. V štúdiách fázy III boli pomery odpovedí ACR 54,6 % pre leflunomid 20 mg za deň a 28,6 % pre placebo (štúdia MN301) a 49,4 % versus 26, 3 % (štúdia US301). Po 12 mesiacoch aktívnej liečby boli pomery odpovedí ACR u pacientov užívajúcich leflunomid 52,3 % (štúdie MN301/303), 50,5 % (štúdia MN302) a 49,4 % (štúdia US301) v porovnaní s 53,8 % u pacientov užívajúcich sulfasalazín (štúdie MN301/303), 64,8 % (štúdia MN302) a 43,9 % (štúdia US301) u pacientov užívajúcich metotrexát. V štúdii MN302 bol leflunomid výrazne menej účinný ako metotrexát. Avšak v štúdii US301 sa medzi leflunomidom a metotrexátom nepozorovali žiadne výrazné rozdiely v primárnych parametroch účinnosti. Medzi leflunomidom a sulfasalazínom (štúdia MN301) sa nepozorovali žiadne rozdiely. Účinok liečby leflunomidom sa prejavil o jeden mesiac, stabilizoval sa o 3 až 6 mesiacov a pokračoval v priebehu liečby.

Randomizovaná, dvojito zaslepená, neinferiórna štúdia paralelnej skupiny porovnávala relatívnu účinnosť dvoch rozdielnych denných udržiavacích dávok leflunomidu: 10 mg a 20 mg. Z jej výsledkov vyplýva, že účinnosť udržiavacej dávky 20 mg je priaznivejšia, na druhej strane z hľadiska bezpečnosti je výhodnejšia udržiavacia denná dávka 10 mg.

Pediatrická populácia
Leflunomid sa skúmal v jednej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdii u 94 pacientov (47 pacientov v jednom ramene) s polyartikulárnym priebehom juvenilnej reumatoidnej artritídy. Pacienti boli vo veku od 3 do 17 rokov s aktívnym polyartikulárnym priebehom JRA bez ohľadu na to, či boli alebo neboli liečení metotrexátom alebo leflunomidom.
V tejto štúdii veľkosť začiatočnej a udržiavacej dávky bola rozdelená do troch hmotnostných kategórií: < 20 kg, 20 - 40 kg a > 40 kg. Po 16 týždňoch liečby, rozdiel v podiele odpovedi bol štatisticky významný v prospech metotrexátu u JRA, definícia zlepšenia (DOI) ≥ 30 % (p = 0,02). U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, odpoveď trvala 48 týždňov (pozri časť 4.2).
Zdá sa, že schéma nežiaducich účinkov u leflunomidu a metotrexátu je podobná, ale dávka použitá u ľahších pacientov sa prejavila relatívne nižšou expozíciou (pozri časť 5.2). Podľa týchto údajov nemožno stanoviť účinné a bezpečné odporúčanie dávky.

Psoriatická artritída
Účinnosť leflunomidu sa preukázala v jednej kontrolovanej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii 3L01 u 188 pacientov s psoriatickou artritídou, ktorí boli liečení dávkami 20 mg/deň. Liečba trvala 6 mesiacov.

V znižovaní symptómov artritídy u pacientov s psoriatickou artritídou bol leflunomid v dávkach 20 mg/deň výrazne lepší v porovnaní s placebom: 59 % odpovedí PsARC (kritériá odpovede na liečbu psoriatickej artritídy) v skupine s leflunomidom a 29,7 % v skupine s placebom do 6 mesiacov (p < 0,0001). Účinok leflunomidu na zlepšenie funkcie a na redukciu kožných lézií bol mierny.

Štúdie po uvedení lieku na trh
V randomizovanej štúdii sa vyhodnocoval v rámci klinickej účinnosti pomer odpovedí u DMARD-naivných pacientov (n = 121) so skorou RA, ktorí dostávali buď 20 mg alebo 100 mg leflunomidu v dvoch paralelných skupinách počas úvodného trojdňového dvojito zaslepeného časového obdobia. Po úvodnom časovom období nasledovalo otvorené udržiavacie obdobie troch mesiacov, počas ktorých obidve skupiny dostávali 20 mg leflunomidu denne. Pri použití úvodného dávkového režimu sa v skúmanej populácii nepozoroval žiadny prírastok celkového prínosu. Bezpečnostné údaje získané z obidvoch liečených skupín boli konzistentné so známym bezpečnostným profilom leflunomidu, výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov a zvýšených hladín pečeňových enzýmov však mal tendenciu byť vyšší u pacientov dostávajúcich úvodnú dávku 100 mg leflunomidu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Leflunomid rýchlo konvertuje na aktívny metabolit A771726 first-pass metabolizmom (otvorenie kruhu) v stenách čriev a v pečeni. V štúdii s rádioaktívne označeným ^{14}C-leflunomidom u troch zdravých dobrovoľníkov sa nenašiel žiadny nezmenený leflunomid ani v plazme, ani v moči, ani v stolici. V iných štúdiách sa zriedkavo namerali plazmatické hladiny nezmeneného leflunomidu,

avšak v ng/ml. Jediný rádioaktívne označený metabolit zistený v plazme bol A771726. Tento metabolit je v podstate zodpovedný za celý účinok Leflunomidu medac *in vivo*.

Absorpcia
Údaje o exkrécii zo štúdie ^{14}C preukázali, že najmenej 82 až 95 % dávky sa absorbuje. Čas, za ktorý sa dosiahnu vrcholové plazmatické koncentrácie A771726, je veľmi premenlivý; maximálne plazmatické hladiny sa môžu dosiahnuť od 1 hodiny do 24 hodín po jedinom podaní. Leflunomid možno podávať s jedlom, keďže rozsah absorpcie v stave hladu a nasýtenia je porovnateľný. Kvôli veľmi dlhému polčasu A771726 (približne 2 týždne) sa v klinických štúdiách použila prvá zaťažujúca dávka 100 mg počas 3 dní, aby sa rýchlo dosiahli rovnovážne hladiny A771726. Odhaduje sa, že bez prvej zaťažujúcej dávky by si dosiahnutie stabilných plazmatických koncentrácií vyžadovalo približne dvojmesačné dávkovanie. V štúdiách s viacnásobnými dávkami u pacientov s reumatoidnou artritídou boli farmakokinetické parametre A771726 lineárne v dávkovacom rozsahu 5 - 25 mg. Klinický účinok v týchto štúdiách úzko súvisel s plazmatickou koncentráciou A771726 a dennou dávkou leflunomidu. Pri dávke 20 mg/deň je priemerná plazmatická koncentrácia A771726 v rovnovážnom stave približne 35 µg/ml. V rovnovážnom stave sa plazmatické hladiny približujú 33 až 35-násobku v porovnaní s jednorazovou dávkou.

Distribúcia
V ľudskej plazme sa A771726 masívne viaže na proteín (albumín). Nenaviazaný podiel A771726 je len 0,62 %. Väzbovosť A771726 je v rozsahu terapeutickej koncentrácie lineárne. V plazme pacientov s reumatoidnou artritídou alebo chronickou renálnou insuficienciou je väzbovosť A771726 nepatrne znížená a variabilnejšia. Výrazná väzbovosť A771726 na proteín môže spôsobiť vytesnenie iných vysoko väzbových liekov. Interakčné štúdie väzbovosti na plazmatický proteín *in vitro* s warfarínom v klinicky významných koncentráciách však nepreukázali žiadne interakcie. Podobné štúdie ukázali, že ibuprofén a diklofenak nevytesnili A771726, zatiaľ čo v prítomnosti tolbutamidu vzrástol nenaviazaný podiel A771726 2 až 3-násobne. A771726 vytesnil ibuprofén, diklofenak a tolbutamid, ale nenaviazaný podiel týchto liekov vzrástol len o 10 % až 50 %. Nejestvuje dôkaz, že tieto účinky majú klinický význam. Výraznej väzbovosti A771726 na proteín zodpovedá malý zdanlivý distribučný objem (približne 11 litrov). Niet prednostného vychytávania erytrocytmi.

Biotransformácia
Leflunomid sa metabolizuje na jeden primárny (A771726) a veľa minoritných metabolitov vrátane TFMA (4-trifluorometylanilín). Metabolická biotransformácia leflunomidu na A771726 a následný metabolizmus A771726 nie je riadený jediným enzýmom a uskutočňuje sa v mikrozomálnych a cytosólových bunkových frakciách. Interakčné štúdie s cimetidínom (nešpecifický inhibítor cytochrómu P450) a rifampicínom (nešpecifický induktor cytochrómu P450) ukazujú, že *in vivo* sa CYP enzýmy zapájajú do metabolizmu leflunomidu len v malom rozsahu.

Eliminácia
Eliminácia A771726 je pomalá a charakterizuje ju zdanlivý klírens okolo 31 ml/hod. Polčas eliminácie je u pacientov približne 2 týždne. Po podaní rádioaktívne označenej dávky leflunomidu sa rádioaktivita rovnako vylúčila stolicou, pravdepodobne biliárnou eliminácou a močom. A771726 sa stále dal zistiť v moči a v stolici 36 dní po jednorazovom podaní dávky. Hlavnými močovými metabolitmi boli glukuronidy odvodené od leflunomidu (najmä vo vzorkách hodiny 0 až 24) a derivát kyseliny oxanilovej A771726. Základnou zložkou v stolici bol A771726.

Ukázalo sa, že u človeka vedie podávanie perorálnej suspenzie práškového aktívneho uhlia alebo cholestyramínu k rýchlemu a výraznému zvýšeniu rýchlosti eliminácie A771726 a poklesu plazmatických koncentrácií (pozri časť 4.9). Pripisuje sa to mechanizmu gastrointestinálnej dialýzy a/alebo prerušeniu enterohepatickej recyklácie.

Porucha funkcie obličiek
Leflunomid sa podával ako jediná perorálna dávka 100 mg trom hemodialyzovaným pacientom a trom pacientom počas kontinuálnej peritoneálnej dialýzy (CAPD). Farmakokinetika A771726 u jedincov s CAPD sa javí podobne ako u zdravých dobrovoľníkov. Rýchlejšia eliminácia A771726 sa pozorovala u hemodialyzovaných jedincov, ktorá nebola spôsobená extrakciou lieku v dialyzáte.

Porucha funkcie pečene
Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa liečby pacientov s poruchou funkciou pečene. Účinný metabolit A771726 sa výrazne viaže na proteín a vylučuje sa hepatickým metabolizmom a biliárnou sekréciou. Hepatická dysfunkcia môže ovplyvniť tieto procesy.

Pediatrická populácia
Po perorálnom podaní leflunomidu bola farmakokinetika A771726 preskúmaná u 73 pediatrických pacientov s polyartikulárnym priebehom juvenilnej reumatoidnej artritídy (JRA) v rozmedzí vo veku od 3 do 17 rokov. V týchto štúdiách, výsledky farmakokinetickej analýzy dokázali, že deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg majú zníženú systémovú expozíciu (meranú pomocou C_{ss}) A771726 v porovnaní s dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou (pozri časť 4.2).

Starší pacienti
Údaje o farmakokinetike starších pacientov (> 65 rokov) sú obmedzené, ale zhodujú sa s farmakokinetikou mladších dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách akútnej toxicity sa u myší a potkanov skúmalo perorálne a intraperitoneálne podávanie leflunomidu. Opakovaným perorálnym podávaním leflunomidu myšiam počas 3 mesiacov, potkanom a psom počas 6 mesiacov a opiciam počas 1 mesiaca sa zistilo, že hlavné cieľové orgány toxicity sú kostná dreň, krv, gastrointestinálny trakt, koža, slezina, týmus a lymfatické uzliny.
Hlavnými účinkami boli anémia, leukopénia, pokles počtu krvných doštičiek a panmyelopatia a odrážali základný spôsob účinku látky (inhibícia syntézy DNK). U potkanov a psov sa našli Heinzove telieska a/alebo Howell-Jollyho telieska. Ďalšie zistené účinky na srdce, pečeň, rohovku a dýchaciu sústavu možno vysvetliť infekciami spôsobenými imunosupresiou. U zvierat sa zistila toxicita pri dávkach, ktoré sú ekvivalenté terapeutickým dávkam u ľudí.

Leflunomid nebol mutagénny. Avšak minoritný metabolit TFMA (4-trifluórometylanilín) spôsoboval klastogenitu a bodové mutácie *in vitro*, kým na potvrdenie tohto účinku *in vivo* nie sú dostatočné informácie.

V štúdii kancerogenity u potkanov leflunomid nepreukázal kancerogénny potenciál. V štúdii kancerogenity u myší sa vyskytli v skupine s najvyššími dávkami malígne lymfómy u samcov, čo sa pripisuje imunosupresívnemu účinku leflunomidu. U samíc sa zaznamenal zvýšený výskyt bronchioloalveolárnych adenómov a karcinómov pľúc v závislosti od dávky. Význam týchto zistení u myší vzhľadom ku klinickému používaniu leflunomidu je neistý.

Na zvieracích modeloch nebol leflunomid antigénny.
Leflunomid bol u potkanov a králikov embryotoxický a teratogénny pri dávkach v humánnom terapeutickom rozsahu a mal nežiaduce účinky na mužské reprodukčné orgány v štúdiách toxicity po opakovanom podaní. Fertilita sa neznížila.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
monohydrát laktózy
nízko substituovaná hydroxypropylová celulóza
kyselina vínna
laurylsíran sodný
stearát horečnatý

Filmová vrstva
lecitín (sójové zrná)
poly(vinylalkohol)
mastenec
oxid titaničitý (E 171)
xantánová živica

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľašu uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Leflunomide medac 10 mg filmom obalené tablety
40 ml HDPE fľaša so širokým hrdlom, so skrutkovacím uzáverom a vysúšadlom (biely silikátový gél), obsahujúca 30, 60 alebo 100 filmom obalených tabliet v obale.

Leflunomide medac 15 mg filmom obalené tablety
40 ml HDPE fľaša so širokým hrdlom, so skrutkovacím uzáverom a vysúšadlom (biely silikátový gél), obsahujúca 30, 60, 90 alebo 100 filmom obalených tabliet v obale.

Leflunomide medac 20 mg filmom obalené tablety
40 ml HDPE fľaša so širokým hrdlom, so skrutkovacím uzáverom a vysúšadlom (biely silikátový gél), obsahujúca 15, 30, 60 alebo 100 filmom obalených tabliet v obale.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Leflunomide medac 10 mg filmom obalené tablety
EU/1/10/637/001 (30 tabliet)
EU/1/10/637/002 (60 tabliet)
EU/1/10/637/004 (100 tabliet)

Leflunomide medac 15 mg filmom obalené tablety
EU/1/10/637/010 (30 tabliet)
EU/1/10/637/011 (60 tabliet)
EU/1/10/637/012 (90 tabliet)
EU/1/10/637/013 (100 tabliet)

Leflunomide medac 20 mg filmom obalené tablety
EU/1/10/637/005 (15 tabliet)
EU/1/10/637/006 (30 tabliet)
EU/1/10/637/007 (60 tabliet)
EU/1/10/637/009 (100 tabliet)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. júl 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. marec 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Nemecko

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, všetkým lekárom, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať/používať Leflunomidu medac, bude poskytnutý vzdelávací balík, ktorý obsahuje nasledovné:
- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Informácia pre lekárov

Informácia pre lekárov má obsahovať nasledovné kľúčové oznámenia:

- Že je tu riziko ťažkého poškodenia pečene, a preto je dôležité monitorovať pečeňové funkcie pravidelným meraním hladiny ALT v krvi. Informácie o znížení dávky, prerušení liečby a postupe zrýchlenej eliminácie.
- Že je tu zistené riziko synergickej hepato-alebo haematotoxicity spojené s kombinovanou terapiou s iným antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie (DMARD) (napr. metotrexát)
- Že je tu riziko teratogénnosti, a preto treba predchádzať gravidite až kým nebudú plazmatické hladiny leflunomidu na zodpovedajúcej úrovni. Lekári a pacienti si musia byť vedomí toho, že majú k dispozícii poradenskú službu zriadenú na poskytovanie informácií o laboratórnych vyšetreniach plazmatickej hladiny leflunomidu.
- Že je tu riziko infekcie, vrátane oportúnnych infekcií, a kontraindikácie pre použitie u imuno - ohrozených pacientov.
- Že je potrebné informovať pacientov o dôležitých rizikách spojených s terapiou leflunomidom a zodpovedajúcich bezpečnostných opatreniach pri užívaní lieku.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL/BALENIE VO FĽAŠI

1. NÁZOV LIEKU

Leflunomide medac 10 mg filmom obalené tablety
Leflunomide medac 15 mg filmom obalené tablety
Leflunomide medac 20 mg filmom obalené tablety

leflunomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg leflunomidu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento liek obsahuje laktózu a sójový lecitín (podrobnejšie pozri v písomnej informácii pre používateľa).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

<filmom obalená tableta>

<Leflunomide medac 10 mg:>
30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

<Leflunomide medac 15 mg:>
30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

<Leflunomide medac 20 mg:>
15 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašu uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/637/001 (10 mg, 30 tabliet)
EU/1/10/637/002 (10 mg, 60 tabliet)
EU/1/10/637/004 (10 mg, 100 tabliet)

EU/1/10/637/005 (20 mg, 15 tabliet)
EU/1/10/637/006 (20 mg, 30 tabliet)
EU/1/10/637/007 (20 mg, 60 tabliet)
EU/1/10/637/009 (20 mg, 100 tabliet)

EU/1/10/637/010 (15 mg, 30 tabliet)
EU/1/10/637/011 (15 mg, 60 tabliet)
EU/1/10/637/012 (15 mg, 90 tabliet)
EU/1/10/637/013 (15 mg, 100 tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Leflunomide medac 10 mg
Leflunomide medac 15 mg
Leflunomide medac 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

BALENIE FLIAŠ

1. NÁZOV LIEKU

Leflunomide medac 10 mg filmom obalené tablety
Leflunomide medac 15 mg filmom obalené tablety
Leflunomide medac 20 mg filmom obalené tablety

leflunomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg leflunomidu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento liek obsahuje laktózu a sójový lecitín (podrobnejšie pozri v písomnej informácii pre používateľa).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

<filmom obalená tableta>

<Leflunomide medac 10 mg:>
30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

<Leflunomide medac 15 mg:>
30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

<Leflunomide medac 20 mg:>
15 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašu uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/637/001 (10 mg, 30 tabliet)
EU/1/10/637/002 (10 mg, 60 tabliet)
EU/1/10/637/004 (10 mg, 100 tabliet)

EU/1/10/637/005 (20 mg, 15 tabliet)
EU/1/10/637/006 (20 mg, 30 tabliet)
EU/1/10/637/007 (20 mg, 60 tabliet)
EU/1/10/637/009 (20 mg, 100 tabliet)

EU/1/10/637/010 (15 mg, 30 tabliet)
EU/1/10/637/011 (15 mg, 60 tabliet)
EU/1/10/637/012 (15 mg, 90 tabliet)
EU/1/10/637/013 (15 mg, 100 tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Leflunomide medac 10 mg filmom obalené tablety
leflunomid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:
1. Čo je Leflunomide medac a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Leflunomide medac
3. Ako užívať Leflunomide medac
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Leflunomide medac
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Leflunomide medac a na čo sa používa

Leflunomide medac patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú antireumatiká. Obsahuje liečivo leflunomid.

Leflunomide medac sa používa na liečenie dospelých pacientov s aktívnym reumatoidným zápalom kĺbov alebo s aktívnym psoriatickým zápalom kĺbov.

Medzi príznaky reumatoidného zápalu kĺbov patrí zápal kĺbov, opuch, pohybové ťažkosti a bolesť. K ďalším príznakom, ktoré vplývajú na celé telo, patrí strata chuti do jedla, horúčka, strata energie a anémia (nedostatok červených krviniek).

Medzi príznaky aktívneho psoriatického zápalu kĺbov patrí bolesť kĺbov, opuch, pohybové ťažkosti, bolesť a červené škvrny, šupinatá koža (kožné lézie).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Leflunomide medac

Neužívajte Leflunomide medac
- ak ste niekedy mali **alergickú** reakciu na leflunomid (najmä závažnú kožnú reakciu, často sprevádzanú horúčkou, bolesťou kĺbov, červenými škvrnami na koži, alebo pľuzgiermi napr. Stevensov-Johnsonov syndróm), arašidy alebo sóju alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6), alebo ak ste alergický na teriflunomid (používaný na liečbu roztrúsenej sklerózy),
- ak máte akékoľvek **problémy s pečeňou**,
- ak máte stredne ťažké až ťažké **problémy s obličkami**,
- ak máte výrazne znížené množstvo **bielkovín v krvi** (hypoproteinémia),
- ak máte akýkoľvek problém, ktorý má vplyv na váš **imunitný systém** (napr. AIDS),
- ak máte akýkoľvek problém s **kostnou dreňou** alebo ak máte nízky počet červených alebo bielych krviniek alebo znížený počet krvných doštičiek,
- ak máte **ťažkou infekciou**,
- ak ste **tehotná,** myslíte si, že môžete byť tehotná alebo dojčíte.

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať Leflunomidu medac, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru

- ak ste niekedy mali **zápal pľúc** (intersticiálne ochorenie pľúc).
- ak ste niekedy mali **tuberkulózu** alebo ak ste niekedy boli v kontakte s niekým, kto má alebo mal tuberkulózu. Váš lekár môže vykonať vyšetrenia, aby videl, či máte tuberkulózu.
- ak ste **muž** a chcete splodiť dieťa. Nakoľko nemožno vylúčiť, že Leflunomide medac prechádza do semena, je potrebné používať počas liečby Leflunomidu medac spoľahlivú antikoncepciu. Muži, ktorí chcú splodiť dieťa, majú upovedomiť lekára, ktorý im môže poradiť prestať užívať Leflunomide medac a užívať určité lieky na rýchle a dostatočné odstránenie Leflunomidu medac z tela. Potom bude potrebné urobiť krvné testy, aby sa potvrdilo, že Leflunomide medac bol z vášho tela dostatočne odstránený. Potom musíte ešte počkať do oplodnenia najmenej nasledujúce 3 mesiace.
- ak máte podstúpiť špecifický krvný test (hladina vápnika). Môžu byť zistené falošne nízke hladiny vápnika.
- ak sa chystáte podstúpiť alebo ste nedávno podstúpili závažnú operáciu alebo ak máte ešte nezahojenú ranu po operácii. Leflunomide medac môže zhoršiť hojenie rán.

Leflunomide medac môže príležitostne spôsobiť určité problémy s krvou, pečeňou, pľúcami alebo nervami v rukách alebo nohách. Taktiež môže spôsobiť niektoré ťažké alergické reakcie (vrátane DRESS syndrómu [Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozínofíliou a systémovými príznakmi]) alebo môže zvýšiť pravdepodobnosť výskytu ťažkej infekcie. Viac informácií si, prosím, prečítajte v časti 4 (Možné vedľajšie účinky).

DRESS sa začína príznakmi podobnými chrípke a vyrážkou na tvári, ktorá sa postupne rozširuje a je sprevádzaná vysokou horúčkou, zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov v krvnom teste a zvýšeným počtom určitého typu bielych krviniek (eozinofília) a zdurením lymfatických uzlín.

Pred liečbou a počas liečby Leflunomidom medac vám lekár bude robiť v pravidelných intervaloch **krvné testy**, aby mohol sledovať váš krvný obraz a pečeň. Lekár vám bude taktiež pravidelne kontrolovať krvný tlak, lebo Leflunomide medac môže zapríčiniť zvýšenie krvného tlaku.

Ak máte nevysvetliteľnú chronickú hnačku, vyhľadajte lekára. Váš lekár môže vykonať ďalšie testy na diferenciálnu diagnostiku (presnejšie stanovenie diagnózy).

Ak sa u vás počas liečby Leflunomide medac objavia vredy na koži (pozri tiež časť 4), vyhľadajte lekára.

Deti a dospievajúci
Užívanie Leflunomidu medac sa neodporúča u detí a mládeže do veku 18 rokov.

Iné lieky a Leflunomida medac
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To platí aj pre voľnopredajné lieky.

Je to obzvlášť dôležité najmä ak užívate:

- ďalšie lieky na **reumatoidný zápal** kĺbov ako sú antimalariká (napr. chlorochín a hydrochlorochín), zlato podávané do svalu alebo zlato na vnútorné použitie, D-penicilamín, azatioprín a ďalšie lieky znižujúce imunitu (napr. metotrexát) pretože tieto kombinácie sa neodporúčajú,
- warfarín a iné lieky, ktoré užívate ústami na zriedenie krvi, pretože je potrebné sledovanie, aby sa znížilo riziko nežiaducich účinkov tohto lieku,
- teriflunomid na roztrúsenú sklerózu,
- repaglinid, pioglitazón, nateglinid alebo rosiglitazón na cukrovku,
- daunorubicín, doxorubicín, paklitaxel alebo topotekán na rakovinu,
- duloxetín na depresiu, neschopnosť udržať moč alebo ochorenie obličiek u diabetikov,
- alosetrón na zvládnutie závažnej hnačky,

- teofilín na astmu,
- tizanidín, na uvoľnenie svalstva,
- perorálnu (užívanú ústami) antikoncepciu (obsahujúcu etinylestradiol a levonorgestrel),
- cefaklór, benzylpenicilín (penicilín G), ciprofloxacín na infekcie,
- indometacín, ketoprofén na bolesť alebo zápal,
- furosemid na ochorenie srdca (močopudný liek, liek na odvodnenie),
- zidovudín na HIV infekciu,
- rosuvastatín, simvastatín, atorvastatín, pravastatín na hypercholesterolémiu (vysoký cholesterol),
- sulfasalazín na zápalové ochorenie čriev alebo reumatoidnú artritídu (zápal kĺbov),
- liek, ktorý sa nazýva cholestyramín (používa sa na zníženie vysokej hladiny cholesterolu) alebo aktívne uhlie, pretože tieto lieky môžu znížiť množstvo Leflunomidu medac, ktoré sa vstrebáva do vášho tela.

Ak už užívate nesteroidné **protizápalové** lieky (NSAID) a/alebo **kortikoidy**, môžete pokračovať v ich užívaní aj po začatí liečby Leflunomidom medac.

Očkovania
Ak máte byť zaočkovaný, poraďte sa so svojím lekárom. Určité očkovania sa nesmú robiť počas užívania Leflunomidu medac a ani určitú dobu po ukončení liečby Leflunomidom medac.

Leflunomide medac a jedlo, nápoje a alkohol
Leflunomide medac sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.
Počas liečby Leflunomidom medac sa neodporúča konzumácia alkoholu. Pitie alkoholu počas užívania Leflunomidu medac môže zvýšiť pravdepodobnosť poškodenia pečene.

Tehotenstvo a dojčenie
Neužívajte Leflunomide medac ak ste alebo si myslíte, že by ste mohli byť **tehotná**. Ak ste tehotná alebo otehotniete v období, kedy užívate Leflunomidu medac, zvyšuje sa riziko, že sa vám narodí dieťa s ťažkým poškodením. Ženy v plodnom veku nesmú užívať Leflunomide medac bez používania účinného spôsobu antikoncepcie.

Ak plánujete otehotnieť po ukončení liečby Leflunomidom medac, povedzte to svojmu lekárovi, pretože potrebujete mať istotu, že sa odstránili z tela všetky stopy Leflunomidu medac skôr, ako sa pokúsite otehotnieť. Toto môže trvať až 2 roky. Môže sa to skrátiť na niekoľko týždňov užívaním určitých liekov, ktoré urýchľujú odstránenie Leflunomidu medac z vášho tela.
V každom prípade musí krvný test potvrdiť, že sa Leflunomide medac dostatočne odstránil z vášho tela a potom by ste mali počkať ešte najmenej jeden mesiac, kým otehotniete.

Ďalšie informácie o laboratórnych testoch získate od svojho lekára.

Ak máte podozrenie, že ste tehotná a užívate Leflunomide medac alebo od času, keď ste ukončili liečbu Leflunomidom medac neuplynuli ešte 2 roky, musíte **okamžite** požiadať lekára o vykonanie tehotenského testu. Ak test potvrdí, že ste tehotná, lekár vám môže navrhnúť liečbu určitými liekmi na rýchle a dostatočné odstránenie Leflunomidu medac z tela, čím sa môže zmenšiť riziko pre vaše dieťa.

Neužívajte Leflunomide medac, ak **dojčíte**, pretože leflunomid prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Leflunomide medac môže spôsobiť, že budete pociťovať závrat, čo môže zhoršiť vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať. Ak sa vám to stane, neveďte vozidlo ani nepoužívajte žiadne stroje.

Leflunomide medac obsahuje laktózu
Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára skôrpred užitím tohto lieku.

Leflunomide medac obsahuje sójový lecitín
Ak ste alergický na arašidy alebo sóju, neužívajte tento liek.

Liek Leflunomide medac obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Leflunomide medac

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná úvodná dávka Leflunomidu medac je 100 mg leflunomidu raz za deň v priebehu prvých troch dní. Potom väčšina pacientov potrebuje dávku:
- Na reumatoidný zápal kĺbov: 10 až 20 mg Leflunomidu medac raz za deň, podľa závažnosti ochorenia.
- Na psoriatický zápal kĺbov: 20 mg Leflunomidu medac raz za deň.

Prehltnite celú tabletu s veľkým množstvom **vody**.

Môže trvať až 4 týždne alebo dlhšie, kým začnete pociťovať zlepšenie svojho stavu. Niektorí pacienti môžu dokonca pociťovať ďalšie zlepšovanie stavu po 4 až 6 mesiacoch liečby.
Za bežných okolností budete tablety Leflunomide medac užívať dlhodobo.

Ak užijete viac Leflunomidu medac, ako máte
Ak užijete viac Leflunomidu medac ako máte, vyhľadajte svojho lekára alebo inú lekársku pomoc. Podľa možnosti zoberte so sebou obal lieku alebo tablety, aby ste ich mohli ukázať lekárovi.

Ak zabudnete užiť Leflunomide medac
Ak ste zabudli užiť dávku a ešte sa nepriblížil čas vašej ďalšej dávky, užite ju hneď, ako si spomeniete. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi a prestaňte užívať Leflunomide medac:
- ak pocítite **slabosť**, točenie hlavy alebo závrat alebo **ťažkosti s dýchaním**, pretože to môžu byť príznaky ťažkej alergickej reakcie,
- ak spozorujete rozvíjajúcu sa **kožnú vyrážku** alebo **vredy v ústach**, pretože to môže byť príznakom ťažkých, niekedy život ohrozujúcich reakcií (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, DRESS syndróm - liekom vyvolané vyrážky s eozínofíliou a systémovými príznakmi), pozri časť 2.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak na sebe spozorujete:
- **bledú pokožku, únavu** alebo **modriny**, pretože to môže byť príznakom porúch krvi spôsobených nerovnováhou rozličných typov krviniek, z ktorých sa skladá krv,
- **únavu, bolesť brucha** alebo **žltačku** (žlté sfarbenie očí alebo pokožky), pretože to môže byť príznakom ťažkého stavu ako je napríklad zlyhanie pečene, ktoré môže byť smrteľné,
- akékoľvek príznaky **infekcie** ako sú **horúčka**, **bolesť hrdla** alebo **kašeľ**, keďže tento liek môže zvýšiť pravdepodobnosť ťažkej infekcie, ktorá môže byť život ohrozujúca,
- **kašeľ** alebo **ťažkosti s dýchaním**, pretože to môže naznačovať problémy s pľúcami

(intersticiálne pľúcne ochorenie alebo pľúcnu hypertenziu),
- nezvyčajné brnenie, slabosť alebo bolesť rúk alebo nôh, pretože to môže znamenať problémy s nervami (periférna neuropatia).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
- mierny pokles počtu bielych krviniek (leukopénia),
- ľahké alergické reakcie,
- strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti (zvyčajne nevýrazný),
- únava (malátnosť),
- bolesť hlavy, závrat,
- abnormálne pocity na koži ako pichanie (parestézia),
- mierne zvýšenie krvného tlaku,
- kolitída (zápal hrubého čreva),
- hnačka,
- nevoľnosť, vracanie,
- zápal v ústach alebo vredy v ústach,
- bolesť brucha,
- zvýšenie niektorých výsledkov pečeňových testov,
- zvýšené vypadávanie vlasov,
- ekzém, suchá pokožka, vyrážka, svrbenie,
- tendonitída (bolesť spôsobená zápalom v blanách okolo šliach obvykle v nohách alebo rukách),
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi (kreatín fosfokináza),
- problémy s nervami v horných končatinách alebo v nohách (periférna neuropatia).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
- pokles počtu červených krviniek (anémia) a pokles počtu krvných doštičiek (trombocytopénia),
- pokles hladiny draslíka v krvi,
- úzkosť,
- poruchy chuti,
- žihľavka (žihľavová vyrážka),
- roztrhnutie šľachy,
- zvýšenie hladiny tukov v krvi (cholesterol a triglyceridy),
- pokles hladiny fosfátu v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)
- zvýšenie počtu krviniek nazývaných eozinofily (eozinifília); mierny pokles počtu bielych krviniek (leukopénia); pokles počtu všetkých krviniek (pancytopénia),
- závažné zvýšenie krvného tlaku,
- zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc),
- zvýšenie niektorých pečeňových výsledkov, ktoré sa môžu vyvinúť do závažného stavu, akým je hepatitída a žltačka,
- ťažké infekcie nazývané sepsa, ktoré môžu byť smrteľné,
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi (laktát dehydrogenáza).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)
- závažný pokles niektorých bielych krviniek (agranulocytóza),
- ťažké a potenciálne ťažké alergické reakcie,
- zápal krvných ciev (vaskulitída, vrátane kožnej nekrotizujúcej vaskulitídy),
- zápal pankreasu (pankreatitída),
- ťažké poškodenie pečene ako je zlyhanie pečene alebo nekróza, ktoré môžu byť smrteľné,
- ťažké, niekedy život ohrozujúce reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém).

Taktiež sa môžu vyskytnúť ďalšie vedľajšie účinky ako zlyhanie obličiek, pokles hladiny kyseliny močovej v krvi, pľúcna hypertenzia a neplodnosť u mužov (ktorá je vratná po ukončení liečby týmto liekom), kožný lupus (prejavuje sa vo forme vyrážky/erytému na koži, vystavenej žiareniu), psoriáza (novovzniknutá alebo zhoršenie existujúcej), DRESS a vred na koži (okrúhla otvorená rana na koži,

cez ktorú je možné vidieť podkožné tkanivá), frekvencia ich výskytu je neznáma.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Leflunomide medac

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na fľaši po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Fľašu uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Leflunomide medac obsahuje

- Liečivo je leflunomid.
  Jedna filmom obalená tableta Leflunomidu medac 10 mg obsahuje 10 mg leflunomidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, nízko substituovaná hydroxypropylová celulóza, kyselina vínna, laurylsíran sodný a stearát horečnatý v jadre tablety, ako aj lecitín (sójové zrná), poly(vinylalkohol), mastenec, oxid titaničitý (E 171) a xantánová živica vo filmovom obale.

Ako vyzerá Leflunomide medac a obsah balenia

Leflunomide medac 10 mg filmom obalené tablety sú biele až takmer biele a okrúhle s priemerom približne 6 mm.

Tablety sú balené vo fľašiach.
Leflunomide medac 10 mg filmom obalené tablety: k dispozícii sú veľkosti balení 30, 60 alebo 100 filmom obalených tabliet vo fľaši.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

Výrobca

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Nemecko

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Pharmanovia Benelux B.V.
Tél/Tel: +31 76 560 0030
Leflunomide@medac.eu

Κύπρος
Gidamed Medical Supplies Ltd.
Τηλ: +357-257 510 30
Leflunomide@medac.eu

България
medac GmbH
Тел.:+49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Luxembourg/Luxemburg
medac GmbH
Tél/Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Česká republika / Slovenská republika
medac GmbH organizacni slozka
Tel: +420 543 233 857
Leflunomid@medac.eu

Magyarország
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Danmark / Sverige
medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial
Tlf.: +46 44 7850 666
Leflunomide@medac.eu

Malta
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Deutschland
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomid@medac.eu

Nederland
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Eesti / Latvija / Lietuva
ViaSana
Tel: +370 5 2788 414
Leflunomide@medac.eu

Norge
medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial
Tlf: + 47 90 63 81 04
Leflunomide@medac.eu

Ελλάδα
medac GmbH
Τηλ: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Österreich
EVER Valinject GmbH
Tel: +43 7665 20555
Leflunomide@medac.eu

España
Laboratorios Gebro Pharma, S.A.
Tel: +34 93 205 86 86
Leflunomida@medac.eu

France
medac s.a.s.
Tél: +33 437 66 14 70
Leflunomide@medac.eu

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46
Leflunomid@medac.eu

Ireland
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
Leflunomide@medac.eu

Italia
medac Pharma S.r.l.
Tel: +39 06 515912 1
Leflunomide@medac.eu

Polska
medac GmbH Sp. z.o.o.
Tel: +48 22 430 00 30
Leflunomid@medac.eu

Portugal
medac GmbH - Sucursal em Portugal
Tel: +351 21 410 75 83
Leflunomida@medac.eu

România
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Slovenija
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomid@medac.eu

Suomi/Finland
medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial
Puh/Tel: +358 10 420 4000
Leflunomide@medac.eu

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Písomná informácia pre používateľa

Leflunomide medac 15 mg filmom obalené tablety
leflunomid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:
1. Čo je Leflunomide medac a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Leflunomide medac
3. Ako užívať Leflunomide medac
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Leflunomide medac
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Leflunomide medac a na čo sa používa

Leflunomide medac patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú antireumatiká. Obsahuje liečivo leflunomid.

Leflunomide medac sa používa na liečenie dospelých pacientov s aktívnym reumatoidným zápalom kĺbov alebo s aktívnym psoriatickým zápalom kĺbov.

Medzi príznaky reumatoidného zápalu kĺbov patrí zápal kĺbov, opuch, pohybové ťažkosti a bolesť. K ďalším príznakom, ktoré vplývajú na celé telo, patrí strata chuti do jedla, horúčka, strata energie a anémia (nedostatok červených krviniek).

Medzi príznaky aktívneho psoriatického zápalu kĺbov patrí bolesť kĺbov, opuch, pohybové ťažkosti, bolesť a červené škvrny, šupinatá koža (kožné lézie).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Leflunomide medac

Neužívajte Leflunomide medac
- ak ste niekedy mali **alergickú** reakciu na leflunomid (najmä závažnú kožnú reakciu, často sprevádzanú horúčkou, bolesťou kĺbov, červenými škvrnami na koži, alebo pľuzgiermi napr. Stevensov-Johnsonov syndróm), arašidy alebo sóju alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6), alebo ak ste alergický na teriflunomid (používaný na liečbu roztrúsenej sklerózy),
- ak máte akékoľvek **problémy s pečeňou**,
- ak máte stredne ťažké až ťažké **problémy s obličkami**,
- ak máte výrazne znížené množstvo **bielkovín v krvi** (hypoproteinémia),
- ak máte akýkoľvek problém, ktorý má vplyv na váš **imunitný systém** (napr. AIDS),
- ak máte akýkoľvek problém s **kostnou dreňou** alebo ak máte nízky počet červených alebo bielych krviniek alebo znížený počet krvných doštičiek,
- ak máte **ťažkou infekciou**,
- ak ste **tehotná,** myslíte si, že môžete byť tehotná alebo dojčíte.

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať Leflunomidu medac, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru

- ak ste niekedy mali **zápal pľúc** (intersticiálne ochorenie pľúc).
- ak ste niekedy mali **tuberkulózu** alebo ak ste niekedy boli v kontakte s niekým, kto má alebo mal tuberkulózu. Váš lekár môže vykonať vyšetrenia, aby videl, či máte tuberkulózu.
- ak ste **muž** a chcete splodiť dieťa. Nakoľko nemožno vylúčiť, že Leflunomide medac prechádza do semena, je potrebné používať počas liečby Leflunomidu medac spoľahlivú antikoncepciu. Muži, ktorí chcú splodiť dieťa, majú upovedomiť lekára, ktorý im môže poradiť prestať užívať Leflunomide medac a užívať určité lieky na rýchle a dostatočné odstránenie Leflunomidu medac z tela. Potom bude potrebné urobiť krvné testy, aby sa potvrdilo, že Leflunomide medac bol z vášho tela dostatočne odstránený. Potom musíte ešte počkať do oplodnenia najmenej nasledujúce 3 mesiace.
- ak máte podstúpiť špecifický krvný test (hladina vápnika). Môžu byť zistené falošne nízke hladiny vápnika.
- ak sa chystáte podstúpiť alebo ste nedávno podstúpili závažnú operáciu alebo ak máte ešte nezahojenú ranu po operácii. Leflunomide medac môže zhoršiť hojenie rán.

Leflunomide medac môže príležitostne spôsobiť určité problémy s krvou, pečeňou, pľúcami alebo nervami v rukách alebo nohách. Taktiež môže spôsobiť niektoré ťažké alergické reakcie (vrátane DRESS syndrómu [Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozínofíliou a systémovými príznakmi]) alebo môže zvýšiť pravdepodobnosť výskytu ťažkej infekcie. Viac informácií si, prosím, prečítajte v časti 4 (Možné vedľajšie účinky).

DRESS sa začína príznakmi podobnými chrípke a vyrážkou na tvári, ktorá sa postupne rozširuje a je sprevádzaná vysokou horúčkou, zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov v krvnom teste a zvýšeným počtom určitého typu bielych krviniek (eozinofília) a zdurením lymfatických uzlín.

Pred liečbou a počas liečby Leflunomidom medac vám lekár bude robiť v pravidelných intervaloch **krvné testy**, aby mohol sledovať váš krvný obraz a pečeň. Lekár vám bude taktiež pravidelne kontrolovať krvný tlak, lebo Leflunomide medac môže zapríčiniť zvýšenie krvného tlaku.

Ak máte nevysvetliteľnú chronickú hnačku, vyhľadajte lekára. Váš lekár môže vykonať ďalšie testy na diferenciálnu diagnostiku (presnejšie stanovenie diagnózy).

Ak sa u vás počas liečby Leflunomide medac objavia vredy na koži (pozri tiež časť 4), vyhľadajte lekára.

Deti a dospievajúci
Užívanie Leflunomidu medac sa neodporúča u detí a mládeže do veku 18 rokov.

Iné lieky a Leflunomida medac
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To platí aj pre voľnopredajné lieky.

Je to obzvlášť dôležité najmä ak užívate:

- ďalšie lieky na **reumatoidný zápal** kĺbov ako sú antimalariká (napr. chlorochín a hydrochlorochín), zlato podávané do svalu alebo zlato na vnútorné použitie, D-penicilamín, azatioprín a ďalšie lieky znižujúce imunitu (napr. metotrexát) pretože tieto kombinácie sa neodporúčajú,
- warfarín a iné lieky, ktoré užívate ústami na zriedenie krvi, pretože je potrebné sledovanie, aby sa znížilo riziko nežiaducich účinkov tohto lieku,
- teriflunomid na roztrúsenú sklerózu,
- repaglinid, pioglitazón, nateglinid alebo rosiglitazón na cukrovku,
- daunorubicín, doxorubicín, paklitaxel alebo topotekán na rakovinu,
- duloxetín na depresiu, neschopnosť udržať moč alebo ochorenie obličiek u diabetikov,
- alosetrón na zvládnutie závažnej hnačky,

- teofilín na astmu,
- tizanidín, na uvoľnenie svalstva,
- perorálnu (užívanú ústami) antikoncepciu (obsahujúcu etinylestradiol a levonorgestrel),
- cefaklór, benzylpenicilín (penicilín G), ciprofloxacín na infekcie,
- indometacín, ketoprofén na bolesť alebo zápal,
- furosemid na ochorenie srdca (močopudný liek, liek na odvodnenie),
- zidovudín na HIV infekciu,
- rosuvastatín, simvastatín, atorvastatín, pravastatín na hypercholesterolémiu (vysoký cholesterol),
- sulfasalazín na zápalové ochorenie čriev alebo reumatoidnú artritídu (zápal kĺbov),
- liek, ktorý sa nazýva cholestyramín (používa sa na zníženie vysokej hladiny cholesterolu) alebo aktívne uhlie, pretože tieto lieky môžu znížiť množstvo Leflunomidu medac, ktoré sa vstrebáva do vášho tela.

Ak už užívate nesteroidné **protizápalové** lieky (NSAID) a/alebo **kortikoidy**, môžete pokračovať v ich užívaní aj po začatí liečby Leflunomidom medac.

Očkovania
Ak máte byť zaočkovaný, poraďte sa so svojím lekárom. Určité očkovania sa nesmú robiť počas užívania Leflunomidu medac a ani určitú dobu po ukončení liečby Leflunomidom medac.

Leflunomide medac a jedlo, nápoje a alkohol
Leflunomide medac sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.
Počas liečby Leflunomidom medac sa neodporúča konzumácia alkoholu. Pitie alkoholu počas užívania Leflunomidu medac môže zvýšiť pravdepodobnosť poškodenia pečene.

Tehotenstvo a dojčenie
Neužívajte Leflunomide medac ak ste alebo si myslíte, že by ste mohli byť **tehotná**. Ak ste tehotná alebo otehotniete v období, kedy užívate Leflunomidu medac, zvyšuje sa riziko, že sa vám narodí dieťa s ťažkým poškodením. Ženy v plodnom veku nesmú užívať Leflunomide medac bez používania účinného spôsobu antikoncepcie.

Ak plánujete otehotnieť po ukončení liečby Leflunomidom medac, povedzte to svojmu lekárovi, pretože potrebujete mať istotu, že sa odstránili z tela všetky stopy Leflunomidu medac skôr, ako sa pokúsite otehotnieť. Toto môže trvať až 2 roky. Môže sa to skrátiť na niekoľko týždňov užívaním určitých liekov, ktoré urýchľujú odstránenie Leflunomidu medac z vášho tela.
V každom prípade musí krvný test potvrdiť, že sa Leflunomide medac dostatočne odstránil z vášho tela a potom by ste mali počkať ešte najmenej jeden mesiac, kým otehotniete.

Ďalšie informácie o laboratórnych testoch získate od svojho lekára.

Ak máte podozrenie, že ste tehotná a užívate Leflunomide medac alebo od času, keď ste ukončili liečbu Leflunomidom medac neuplynuli ešte 2 roky, musíte **okamžite** požiadať lekára o vykonanie tehotenského testu. Ak test potvrdí, že ste tehotná, lekár vám môže navrhnúť liečbu určitými liekmi na rýchle a dostatočné odstránenie Leflunomidu medac z tela, čím sa môže zmenšiť riziko pre vaše dieťa.

Neužívajte Leflunomide medac, ak **dojčíte**, pretože leflunomid prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Leflunomide medac môže spôsobiť, že budete pociťovať závrat, čo môže zhoršiť vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať. Ak sa vám to stane, neveďte vozidlo ani nepoužívajte žiadne stroje.

Leflunomide medac obsahuje laktózu
Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára skôrpred užitím tohto lieku.

Leflunomide medac obsahuje sójový lecitín
Ak ste alergický na arašidy alebo sóju, neužívajte tento liek.

Liek Leflunomide medac obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Leflunomide medac

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná úvodná dávka Leflunomidu medac je 100 mg leflunomidu raz za deň v priebehu prvých troch dní. Potom väčšina pacientov potrebuje dávku:
- Na reumatoidný zápal kĺbov: 10 až 20 mg Leflunomidu medac raz za deň, podľa závažnosti ochorenia.
- Na psoriatický zápal kĺbov: 20 mg Leflunomidu medac raz za deň.

Prehltnite celú tabletu s veľkým množstvom **vody**.

Môže trvať až 4 týždne alebo dlhšie, kým začnete pociťovať zlepšenie svojho stavu. Niektorí pacienti môžu dokonca pociťovať ďalšie zlepšovanie stavu po 4 až 6 mesiacoch liečby.
Za bežných okolností budete tablety Leflunomide medac užívať dlhodobo.

Ak užijete viac Leflunomidu medac, ako máte
Ak užijete viac Leflunomidu medac ako máte, vyhľadajte svojho lekára alebo inú lekársku pomoc. Podľa možnosti zoberte so sebou obal lieku alebo tablety, aby ste ich mohli ukázať lekárovi.

Ak zabudnete užiť Leflunomide medac
Ak ste zabudli užiť dávku a ešte sa nepriblížil čas vašej ďalšej dávky, užite ju hneď, ako si spomeniete. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi a prestaňte užívať Leflunomide medac:
- ak pocítite **slabosť**, točenie hlavy alebo závrat alebo **ťažkosti s dýchaním**, pretože to môžu byť príznaky ťažkej alergickej reakcie,
- ak spozorujete rozvíjajúcu sa **kožnú vyrážku** alebo **vredy v ústach**, pretože to môže byť príznakom ťažkých, niekedy život ohrozujúcich reakcií (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, DRESS syndróm - liekom vyvolané vyrážky s eozínofíliou a systémovými príznakmi), pozri časť 2.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak na sebe spozorujete:
- **bledú pokožku, únavu** alebo **modriny**, pretože to môže byť príznakom porúch krvi spôsobených nerovnováhou rozličných typov krviniek, z ktorých sa skladá krv,
- **únavu, bolesť brucha** alebo **žltačku** (žlté sfarbenie očí alebo pokožky), pretože to môže byť príznakom ťažkého stavu ako je napríklad zlyhanie pečene, ktoré môže byť smrteľné,
- akékoľvek príznaky **infekcie** ako sú **horúčka**, **bolesť hrdla** alebo **kašeľ**, keďže tento liek môže zvýšiť pravdepodobnosť ťažkej infekcie, ktorá môže byť život ohrozujúca,
- **kašeľ** alebo **ťažkosti s dýchaním**, pretože to môže naznačovať problémy s pľúcami

(intersticiálne pľúcne ochorenie alebo pľúcnu hypertenziu),
- nezvyčajné brnenie, slabosť alebo bolesť rúk alebo nôh, pretože to môže znamenať problémy s nervami (periférna neuropatia).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
- mierny pokles počtu bielych krviniek (leukopénia),
- ľahké alergické reakcie,
- strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti (zvyčajne nevýrazný),
- únava (malátnosť),
- bolesť hlavy, závrat,
- abnormálne pocity na koži ako pichanie (parestézia),
- mierne zvýšenie krvného tlaku,
- kolitída (zápal hrubého čreva),
- hnačka,
- nevoľnosť, vracanie,
- zápal v ústach alebo vredy v ústach,
- bolesť brucha,
- zvýšenie niektorých výsledkov pečeňových testov,
- zvýšené vypadávanie vlasov,
- ekzém, suchá pokožka, vyrážka, svrbenie,
- tendonitída (bolesť spôsobená zápalom v blanách okolo šliach obvykle v nohách alebo rukách),
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi (kreatín fosfokináza),
- problémy s nervami v horných končatinách alebo v nohách (periférna neuropatia).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
- pokles počtu červených krviniek (anémia) a pokles počtu krvných doštičiek (trombocytopénia),
- pokles hladiny draslíka v krvi,
- úzkosť,
- poruchy chuti,
- žihľavka (žihľavová vyrážka),
- roztrhnutie šľachy,
- zvýšenie hladiny tukov v krvi (cholesterol a triglyceridy),
- pokles hladiny fosfátu v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)
- zvýšenie počtu krviniek nazývaných eozinofily (eozinifília); mierny pokles počtu bielych krviniek (leukopénia); pokles počtu všetkých krviniek (pancytopénia),
- závažné zvýšenie krvného tlaku,
- zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc),
- zvýšenie niektorých pečeňových výsledkov, ktoré sa môžu vyvinúť do závažného stavu, akým je hepatitída a žltačka,
- ťažké infekcie nazývané sepsa, ktoré môžu byť smrteľné,
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi (laktát dehydrogenáza).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)
- závažný pokles niektorých bielych krviniek (agranulocytóza),
- ťažké a potenciálne ťažké alergické reakcie,
- zápal krvných ciev (vaskulitída, vrátane kožnej nekrotizujúcej vaskulitídy),
- zápal pankreasu (pankreatitída),
- ťažké poškodenie pečene ako je zlyhanie pečene alebo nekróza, ktoré môžu byť smrteľné,
- ťažké, niekedy život ohrozujúce reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém).

Taktiež sa môžu vyskytnúť ďalšie vedľajšie účinky ako zlyhanie obličiek, pokles hladiny kyseliny močovej v krvi, pľúcna hypertenzia a neplodnosť u mužov (ktorá je vratná po ukončení liečby týmto liekom), kožný lupus (prejavuje sa vo forme vyrážky/erytému na koži, vystavenej žiareniu), psoriáza (novovzniknutá alebo zhoršenie existujúcej), DRESS a vred na koži (okrúhla otvorená rana na koži,

cez ktorú je možné vidieť podkožné tkanivá), frekvencia ich výskytu je neznáma.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Leflunomide medac

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na fľaši po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Fľašu uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Leflunomide medac obsahuje

- Liečivo je leflunomid.
  Jedna filmom obalená tableta Leflunomidu medac 15 mg obsahuje 15 mg leflunomidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, nízko substituovaná hydroxypropylová celulóza, kyselina vínna, laurylsíran sodný a stearát horečnatý v jadre tablety, ako aj lecitín (sójové zrná), poly(vinylalkohol), mastenec, oxid titaničitý (E 171) a xantánová živica vo filmovom obale.

Ako vyzerá Leflunomide medac a obsah balenia

Leflunomide medac 15 mg filmom obalené tablety sú biele až takmer biele a okrúhle s priemerom približne 7 mm. Jedna strana tablety je označená číslom „15“.

Tablety sú balené vo fľašiach.
Leflunomide medac 15 mg filmom obalené tablety: k dispozícii sú veľkosti balení 30, 60, 90 alebo 100 filmom obalených tabliet vo fľaši.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

Výrobca

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Nemecko

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Pharmanovia Benelux B.V.
Tél/Tel: +31 76 560 0030
Leflunomide@medac.eu

Κύπρος
Gidamed Medical Supplies Ltd.
Τηλ: +357-257 510 30
Leflunomide@medac.eu

България
medac GmbH
Тел.:+49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Luxembourg/Luxemburg
medac GmbH
Tél/Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Česká republika / Slovenská republika
medac GmbH organizacni slozka
Tel: +420 543 233 857
Leflunomid@medac.eu

Magyarország
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Danmark / Sverige
medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial
Tlf.: +46 44 7850 666
Leflunomide@medac.eu

Malta
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Deutschland
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomid@medac.eu

Nederland
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Eesti / Latvija / Lietuva
ViaSana
Tel: +370 5 2788 414
Leflunomide@medac.eu

Norge
medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial
Tlf: + 47 90 63 81 04
Leflunomide@medac.eu

Ελλάδα
medac GmbH
Τηλ: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Österreich
EVER Valinject GmbH
Tel: +43 7665 20555
Leflunomide@medac.eu

España
Laboratorios Gebro Pharma, S.A.
Tel: +34 93 205 86 86
Leflunomida@medac.eu

France
medac s.a.s.
Tél: +33 437 66 14 70
Leflunomide@medac.eu

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46
Leflunomid@medac.eu

Ireland
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
Leflunomide@medac.eu

Italia
medac Pharma S.r.l.
Tel: +39 06 515912 1
Leflunomide@medac.eu

Polska
medac GmbH Sp. z.o.o.
Tel: +48 22 430 00 30
Leflunomid@medac.eu

Portugal
medac GmbH - Sucursal em Portugal
Tel: +351 21 410 75 83
Leflunomida@medac.eu

România
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Slovenija
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomid@medac.eu

Suomi/Finland
medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial
Puh/Tel: +358 10 420 4000
Leflunomide@medac.eu

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Písomná informácia pre používateľa

Leflunomide medac 20 mg filmom obalené tablety
leflunomid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:
1. Čo je Leflunomide medac a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Leflunomide medac
3. Ako užívať Leflunomide medac
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Leflunomide medac
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Leflunomide medac a na čo sa používa

Leflunomide medac patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú antireumatiká. Obsahuje liečivo leflunomid.

Leflunomide medac sa používa na liečenie dospelých pacientov s aktívnym reumatoidným zápalom kĺbov alebo s aktívnym psoriatickým zápalom kĺbov.

Medzi príznaky reumatoidného zápalu kĺbov patrí zápal kĺbov, opuch, pohybové ťažkosti a bolesť. K ďalším príznakom, ktoré vplývajú na celé telo, patrí strata chuti do jedla, horúčka, strata energie a anémia (nedostatok červených krviniek).

Medzi príznaky aktívneho psoriatického zápalu kĺbov patrí bolesť kĺbov, opuch, pohybové ťažkosti, bolesť a červené škvrny, šupinatá koža (kožné lézie).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Leflunomide medac

Neužívajte Leflunomide medac
- ak ste niekedy mali **alergickú** reakciu na leflunomid (najmä závažnú kožnú reakciu, často sprevádzanú horúčkou, bolesťou kĺbov, červenými škvrnami na koži, alebo pľuzgiermi napr. Stevensov-Johnsonov syndróm), arašidy alebo sóju alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6), alebo ak ste alergický na teriflunomid (používaný na liečbu roztrúsenej sklerózy),
- ak máte akékoľvek **problémy s pečeňou**,
- ak máte stredne ťažké až ťažké **problémy s obličkami**,
- ak máte výrazne znížené množstvo **bielkovín v krvi** (hypoproteinémia),
- ak máte akýkoľvek problém, ktorý má vplyv na váš **imunitný systém** (napr. AIDS),
- ak máte akýkoľvek problém s **kostnou dreňou** alebo ak máte nízky počet červených alebo bielych krviniek alebo znížený počet krvných doštičiek,
- ak máte **ťažkou infekciou**,
- ak ste **tehotná,** myslíte si, že môžete byť tehotná alebo dojčíte.

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať Leflunomidu medac, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru

- ak ste niekedy mali **zápal pľúc** (intersticiálne ochorenie pľúc).
- ak ste niekedy mali **tuberkulózu** alebo ak ste niekedy boli v kontakte s niekým, kto má alebo mal tuberkulózu. Váš lekár môže vykonať vyšetrenia, aby videl, či máte tuberkulózu.
- ak ste **muž** a chcete splodiť dieťa. Nakoľko nemožno vylúčiť, že Leflunomide medac prechádza do semena, je potrebné používať počas liečby Leflunomidu medac spoľahlivú antikoncepciu. Muži, ktorí chcú splodiť dieťa, majú upovedomiť lekára, ktorý im môže poradiť prestať užívať Leflunomide medac a užívať určité lieky na rýchle a dostatočné odstránenie Leflunomidu medac z tela. Potom bude potrebné urobiť krvné testy, aby sa potvrdilo, že Leflunomide medac bol z vášho tela dostatočne odstránený. Potom musíte ešte počkať do oplodnenia najmenej nasledujúce 3 mesiace.
- ak máte podstúpiť špecifický krvný test (hladina vápnika). Môžu byť zistené falošne nízke hladiny vápnika.
- ak sa chystáte podstúpiť alebo ste nedávno podstúpili závažnú operáciu alebo ak máte ešte nezahojenú ranu po operácii. Leflunomide medac môže zhoršiť hojenie rán.

Leflunomide medac môže príležitostne spôsobiť určité problémy s krvou, pečeňou, pľúcami alebo nervami v rukách alebo nohách. Taktiež môže spôsobiť niektoré ťažké alergické reakcie (vrátane DRESS syndrómu [Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozínofíliou a systémovými príznakmi]) alebo môže zvýšiť pravdepodobnosť výskytu ťažkej infekcie. Viac informácií si, prosím, prečítajte v časti 4 (Možné vedľajšie účinky).

DRESS sa začína príznakmi podobnými chrípke a vyrážkou na tvári, ktorá sa postupne rozširuje a je sprevádzaná vysokou horúčkou, zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov v krvnom teste a zvýšeným počtom určitého typu bielych krviniek (eozinofília) a zdurením lymfatických uzlín.

Pred liečbou a počas liečby Leflunomidom medac vám lekár bude robiť v pravidelných intervaloch **krvné testy**, aby mohol sledovať váš krvný obraz a pečeň. Lekár vám bude taktiež pravidelne kontrolovať krvný tlak, lebo Leflunomide medac môže zapríčiniť zvýšenie krvného tlaku.

Ak máte nevysvetliteľnú chronickú hnačku, vyhľadajte lekára. Váš lekár môže vykonať ďalšie testy na diferenciálnu diagnostiku (presnejšie stanovenie diagnózy).

Ak sa u vás počas liečby Leflunomide medac objavia vredy na koži (pozri tiež časť 4), vyhľadajte lekára.

Deti a dospievajúci
Užívanie Leflunomidu medac sa neodporúča u detí a mládeže do veku 18 rokov.

Iné lieky a Leflunomida medac
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To platí aj pre voľnopredajné lieky.

Je to obzvlášť dôležité najmä ak užívate:

- ďalšie lieky na **reumatoidný zápal** kĺbov ako sú antimalariká (napr. chlorochín a hydrochlorochín), zlato podávané do svalu alebo zlato na vnútorné použitie, D-penicilamín, azatioprín a ďalšie lieky znižujúce imunitu (napr. metotrexát) pretože tieto kombinácie sa neodporúčajú,
- warfarín a iné lieky, ktoré užívate ústami na zriedenie krvi, pretože je potrebné sledovanie, aby sa znížilo riziko nežiaducich účinkov tohto lieku,
- teriflunomid na roztrúsenú sklerózu,
- repaglinid, pioglitazón, nateglinid alebo rosiglitazón na cukrovku,
- daunorubicín, doxorubicín, paklitaxel alebo topotekán na rakovinu,
- duloxetín na depresiu, neschopnosť udržať moč alebo ochorenie obličiek u diabetikov,
- alosetrón na zvládnutie závažnej hnačky,

- teofilín na astmu,
- tizanidín, na uvoľnenie svalstva,
- perorálnu (užívanú ústami) antikoncepciu (obsahujúcu etinylestradiol a levonorgestrel),
- cefaklór, benzylpenicilín (penicilín G), ciprofloxacín na infekcie,
- indometacín, ketoprofén na bolesť alebo zápal,
- furosemid na ochorenie srdca (močopudný liek, liek na odvodnenie),
- zidovudín na HIV infekciu,
- rosuvastatín, simvastatín, atorvastatín, pravastatín na hypercholesterolémiu (vysoký cholesterol),
- sulfasalazín na zápalové ochorenie čriev alebo reumatoidnú artritídu (zápal kĺbov),
- liek, ktorý sa nazýva cholestyramín (používa sa na zníženie vysokej hladiny cholesterolu) alebo aktívne uhlie, pretože tieto lieky môžu znížiť množstvo Leflunomidu medac, ktoré sa vstrebáva do vášho tela.

Ak už užívate nesteroidné **protizápalové** lieky (NSAID) a/alebo **kortikoidy**, môžete pokračovať v ich užívaní aj po začatí liečby Leflunomidom medac.

Očkovania
Ak máte byť zaočkovaný, poraďte sa so svojím lekárom. Určité očkovania sa nesmú robiť počas užívania Leflunomidu medac a ani určitú dobu po ukončení liečby Leflunomidom medac.

Leflunomide medac a jedlo, nápoje a alkohol
Leflunomide medac sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.
Počas liečby Leflunomidom medac sa neodporúča konzumácia alkoholu. Pitie alkoholu počas užívania Leflunomidu medac môže zvýšiť pravdepodobnosť poškodenia pečene.

Tehotenstvo a dojčenie
Neužívajte Leflunomide medac ak ste alebo si myslíte, že by ste mohli byť **tehotná**. Ak ste tehotná alebo otehotniete v období, kedy užívate Leflunomidu medac, zvyšuje sa riziko, že sa vám narodí dieťa s ťažkým poškodením. Ženy v plodnom veku nesmú užívať Leflunomide medac bez používania účinného spôsobu antikoncepcie.

Ak plánujete otehotnieť po ukončení liečby Leflunomidom medac, povedzte to svojmu lekárovi, pretože potrebujete mať istotu, že sa odstránili z tela všetky stopy Leflunomidu medac skôr, ako sa pokúsite otehotnieť. Toto môže trvať až 2 roky. Môže sa to skrátiť na niekoľko týždňov užívaním určitých liekov, ktoré urýchľujú odstránenie Leflunomidu medac z vášho tela.
V každom prípade musí krvný test potvrdiť, že sa Leflunomide medac dostatočne odstránil z vášho tela a potom by ste mali počkať ešte najmenej jeden mesiac, kým otehotniete.

Ďalšie informácie o laboratórnych testoch získate od svojho lekára.

Ak máte podozrenie, že ste tehotná a užívate Leflunomide medac alebo od času, keď ste ukončili liečbu Leflunomidom medac neuplynuli ešte 2 roky, musíte **okamžite** požiadať lekára o vykonanie tehotenského testu. Ak test potvrdí, že ste tehotná, lekár vám môže navrhnúť liečbu určitými liekmi na rýchle a dostatočné odstránenie Leflunomidu medac z tela, čím sa môže zmenšiť riziko pre vaše dieťa.

Neužívajte Leflunomide medac, ak **dojčíte**, pretože leflunomid prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Leflunomide medac môže spôsobiť, že budete pociťovať závrat, čo môže zhoršiť vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať. Ak sa vám to stane, neveďte vozidlo ani nepoužívajte žiadne stroje.

Leflunomide medac obsahuje laktózu
Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára skôrpred užitím tohto lieku.

Leflunomide medac obsahuje sójový lecitín
Ak ste alergický na arašidy alebo sóju, neužívajte tento liek.

Liek Leflunomide medac obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Leflunomide medac

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná úvodná dávka Leflunomidu medac je 100 mg leflunomidu raz za deň v priebehu prvých troch dní. Potom väčšina pacientov potrebuje dávku:
- Na reumatoidný zápal kĺbov: 10 až 20 mg Leflunomidu medac raz za deň, podľa závažnosti ochorenia.
- Na psoriatický zápal kĺbov: 20 mg Leflunomidu medac raz za deň.

Prehltnite celú tabletu s veľkým množstvom **vody**.

Môže trvať až 4 týždne alebo dlhšie, kým začnete pociťovať zlepšenie svojho stavu. Niektorí pacienti môžu dokonca pociťovať ďalšie zlepšovanie stavu po 4 až 6 mesiacoch liečby.
Za bežných okolností budete tablety Leflunomide medac užívať dlhodobo.

Ak užijete viac Leflunomidu medac, ako máte
Ak užijete viac Leflunomidu medac ako máte, vyhľadajte svojho lekára alebo inú lekársku pomoc. Podľa možnosti zoberte so sebou obal lieku alebo tablety, aby ste ich mohli ukázať lekárovi.

Ak zabudnete užiť Leflunomide medac
Ak ste zabudli užiť dávku a ešte sa nepriblížil čas vašej ďalšej dávky, užite ju hneď, ako si spomeniete. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi a prestaňte užívať Leflunomide medac:
- ak pocítite **slabosť**, točenie hlavy alebo závrat alebo **ťažkosti s dýchaním**, pretože to môžu byť príznaky ťažkej alergickej reakcie,
- ak spozorujete rozvíjajúcu sa **kožnú vyrážku** alebo **vredy v ústach**, pretože to môže byť príznakom ťažkých, niekedy život ohrozujúcich reakcií (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, DRESS syndróm - liekom vyvolané vyrážky s eozínofíliou a systémovými príznakmi), pozri časť 2.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak na sebe spozorujete:
- **bledú pokožku, únavu** alebo **modriny**, pretože to môže byť príznakom porúch krvi spôsobených nerovnováhou rozličných typov krviniek, z ktorých sa skladá krv,
- **únavu, bolesť brucha** alebo **žltačku** (žlté sfarbenie očí alebo pokožky), pretože to môže byť príznakom ťažkého stavu ako je napríklad zlyhanie pečene, ktoré môže byť smrteľné,
- akékoľvek príznaky **infekcie** ako sú **horúčka**, **bolesť hrdla** alebo **kašeľ**, keďže tento liek môže zvýšiť pravdepodobnosť ťažkej infekcie, ktorá môže byť život ohrozujúca,
- **kašeľ** alebo **ťažkosti s dýchaním**, pretože to môže naznačovať problémy s pľúcami

(intersticiálne pľúcne ochorenie alebo pľúcnu hypertenziu),
- nezvyčajné brnenie, slabosť alebo bolesť rúk alebo nôh, pretože to môže znamenať problémy s nervami (periférna neuropatia).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
- mierny pokles počtu bielych krviniek (leukopénia),
- ľahké alergické reakcie,
- strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti (zvyčajne nevýrazný),
- únava (malátnosť),
- bolesť hlavy, závrat,
- abnormálne pocity na koži ako pichanie (parestézia),
- mierne zvýšenie krvného tlaku,
- kolitída (zápal hrubého čreva),
- hnačka,
- nevoľnosť, vracanie,
- zápal v ústach alebo vredy v ústach,
- bolesť brucha,
- zvýšenie niektorých výsledkov pečeňových testov,
- zvýšené vypadávanie vlasov,
- ekzém, suchá pokožka, vyrážka, svrbenie,
- tendonitída (bolesť spôsobená zápalom v blanách okolo šliach obvykle v nohách alebo rukách),
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi (kreatín fosfokináza),
- problémy s nervami v horných končatinách alebo v nohách (periférna neuropatia).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
- pokles počtu červených krviniek (anémia) a pokles počtu krvných doštičiek (trombocytopénia),
- pokles hladiny draslíka v krvi,
- úzkosť,
- poruchy chuti,
- žihľavka (žihľavová vyrážka),
- roztrhnutie šľachy,
- zvýšenie hladiny tukov v krvi (cholesterol a triglyceridy),
- pokles hladiny fosfátu v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)
- zvýšenie počtu krviniek nazývaných eozinofily (eozinifília); mierny pokles počtu bielych krviniek (leukopénia); pokles počtu všetkých krviniek (pancytopénia),
- závažné zvýšenie krvného tlaku,
- zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc),
- zvýšenie niektorých pečeňových výsledkov, ktoré sa môžu vyvinúť do závažného stavu, akým je hepatitída a žltačka,
- ťažké infekcie nazývané sepsa, ktoré môžu byť smrteľné,
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi (laktát dehydrogenáza).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)
- závažný pokles niektorých bielych krviniek (agranulocytóza),
- ťažké a potenciálne ťažké alergické reakcie,
- zápal krvných ciev (vaskulitída, vrátane kožnej nekrotizujúcej vaskulitídy),
- zápal pankreasu (pankreatitída),
- ťažké poškodenie pečene ako je zlyhanie pečene alebo nekróza, ktoré môžu byť smrteľné,
- ťažké, niekedy život ohrozujúce reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém).

Taktiež sa môžu vyskytnúť ďalšie vedľajšie účinky ako zlyhanie obličiek, pokles hladiny kyseliny močovej v krvi, pľúcna hypertenzia a neplodnosť u mužov (ktorá je vratná po ukončení liečby týmto liekom), kožný lupus (prejavuje sa vo forme vyrážky/erytému na koži, vystavenej žiareniu), psoriáza (novovzniknutá alebo zhoršenie existujúcej), DRESS a vred na koži (okrúhla otvorená rana na koži,

cez ktorú je možné vidieť podkožné tkanivá), frekvencia ich výskytu je neznáma.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Leflunomide medac

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na fľaši po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Fľašu uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Leflunomide medac obsahuje

- Liečivo je leflunomid.
  Jedna filmom obalená tableta Leflunomidu medac 20 mg obsahuje 20 mg leflunomidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, nízko substituovaná hydroxypropylová celulóza, kyselina vínna, laurylsíran sodný a stearát horečnatý v jadre tablety, ako aj lecitín (sójové zrná), poly(vinylalkohol), mastenec, oxid titaničitý (E 171) a xantánová živica vo filmovom obale.

Ako vyzerá Leflunomide medac a obsah balenia

Leflunomide medac 20 mg filmom obalené tablety sú biele až takmer biele a okrúhle s priemerom približne 8 mm a lámacou značkou na jednej strane tablety. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké polovice.

Tablety sú balené vo fľašiach.
Leflunomide medac 20 mg filmom obalené tablety: k dispozícii sú veľkosti balení 15, 30, 60 alebo 100 filmom obalených tabliet vo fľaši.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

Výrobca

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Nemecko

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Pharmanovia Benelux B.V.
Tél/Tel: +31 76 560 0030
Leflunomide@medac.eu

България
medac GmbH
Тел.:+49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Česká republika / Slovenská republika
medac GmbH organizacni slozka
Tel: +420 543 233 857
Leflunomid@medac.eu

Danmark / Sverige
medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial
Tlf.: +46 44 7850 666
Leflunomide@medac.eu

Deutschland
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomid@medac.eu

Eesti / Latvija / Lietuva
ViaSana
Tel: +370 5 2788 414
Leflunomide@medac.eu

Ελλάδα
medac GmbH
Τηλ: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Κύπρος
Gidamed Medical Supplies Ltd.
Τηλ: +357-257 510 30
Leflunomide@medac.eu

Luxembourg/Luxemburg
medac GmbH
Tél/Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Magyarország
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Malta
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Nederland
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Norge
medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial
Tlf: + 47 90 63 81 04
Leflunomide@medac.eu

Österreich
EVER Valinject GmbH
Tel: +43 7665 20555
Leflunomide@medac.eu

España
Laboratorios Gebro Pharma, S.A.
Tel: +34 93 205 86 86
Leflunomida@medac.eu

France
medac s.a.s.
Tél: +33 437 66 14 70
Leflunomide@medac.eu

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46
Leflunomid@medac.eu

Ireland
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
Leflunomide@medac.eu

Italia
medac Pharma S.r.l.
Tel: +39 06 515912 1
Leflunomide@medac.eu

Polska
medac GmbH Sp. z.o.o.
Tel: +48 22 430 00 30
Leflunomid@medac.eu

Portugal
medac GmbH - Sucursal em Portugal
Tel: +351 21 410 75 83
Leflunomida@medac.eu

România
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Slovenija
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomid@medac.eu

Suomi/Finland
medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial
Puh/Tel: +358 10 420 4000
Leflunomide@medac.eu

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.