

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Leflunomid Teva 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

Pomocné látky *so známym účinkom*:

Každá tableta obsahuje 97,25 mg monohydrátu laktózy a 3,125 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele, okrúhle filmom obalené tablety s potlačou „10” na jednej strane a „L” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Leflunomid je indikovaný dospelým pacientom na liečbu aktívnej reumatoidnej artritídy ako antireumatikum modifikujúce ochorenie (DMARD).

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

Naviac sa môže taktiež zvýšiť riziko vzniku závažných nežiaducich účinkov ešte dlho po prechode z leflunomidu na iný DMARD, ak sa nedodrží vymývací postup (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať špecialista, ktorý má skúsenosti s liečbou reumatoidnej 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 zahájením 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 zahajuje počiatočnou dávkou 100 mg jedenkrát denne počas 3 dní. Vynechanie počiatočnej dávky môže znížiť riziko nežiaducich účinkov (pozri časť 5.1).
Odporúčaná udržiavacia dávka leflunomidu je 10 až 20 mg raz za deň podľa závažnosti (aktivity) ochorenia.

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 Teva sa neodporúča u pacientov do 18 rokov, pretože účinnosť a bezpečnosť liečby juvenilnej reumatoidnej artritídy (JRA) nebola stanovená (pozri časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podania

Tablety Leflunomid Teva sa majú prehltnúť celé a zapíť dostatočným množstvom tekutiny. Užitie tablet s jedlom neovplyvní rozsah absorpcie leflunomidu.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo (najmä pri predchádzajúcom Stevensovom-Johnsonovom syndróme, toxickej epidermálnej nekrolýze, multifornom erytème) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti so zhoršenou funkciou pečene.
- Pacienti s ťažkou imunodeficienciou, napr. AIDS.
- Pacienti s výrazne zhoršenou funkciou kostnej drene alebo výraznou anémiou, leukopéniou, neutropéniou alebo trombocytopéniou zapríčinenou iným ochorením, nie reumatoidnou artritídou.
- Pacienti so závažnými infekciami (pozri časť 4.4).
- Pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou renálnou insuficienciou, keďže nie sú dostatočné klinické skúsenosti u tejto skupiny pacientov.
- Pacienti s ťažkou 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 zahájením liečby leflunomidom sa musí vylúčiť gravidita.
- Dojčiace ženy (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súčasné 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 vymývacieho postupu. Tento postup sa môže opakovať tak dlho, ako je to klinicky potrebné.

Vymývací postup a ďalšie odporúčané opatrenia pri želanej alebo neplánovanej gravidite sa uvádzajú v časti 4.6.

Reakcie pečene

Počas liečby leflunomidom sa pozorovali zriedkavé prípady ťažkého poškodenia pečene vrátane

smrteľných prípadov. Väčšina prípadov sa objavila do 6 mesiacov od začiatku liečby. Často sa na nich spolupodieľala aj súčasná liečba inými hepatotoxickými liekmi. Je veľmi podstatné striktné 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 z 20 mg 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 vymývací postup. Po prerušení liečby leflunomidom sa odporúča pokračovať v monitorovaní hladín pečeneých enzýmov, až pokiaľ sa hladiny pečeneých 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. Leflunomid Teva je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou hypoproteinémiou alebo ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Hematologické reakcie

Pred zahájením liečby leflunomidom, 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, ako aj u tých 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 ťažkých hematologických reakcií, vrátane pancytopenie, sa musí Leflunomid Teva a akýkoľvek iný myelosupresívny liek vysadiť a zahájiť vymývací postup.

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 táto liečba môže spôsobiť aditívnu alebo dokonca synergickú toxicitu (napr. hepato- alebo hematotoxicita), kombinácia s inými DMARD (napr. metotrexát) sa neodporúča.

Opatrnosť sa odporúča pri súčasnom podávaní leflunomidu s inými liekmi než sú NSAID, ktoré metabolizujú CYP2C9, ako fenytoín, warfarín, fenprokumón a tolbutamid.

Prechod na inú liečbu

Keďže leflunomid v tele pretrváva dlho, prechod na iný DMARD (napr. metotrexát) bez toho, aby sa vykonal vymývací postup (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 zahájenie liečby leflunomidom a v počiatočnej 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. Bezprostredne po spozorovaní kožných a/alebo sliznicových reakcií s podozrením na takúto ťažkú reakciu sa musí Leflunomid Teva a akýkoľvek iný pridružený liek vysadiť a okamžite zahájiť vymývací postup. 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.

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 ťažké nezvládnuteľné infekcie, môže byť nevyhnutné prerušenie liečby leflunomidom a zahájenie vymývacieho postupu podľa nižšie uvedeného popisu.

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

Je potrebné zvážiť riziko tuberkulózy. U pacientov s ďalšími rizikovými faktormi tuberkulózy sa musí zvážiť tuberkulínový reakčný test.

Respiračné reakcie

Počas liečby leflunomidom sa zaznamenalo intersticiálne ochorenie pľúc (pozri časť 4.8). Riziko jeho výskytu je 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 Leflunomid Teva boli hlásené prípady periférnej neuropatie. U väčšiny pacientov sa po ukončení užívania Leflunomidu Teva 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 a diabetes môžu zvyšovať riziko periférnej neuropatie. Ak sa u pacienta užívajúceho Leflunomid Teva objaví periférna neuropatia, treba zvážiť ukončenie liečby Leflunomidom Teva a vykonanie postupu na vylúčenie lieku z tela (pozri časť 4.4).

Krvný tlak

Pred začiatkom a periodicky 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.

Nejestvujú žiadne špecifické údaje o toxicite na plod pri liečbe muža. Avšak zvieracie štúdie na vyhodnotenie tohoto špecifického rizika sa neuskutočnili. Na minimalizáciu akéhokoľvek možného rizika sa odporúča mužom želajúcim si splodiť dieťa, aby prerušili užívanie leflunomidu a užívali 8 g cholestyramínu 3-krát za deň počas 11 dní, alebo 50 g aktivovaného práškoveho živočíšneho 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.

Vymývací postup

3-krát za deň sa podáva 8 g cholestyramínu alebo 4-krát za deň 50 g aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia. Úplné vymytie trvá obvykle 11 dní. Tento čas sa môže meniť podľa klinických alebo laboratórnych premenných.

Laktóza

Leflunomid Teva obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponskou deficienciou laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

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

V malej štúdii (n=30) sa u 5 z 30 pacientov zistilo dvoj- až 3-násobné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov pri súčasnom 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).

Pacientom užívajúcim leflunomid sa neodporúča súčasná liečba cholestyramínom alebo aktívnym práškovým živočíšnym 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.

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

Enzýmy, podieľajúce sa na metabolizme leflunomidu a jeho metabolitov, nie sú presne známe. Štúdia interakcií s cimetidínom (nešpecifický inhibitor cytochrómu P450) *in vivo* preukázala nedostatok významných interakcií. Nasledovné súčasné podávanie jedinej dávky leflunomidu jedincom užívajúcim viacnásobné dávky rifampicínu (nešpecifický induktor cytochrómu P450) sa zvýšili maximálne hladiny A771726 približne o 40%, kým AUC sa výrazne nezmenilo. Mechanizmus tohoto účinku nie je jasný.

Štúdie *in vitro* ukázali, že A771726 inhibuje aktivitu cytochrómu P450C9 (CYP2C9). V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne problémy bezpečnosti pri súčasnom podávaní leflunomidu s NSAID metabolizovanými CYP2C9. Odporúča sa opatrnosť pri podávaní leflunomidu s inými liekmi ako NSAID, ktoré metabolizuje CYP2C9, ako sú fenytoín, warfarín, fenprokumón a tolbutamid.

V štúdií, kde sa súčasne podával leflunomid a trojfázové perorálne antikoncepčné tablety s obsahom 30 µg etinylestradiolu zdravým dobrovoľníčkam, sa nezistilo zníženie antikoncepčného účinku tabliet a farmakokinetika A771726 bola v predpokladanom rozsahu.

Vakcinácie

O účinnosti a bezpečnosti vakcinácií počas liečby leflunomidom nie sú známe žiadne klinické údaje. Avšak vakcinácia živými atenuovanými vakcínami sa neodporúča. Ak sa uvažuje o podaní živej atenuovanej vakcíny po ukončení liečby Leflunomidom Teva, musí sa počítať s dlhým počasom eliminácie leflunomidu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Účinný metabolit leflunomidu A771726 môže spôsobiť závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Leflunomid Teva 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 skrátené „obdobie washout“).

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 štúdií 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

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 za 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).

Vymývací postup

Po ukončení liečby leflunomidom:

- 3-krát za deň podávať 8 g cholestyramínu počas 11 dní

- alebo 4-krát za deň 50 g aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia počas 11 dní.

Aj dodržiavanie ktorýchkoľvek vymývacích postupov 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 zahájenie vymývacieho postupu.

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

Laktácia

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

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 vozidla a obsluhy strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Sumár 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. aftóza stomatitída, vredy v ústach), abdominálna bolesť, zvýšené vypadávanie vlasov, ekzém, vyrážka (vrátane makulopapulárnej vyrážky), pruritus, suchá pokožka, tenosynovitída, zvýšená CK - kreatínkináza, anorexia, strata hmotnosti (obvykle nevýznamná), asténia, mierne alergické reakcie a zvýšenie pečeňových parametrov (transaminázy (najmä ALT), menej často gamaglutamyltransferáza, alkalická fosfatáza, bilirubín)).

Klasifikácia podľa očakávanej frekvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nie je ich možné určiť z dostupných údajov).

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

Infekcie a nákazy

Zriedkavé: ťažké 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 $>2 \times 10^9/l$)
Menej časté: anémia, mierna trombocytopénia (krvné doštičky $<100 \times 10^9/l$)
Zriedkavé: pancytopénia (pravdepodobne antiproliferatívnym mechanizmom), leukopénia (leukocyty $<2 \times 10^9/l$), 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: ťažké 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

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: 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 žľazových ciest

Časté: zvýšenie pečeňových parametrov (transaminázy [najmä ALT], menej často gamaglutamyltransferázy, alkalické fosfatázy, bilirubínu)
Zriedkavé: hepatitída, žltáčka/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

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, strata hmotnosti (obvykle nevýznamná), asténia.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Zaznamenalo sa chronické predávkovanie u pacientov, ktorí užívali leflunomid do päťnásobku odporúčenej 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 aktivované práškové živočíšne uhlie. Perorálne podávaný cholestyramín trom zdravým dobrovoľníkom v dávkach 8 g trikrát za deň znížil za 24 hodín plazmatické hladiny A771726 približne o 40% a za 48 hodín o 49--65%.

Ukázalo sa, že perorálne alebo nazogastrické podávanie aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia (z prášku pripravená suspenzia) (50 g každých 6 hodín počas 24 hodín) znižuje plazmatické koncentrácie účinného metabolitu A771726 o 37% za 24 hodín a o 48% za 48 hodín.

V prípade klinickej potreby sa tieto vymývacie postupy 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: L04AA13.

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.

Spôsob 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 štúdií fázy III užívali všetci pacienti počiatočnú 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 placebo 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). Doplňanie 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 štúdií 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 štúdií 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 štúdií MN302 bol leflunomid výrazne menej účinný ako metotrexát. Avšak v štúdií 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 za jeden mesiac, stabilizoval sa za 3 až 6 mesiacov a pokračoval v priebehu liečby.

Randomizovaná, dvojito zaslepená, neinferiórna štúdia paralelnej skupiny porovnávala relatívnu účinnosť dvoch rozdielných 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.

Deti a dospievajúci

Leflunomid sa skúmal v jednej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne konrolovanej 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 počiatkovej 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) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). 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.

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 nepošiel 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 *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 terapeutickú 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 cytosolových bunkových frakciách. Interakčné štúdie s cimetidínom (nešpecifický inhibitor 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 elimináciou 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 aktivovaného práškoveho živočíšneho 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.

Renálne zlyhanie

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.

Zlyhanie pečene

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

Deti a dospievajúci

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 pediatrickí pacienti 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 myši 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 ekvivalentné terapeutickým dávkam u ľudí.

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

V štúdiu kancerogenity u potkanov leflunomid nepreukázal kancerogénny potenciál. V štúdiu kancerogenity u myši sa vyskytli v skupine s najvyššími dávkami malígne lymfómy u samcov, čo sa pripisuje imunosupresívnemu účinku leflunomidu. U samíc sa zaznamenal zvýšený výskyt bronchiolo-alveolárnych adenómov a karcinómov pľúc v závislosti od dávky. Význam týchto zistení u myši 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
povidón
krospovidón typ A
predželatínovaný škrob (kukuričný)
mastenec
bezvodý oxid kremičitý
laktóza
magnézium stearát

Obal tablety:

oxid titaničitý (E171)
polydextróza (E1200)
hypromelóza (E464)

trietyl citrát (E1505)
makrogol 8000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

HDPE obaly: 2 roky.

Blistre: 18 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

HDPE obaly: Uchovávať pri teplote do 30°C.

Blistre: Uchovávať pri teplote do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE obal s polypropylénovým skrutkovacím viečkom. Veľkosť balenia: 30 a 100 filmom obalených tabliet.

OPA/Alu/PVC-hliníkové blistre. Veľkosť balenia: 28, 30 a 100 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
The Netherlands

8. REGISTRACNÉ ČÍSLO

EU/1/11/675/001-005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. Marec 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Leflunomid Teva 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

Pomocné látky *so známym účinkom*:

Každá tableta obsahuje 194,5 mg monohydrátu laktózy a 6,25 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Tmavo béžové filmom obalené tablety v tvare trojuholníka s potlačou „20” na jednej strane a „L” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Leflunomid je indikovaný dospelým pacientom na liečbu aktívnej reumatoidnej artritídy ako antireumatikum modifikujúce ochorenie (DMARD).

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

Naviac sa môže taktiež zvýšiť riziko vzniku závažných nežiaducich účinkov ešte dlho po prechode z leflunomidu na iný DMARD, ak sa nedodrží vymývací postup (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať špecialista, ktorý má skúsenosti s liečbou reumatoidnej 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 zahájením 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 zahajuje počiatočnou dávkou 100 mg jedenkrát denne počas 3 dní. Vynechanie počiatočnej dávky môže znížiť riziko nežiaducich účinkov (pozri časť 5.1).
Odporúčaná udržiavacia dávka leflunomidu je 10 až 20 mg raz za deň podľa závažnosti (aktivity) ochorenia.

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 Teva sa neodporúča u pacientov do 18 rokov, pretože účinnosť a bezpečnosť liečby juvenilnej reumatoidnej artritídy (JRA) nebola stanovená (pozri časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podania

Tablety Leflunomid Teva sa majú prehltnúť celé a zapíť dostatočným množstvom tekutiny. Užitie tablet s jedlom neovplyvní rozsah absorpcie leflunomidu.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo (najmä pri predchádzajúcom Stevensovom-Johnsonovom syndróme, toxickej epidermálnej nekrolýze, multifornom erytème) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti so zhoršenou funkciou pečene.
- Pacienti s ťažkou imunodeficienciou, napr. AIDS.
- Pacienti s výrazne zhoršenou funkciou kostnej drene alebo výraznou anémiou, leukopéniou, neutropéniou alebo trombocytopéniou zapríčinenou iným ochorením, nie reumatoidnou artritídou.
- Pacienti so závažnými infekciami (pozri časť 4.4).
- Pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou renálnou insuficienciou, keďže nie sú dostatočné klinické skúsenosti u tejto skupiny pacientov.
- Pacienti s ťažkou 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 zahájením liečby leflunomidom sa musí vylúčiť gravidita.
- Dojčiace ženy (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súčasné 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 vymývacieho postupu. Tento postup sa môže opakovať tak dlho, ako je to klinicky potrebné.

Vymývací postup a ďalšie odporúčané opatrenia pri želanej alebo neplánovanej gravidite sa uvádzajú v časti 4.6.

Reakcie pečene

Počas liečby leflunomidom sa pozorovali zriedkavé prípady ťažkého poškodenia pečene vrátane smrteľných prípadov. Väčšina prípadov sa objavila do 6 mesiacov od začiatku liečby. Často sa na nich spolupodieľala aj súčasná 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 z 20 mg 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 vymývací postup. Po prerušení liečby leflunomidom sa odporúča pokračovať v monitorovaní hladín pečeneých enzýmov, až pokiaľ sa hladiny pečeneých 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. Leflunomid Teva je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou hypoproteinémiou alebo ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Hematologické reakcie

Pred zahájením liečby leflunomidom, 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, ako aj u tých 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 ťažkých hematologických reakcií, vrátane pancytopénie, sa musí Leflunomid Teva a akýkoľvek iný myelosupresívny liek vysadiť a zahájiť vymývací postup.

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.

Opatrnosť sa odporúča pri súčasnom podávaní leflunomidu s inými liekmi než sú NSAID, ktoré metabolizujú CYP2C9, ako fenytoín, warfarín, fenprokumón a tolbutamid.

Prechod na inú liečbu

Keďže leflunomid v tele pretrváva dlho, prechod na iný DMARD (napr. metotrexát) bez toho, aby sa vykonal vymývací postup (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 zahájenie liečby leflunomidom a v počiatočnej 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. Bezprostredne po spozorovaní kožných a/alebo sliznicových reakcií s podozrením na takúto ťažkú reakciu sa musí Leflunomid Teva a akýkoľvek iný pridružený liek vysadiť a okamžite zahájiť vymývací postup. 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.

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 ťažké nezládivé infekcie, môže byť nevyhnutné prerušenie liečby leflunomidom a zahájenie vymývacieho postupu podľa nižšie uvedeného popisu.

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

Je potrebné zvážiť riziko tuberkulózy. U pacientov s ďalšími rizikovými faktormi tuberkulózy sa musí zvážiť tuberkulínový reakčný test.

Respiračné reakcie

Počas liečby leflunomidom sa zaznamenalo intersticiálne ochorenie pľúc (pozri časť 4.8). Riziko jeho výskytu je 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 Leflunomid Teva boli hlásené prípady periférnej neuropatie. U väčšiny pacientov sa po ukončení užívania Leflunomidu Teva 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 a diabetes môžu zvyšovať riziko periférnej neuropatie. Ak sa u pacienta užívajúceho Leflunomid Teva objaví periférna neuropatia, treba zvážiť ukončenie liečby Leflunomidom Teva a vykonanie postupu na vylúčenie lieku z tela (pozri časť 4.4).

Krvný tlak

Pred začiatkom a periodicky 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 spoľahlivú antikoncepciu.

Nejestvujú žiadne špecifické údaje o toxicite na plod pri liečbe muža. Avšak zvieracie štúdie na vyhodnotenie tohoto špecifického rizika sa neuskutočnili. Na minimalizáciu akéhokoľvek možného rizika sa odporúča mužom želajúcim si splodiť dieťa, aby prerušili užívanie leflunomidu a užívali 8 g cholestyramínu 3-krát za deň počas 11 dní, alebo 50 g aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia 4-krát za deň počas 11 dní.

V oboch 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.

Vymývací postup

3-krát za deň sa podáva 8 g cholestyramínu alebo 4-krát za deň 50 g aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia. Úplné vymytie trvá obvykle 11 dní. Tento čas sa môže meniť podľa klinických alebo laboratórnych premenných.

Laktóza

Leflunomid Teva obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponskou deficienciou laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

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

V malej štúdii (n=30) sa u 5 z 30 pacientov zistilo dvoj- až 3-násobné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov pri súčasnom 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).

Pacientom užívajúcim leflunomid sa neodporúča súčasná liečba cholestyramínom alebo aktívnym práškovým živočíšnym 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.

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

Enzýmy, podieľajúce sa na metabolizme leflunomidu a jeho metabolitov, nie sú presne známe. Štúdia interakcií s cimetidínom (nešpecifický inhibitor cytochrómu P450) *in vivo* preukázala nedostatok významných interakcií. Nasledovné súčasné podávanie jedinej dávky leflunomidu jedincom užívajúcim viacnásobné dávky rifampicínu (nešpecifický induktor cytochrómu P450) sa zvýšili maximálne hladiny A771726 približne o 40%, kým AUC sa výrazne nezmenilo. Mechanizmus tohoto účinku nie je jasný.

Štúdie *in vitro* ukázali, že A771726 inhibuje aktivitu cytochrómu P450C9 (CYP2C9). V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne problémy bezpečnosti pri súčasnom podávaní leflunomidu s NSAID metabolizovanými CYP2C9. Odporúča sa opatrnosť pri podávaní leflunomidu s inými liekmi ako NSAID, ktoré metabolizuje CYP2C9, ako sú fenytoín, warfarín, fenprokumón a tolbutamid.

V štúdií, kde sa súčasne podával leflunomid a trojfázové perorálne antikoncepčné tablety s obsahom 30 µg etinylestradiolu zdravým dobrovoľníčkam, sa nezistilo zníženie antikoncepčného účinku tabliet a farmakokinetika A771726 bola v predpokladanom rozsahu.

Vakcinácie

O účinnosti a bezpečnosti vakcinácií počas liečby leflunomidom nie sú známe žiadne klinické údaje. Avšak vakcinácia živými atenuovanými vakcínami sa neodporúča. Ak sa uvažuje o podaní živej atenuovanej vakcíny po ukončení liečby Leflunomidom Teva, musí sa počítať s dlhým polčasom eliminácie leflunomidu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Účinný metabolit leflunomidu A771726 môže spôsobiť závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Leflunomid Teva 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 skrátené „obdobie washout“).

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 štúdií 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

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 za 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).

Vymývací postup

Po ukončení liečby leflunomidom:

- 3-krát za deň podávať 8 g cholestyramínu počas 11 dní
- alebo 4-krát za deň 50 g aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia počas 11 dní.

Aj dodržiavanie ktorýchkoľvek vymývacích postupov 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 zahájenie vymývacieho postupu.

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

Laktácia

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

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 vozidla a obsluhy strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Sumár 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. aftóza, stomatitída, vredy v ústach), abdominálna bolesť, zvýšené vypadávanie vlasov, ekzém, vyrážka (vrátane makulopapulárnej vyrážky), pruritus, suchá pokožka, tenosynovitída, zvýšená CK - kreatínkináza, anorexia, strata hmotnosti (obvykle nevýznamná), asténia, mierne alergické reakcie a zvýšenie pečeňových parametrov (transaminázy (najmä ALT), menej často gamaglutamyltransferáza, alkalická fosfatáza, bilirubín)).

Klasifikácia podľa očakávanej frekvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nie je ich možné určiť z dostupných údajov).

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

Infekcie a nákazy

Zriedkavé: ťažké 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 $>2 \times 10^9/l$)
Menej časté: anémia, mierna trombocytopénia (krvné doštičky $<100 \times 10^9/l$)
Zriedkavé: pancytopenia (pravdepodobne antiproliferatívnym mechanizmom), leukopénia (leukocyty $<2 \times 10^9/l$), 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: ťažké 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

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: hnačka, nevoľnosť, vracanie, orálne mukózne poruchy (napr. aftózna stomatitída, vrede 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, alkalické fosfatázy, bilirubínu)
Zriedkavé: hepatitída, žltáčka/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

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, strata hmotnosti (obvykle nevýznamná), asténia.
--------	---

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Zaznamenalo sa chronické predávkovanie u pacientov, ktorí užívali leflunomid do päťnásobku odporúčenej 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 aktivované práškové živočíšne uhlie. Perorálne podávaný cholestyramín trom zdravým dobrovoľníkom v dávkach 8 g trikrát za deň znížil za 24 hodín plazmatické hladiny A771726 približne o 40% a za 48 hodín o 49-65%.

Ukázalo sa, že perorálne alebo nazogastrické podávanie aktivovaného práškového živočíšneho uhlia (z prášku pripravená suspenzia) (50 g každých 6 hodín počas 24 hodín) znižuje plazmatické koncentrácie účinného metabolitu A771726 o 37% za 24 hodín a o 48% za 48 hodín.

V prípade klinickej potreby sa tieto vymývacie postupy 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: L04AA13.

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.

Spôsob 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 počiatočnú 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 placebo 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 štúdií MN302 bol leflunomid výrazne menej účinný ako metotrexát. Avšak v štúdií US301 sa medzi leflunomidom a metotrexátom nepozorovali žiadne výrazné rozdiely v primárnych parametroch účinnosti. Medzi leflunomidom a sulfasalazínom (štúdiá MN301) sa nepozorovali žiadne rozdiely. Účinok liečby leflunomidom sa prejavil za jeden mesiac, stabilizoval sa za 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.

Deti a dospievajúci

Leflunomid sa skúmal v jednej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdií 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 štúdií veľkosť počiatkovej 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) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). 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.

Štúdie po uvedení lieku na trh

V randomizovanej štúdií sa vyhodnocoval v rámci klínckej 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 pečenných 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 štúdií 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 *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 klínckych 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 terapeutickú 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 cytosolových bunkových frakciách. Interakčné štúdie s cimetidínom (nešpecifický inhibitor 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 elimináciou 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 aktivovaného práškoveho živočíšneho 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.

Renálne zlyhanie

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.

Zlyhanie pečene

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

Deti a dospievajúci

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 pediatrickí pacienti 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 myši 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 ekvivalentné terapeutickým dávkam u ľudí.

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

V štúdiu kancerogenity u potkanov leflunomid nepreukázal kancerogénny potenciál. V štúdiu kancerogenity u myši sa vyskytli v skupine s najvyššími dávkami malígne lymfómy u samcov, čo sa pripisuje imunosupresívnemu účinku leflunomidu. U samíc sa zaznamenal zvýšený výskyt bronchiolo-alveolárnych adenómov a karcinómov pľúc v závislosti od dávky. Význam týchto zistení u myši 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
povidón
krospovidón typ A
predželatínovaný škrob (kukuričný)
mastenec
bezvodý oxid kremičitý
laktóza
magnézium stearát

Obal tablety:

oxid titaničitý (E171)

hypromelóza (E464)
makrogol 400
žltý oxid železitý (E172)
polysorbát (E433)
Hlinitý lak chinolínovej žltej (E104)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

HDPE obaly: 2 roky.
Blistre: 18 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

HDPE obaly: Uchovávať pri teplote do 30°C.
Blistre: Uchovávať pri teplote do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE obal s polypropylénovým skrutkovacím viečkom. Veľkosť balenia: 30 a 100 filmom obalených tabliet.

OPA/Alu/PVC-hliníkové blistre. Veľkosť balenia: 28, 30 a 100 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
The Netherlands

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/675/006-010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. Marec 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Veľká Británia

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Francúzsko

Tlačená písomná informácia pre používateľov 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).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí zabezpečiť, že akékoľvek zmeny v bezpečnostnom profile referenčného lieku, ktoré si vyžadujú zmeny v Pláne riadenia rizík alebo informácii o lieku budú ihneď implementované pre liek Leflunomid Teva.

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi predloženého v rámci modulu 1.8.1. žiadosti o registráciu lieku ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku má uskutočňovať aktivity v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v pláne dohľadu nad liekmi tak, ako boli dohodnuté v RMP predloženom v module 1.8.2. žiadosti o registráciu lieku a všetkých ďalších aktualizáciách RMP odsúhlasených Výborom pre lieky na humánne použitie (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

Podľa usmernenia výboru CHMP k systémom riadenia rizika pre lieky na humánne použitie, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť v rovnakom čase ako ďalšia správa o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR).

Okrem toho je potrebné predložiť aktualizovaný plán riadenia rizík:

- ak sa získa nová informácia, ktorá môže mať vplyv na aktuálne špecifikácie bezpečnosti, plán dohľadu nad liekmi alebo na činnosti zamerané na minimalizáciu rizika,
- do 60 dní od dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika),
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky.

PSUR

Cyklus PSUR pre Leflunomid Teva sa má riadiť podľa plánu predkladania PSUR pre referenčný liek Arava, pokiaľ nie je stanovené inak.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, všetkým lekárom, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať/používať Leflunomid Teva, 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 (SGPT) v krvi. Informácia pre lekárov má obsahovať informácie o znížení dávky, prerušení liečby a vymývanom postupe.
- Že je tu zistené riziko synergetickej hepato- alebo hematotoxicity spojené s kombinovanou terapiou s iným antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie (DMARD) (napr. metotrexát).
- Že je tu riziko teratogenosti, 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 imunoohrozených 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 POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA/BLISTROVÉ BALENIE****1. NÁZOV LIEKU**

Leflunomid Teva 10 mg filmom obalené tablety
leflunomid

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento liek obsahuje laktózu (pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Prehltnite celú tabletu.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Vnútorné použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25°C.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/675/003 28 filmom obalených tabliet
EU/1/11/675/004 30 filmom obalených tabliet
EU/1/11/675/005 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Leflunomid Teva 10 mg filmom obalené tablety

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Leflunomid Teva 10 mg filmom obalené tablety
leflunomid

2. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA/FEĽAŠA****1. NÁZOV LIEKU**

Leflunomid Teva 10 mg filmom obalené tablety
leflunomid

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tento liek obsahuje laktózu (pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Prehltnite celú tabletu.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Vnútorne použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30°C.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/675/001 30 filmom obalených tabliet
EU/1/11/675/002 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Leflunomid Teva 10 mg filmom obalené tablety

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE FIAŠE**

1. NÁZOV LIEKU

Leflunomid Teva 10 mg tablety
leflunomid

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu (pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

30 tabliet
100 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.

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

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30°C.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Teva Pharma B.V.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/675/001 30 filmom obalených tabliet
EU/1/11/675/002 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA/BLISTROVÉ BALENIE****1. NÁZOV LIEKU**

Leflunomid Teva 20 mg filmom obalené tablety
leflunomid

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento liek obsahuje laktózu (pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Prehltnite celú tabletu.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Vnútorné použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25°C.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/675/008 28 filmom obalených tabliet
EU/1/11/675/009 30 filmom obalených tabliet
EU/1/11/675/010 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Leflunomid Teva 20 mg filmom obalené tablety

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
--

1. NÁZOV LIEKU

Leflunomid Teva 20 mg filmom obalené tablety
leflunomid

2. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA/FEĽAŠA****1. NÁZOV LIEKU**

Leflunomid Teva 20 mg filmom obalené tablety
leflunomid

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento liek obsahuje laktózu (pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Prehltnite celú tabletu.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Vnútorne použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30°C.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/675/006 30 filmom obalených tabliet
EU/1/11/675/007 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Leflunomid Teva 20 mg filmom obalené tablety

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE FIAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Leflunomid Teva 20 mg tablety
leflunomid

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu (pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

30 tabliet
100 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30°C.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/675/006 30 filmom obalených tabliet

EU/1/11/675/007 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Písomná informácia pre používateľov

Leflunomid Teva 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- 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 pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Leflunomid Teva a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Leflunomid Teva
3. Ako užívať Leflunomid Teva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Leflunomid Teva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Leflunomid Teva a na čo sa používa

Leflunomid Teva patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú antireumatiká. Obsahuje liečivo leflunomid.

Leflunomid Teva sa používa na liečenie dospelých pacientov s aktívnym reumatoidným zápalom kĺbov.

Revmatoidná artritída je najzávažnejšia forma artritídy (zápal kĺbov). Medzi príznaky 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).

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Leflunomid Teva

Neužívajte Leflunomid Teva

- ak ste **alergický** na leflunomid (najmä závažná kožná reakcia, často sprevádzaná horúčkou, bolesťou kĺbov, červenými škvrnami na koži, alebo pľuzgiermi napr. Stevensov-Johnsonov syndróm) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte problémy s **pečeňou**,
- ak trpíte závažným ochorením, ktoré má vplyv na váš **imunitný systém**, napr. AIDS,
- ak máte problém s **kostnou dreňou** alebo keď máte nízky počet červených alebo bielych krviniek alebo znížený počet krvných doštičiek z inej príčiny ako je revmatoidná artritída alebo psoriatická artritída,
- ak trpíte **ťažkou infekciou**,
- ak máte **stredne ťažké až ťažké problémy s obličkami**,
- ak máte výrazne znížené množstvo **bielkovín v krvi** (hypoproteinémia),
- ak ste **tehotná**, myslíte si, že **môžete byť tehotná**, alebo **dojčíte**

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Leflunomid Teva

- ak máte **nízky počet červených alebo bielych krviniek** (anémia alebo leukopénia), **nízky počet krvných doštičiek**, čo môže zvýšiť riziko krvácania alebo vzniku modrín (trombocytopénia),

nízku funkciu kostnej drene alebo ak je u vás riziko, že vaša kostná dreň nepracuje dostatočne, váš lekár vám môže poradiť brať určité lieky, ktoré urýchlia odstránenie lieku Leflunomidu Teva z vášho tela,

- ak u vás dôjde k **opuchu d'asien, k vzniku vredov a strate zubov** (infekčné ochorenie úst nazývané ulcerózna stomatitída), vyhľadajte svojho lekára, ktorý vám môže poradiť prestať užívať Leflunomid Teva,
- ak **zmeníte liečbu** reumatoidnej artritídy na iný liek alebo ak užívate liek, ktorý môže byť škodlivý pre vašu pečeň alebo krv, váš lekár vám môže poradiť brať určité lieky, ktoré urýchlia odstránenie lieku Leflunomid Teva z vášho tela alebo vás bude starostlivo sledovať na začiatku liečby liekom Leflunomid Teva,
- ak ste niekedy mali **tuberkulózu** alebo **intersticiálne ochorenie pľúc** (ochorenie pľúc),
- ak ste **muž** a chcete splodiť dieťa. Nakoľko nemožno vylúčiť, že Leflunomid Teva prechádza do semena, je potrebné používať počas liečby Leflunomidom Teva spoľahlivú antikoncepciu. Muži, ktorí chcú splodiť dieťa, majú upovedomiť lekára, ktorý im môže poradiť prestať užívať Leflunomid Teva a užívať určité lieky na rýchle a dostatočné odstránenie lieku Leflunomid Teva z tela. Potom bude potrebné urobiť krvné testy, aby sa potvrdilo, že liek Leflunomid Teva bol z vášho tela dostatočne odstránený. Potom musíte ešte počkať do oplodnenia najmenej ďalšie 3 mesiace.

Leflunomid Teva môže príležitostne spôsobiť určité problémy s krvou, pečeňou, pľúcami alebo nervami v rukách alebo nohách. Taktiež môže spôsobiť niektoré ťažké alergické reakcie alebo môže zvýšiť pravdepodobnosť výskytu ťažkej infekcie. Viac informácií si, prosím, prečítajte v časti 4 (Možné vedľajšie účinky).

Pred liečbou a počas liečby liekom Leflunomid Teva 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 Leflunomid Teva môže zapríčiniť zvýšenie krvného tlaku.

Deti a dospelávajúci

Užívanie lieku Leflunomid Teva sa neodporúča u detí a dospelajúcich do 18 rokov.

Iné lieky a Leflunomid Teva

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Je to obzvlášť dôležité najmä keď užívate:

- **akékoľvek ďalšie lieky na reumatoidnú artritídu**, napr. metotrexát a azatioprín (imunosupresíva), chlorochín a hydrochlorochín (antimalariká), zlato (podávané ústami alebo vo forme injekcie) a D-penicilamín. Neodporúča sa užívanie ktoréhokoľvek z týchto liekov súčasne s liekom Leflunomid Teva, pretože tieto lieky môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov.
- **cholestyramín** (používa sa na zníženie vysokej hladiny cholesterolu a na liečbu svrbenia spojeného so žltackou) alebo aktivované uhlie, pretože tieto lieky môžu znížiť množstvo lieku Leflunomid Teva, ktoré sa vstrebáva do vášho tela,
- iné lieky, ktoré sú rozkladané enzýmom nazývaným CYP2C9 napr. **fenytonín** (používa sa na liečbu epilepsie), **warfarín** alebo **fenprokumon** (používa sa na riedenie krvi) alebo **tolbutamid** (používa sa na liečbu cukrovky 2. typu). Poradte sa s vaším lekárom, aby ste zistili, či je niektorý z liekov, ktorý užívate rozkladaný prostredníctvom CYP2C9.

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

Očkovania

Keď musíte byť zaočkovaný, poraďte sa so svojím lekárom. Určité očkovania sa nesmú robiť počas užívania lieku Leflunomid Teva a ani určitú dobu po ukončení liečby.

Leflunomid Teva a jedlo, nápoje a alkohol

Konzumácia alkoholu počas liečby liekom Leflunomid Teva môže zvýšiť pravdepodobnosť poškodenia

pečene. Preto sa **neodporúča** pitie alkoholu počas liečby.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Leflunomid Teva **keď ste alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná**. Ak ste tehotná alebo otehotníte v období, kedy užívate Leflunomid Teva, zvyšuje sa riziko, že sa vám narodí dieťa s ťažkým poškodením.

Ak ste v plodnom veku, **nesmiete užívať** Leflunomid Teva **bez používania účinného spôsobu antikoncepcie aspoň 2 roky po ukončení liečby**. Tieto 2 roky môžu byť znížené na niekoľko týždňov ak budete užívať liečbu na urýchlenie odstránenia lieku Leflunomid Teva z vášho tela, ktorú vám odporučí váš lekár.

Ak **máte podozrenie, že ste tehotná** a užívate Leflunomid Teva, musíte **okamžite** požiadať lekára o vykonanie tehotenského testu. Ak test potvrdí, že ste tehotná, váš lekár vás oboznámi s rizikami užívania lieku v tehotenstve. Váš lekár vám môže navrhnúť liečbu na rýchle a dostatočné odstránenie Leflunomidu Teva z tela, čím sa môže zmenšiť riziko pre vaše dieťa.

Ak **plánujete otehotnieť po ukončení liečby** liekom Leflunomid Teva, potrebujete mať istotu, že ste odstránili liek Leflunomid Teva z tela skôr, ako sa pokúsíte otehotnieť. Toto musí potvrdiť krvný test. Ak bol Leflunomid Teva dostatočne odstránený z vášho tela, mali by ste čakať ešte najmenej 6 týždňov, kým otehotníte.

Ďalšie informácie o laboratórnych testoch získate od svojho lekára.

Leflunomid Teva prechádza do materského mlieka. Preto **nedojujte** počas liečby.

Pred použitím akéhokoľvek lieku sa informujte u svojho lekára alebo lekárnika.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Leflunomid Teva môže spôsobiť, že budete pociťovať závrat, čo môže zhoršiť Vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať. **Ak začnete pociťovať závrat, neved'te vozidlo a neobsluhujte stroje.**

Leflunomid Teva obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že máte intoleranciu niektorých druhov cukrov, kontaktujte svojho lekára skôr, ako začnete užívať tento liek.

3. Ako užívať Leflunomid Teva

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

Lekár, ktorý vám predpíše Leflunomid Teva a bude vás sledovať počas liečby má mať skúsenosti s liečbou revmatoidnej artritídy.

Zvyčajná úvodná dávka Leflunomid Teva je jedna 100 mg tableta raz za deň v priebehu prvých troch dní. Potom 10 mg alebo 20 mg raz za deň, podľa závažnosti ochorenia.

Prehltnite celú tabletu Leflunomid Teva s veľkým množstvom **vody**. Tablety Leflunomid Teva môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Môže trvať 4 až 6 týždňov, 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 Leflunomid Teva užívať dlhodobo.

Ak užijete viac Leflunomidu Teva, ako máte

Ak ste vy alebo niekto iný užili veľa tabliet naraz alebo ak si myslíte, že dieťa prehltnulo nejaké tablety,

obrátte sa ihneď na pohotovosť v najbližšej nemocnici alebo na vášho lekára. Do nemocnice alebo k vášmu lekárovi si zoberte túto písomnú informáciu pre používateľov, ostávajúce tablety a obal lieku, aby vedeli, aké tablety boli užité.

Ak zabudnete užiť Leflunomid Teva

Ak ste zabudli užiť dávku, užite ju ihneď, ako si spomeniete. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte 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 Leflunomid Teva:

- keď pocítite **slabosť**, točenie hlavy alebo závrat alebo **ťažkosti s dýchaním**, pretože to môžu byť príznaky ťažkej alergickej reakcie,
- keď 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).

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, keď 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 **žltáčku** (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** čo môže byť príznakom zápalu pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc),
- 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)

- mierne zvýšenie krvného tlaku,
- pokles počtu bielych krviniek, čo zvyšuje pravdepodobnosť vzniku infekcií (leukopénia),
- abnormálne pocity na koži, napr. pálenie, pichanie, svrbenie alebo brnenie (parestézia),
- bolesť hlavy,
- závrat,
- hnačka
- nevoľnosť,
- vracanie,
- vredy v ústach alebo zápal,
- bolesť brucha,
- zvýšené vypadávanie vlasov,
- ekzém,
- vyrážka,
- svrbenie,
- suchá pokožka,
- bolesť, opuch a citlivosť obvykle v ruke alebo zápästí,
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi (kreatín fosfokinázy),
- strata chuti do jedla,
- úbytok hmotnosti (zvyčajne nevýrazný),
- chýbanie alebo strata sily (slabosť),
- mierne alergické reakcie,

- zvýšenie niektorých výsledkov pečeňových testov,
- problémy s nervami v rukách alebo nohách (periférna neuropatia).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- pokles počtu červených krviniek, čo môže spôsobiť bledosť pokožky a spôsobiť slabosť alebo dychovú nedostatočnosť (anémia),
- mierny pokles počtu krvných doštičiek, čo môže zvýšiť riziko krvácania alebo tvorby modrín,
- poruchy chuti,
- žihľavová vyrážka (urtikária),
- roztrhnutie šľachy,
- pokles hladiny draslíka v krvi, čo môže spôsobiť svalovú slabosť, záškľby alebo abnormálny srdcový rytmus,
- zvýšenie hladiny tukov v krvi (cholesterol a triglyceridy),
- pokles hladiny fosfátu v krvi,
- úzkosť.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- závažné zvýšenie krvného tlaku,
- závažný pokles počtu krviniek, čo môže spôsobiť svalovú slabosť, tvorbu modrín alebo zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií,
- závažný pokles počtu bielych krviniek, čo môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií (leukopénia),
- poruchy krvi,
- zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc), ktorý môže byť smrteľný,
- zvýšenie hladiny laktát dehydrogenázy (enzým v krvi),
- ťažké infekcie (vrátane sepsy), ktoré môžu byť smrteľné,
- hepatitída (zápal pečene),
- zožltnutie pokožky alebo očných bielok spôsobené problémami s pečeňou alebo s krvou (žltáčka).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- infekcia sprevádzaná vysokou horúčkou, bolesťou hrdla, kožnými léziami a extrémnym znížením bielych krviniek (agranulocytóza),
- zápal pankreasu, ktorý môže spôsobiť silnú bolesť v bruchu a hrbte,
- ťažké niekedy život ohrožujúce reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém),
- ťažké alergické reakcie,
- zápal drobných ciev (vaskulitída, vrátane kožnej nekrotizujúcej vaskulitídy),
- ťažké poškodenie pečene (napr. zlyhanie pečene, nekróza), ktoré môže byť smrteľné.

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (častot' výskytu sa nedá stanoviť z dostupných údajov):

- zlyhanie obličiek,
- abnormálne zníženie hladiny kyseliny močovej v krvi,
- reverzibilná neplodnosť u mužov.
- kožný lupus (prejavuje sa vo forme vyrážky/erytému na koži vystavenej žiareniu)
- psoriáza (novovzniknutá alebo zhoršenie existujúcej),

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať Leflunomid Teva

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale alebo blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tablety vo fľaši: Uchovávať pri teplote do 30°C.

Tablety v blistri: Uchovávať pri teplote do 25°C.

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 Leflunomid Teva obsahuje

- Liečivo je leflunomid.
 - Každá Leflunomid Teva 10 mg filmom obalená tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: monohydrát laktózy, povidón, kros повідón typ A, predželatínovaný škrob (kukuričný), mastenec, bezvodý oxid kremičitý, laktóza a magnézium stearát.
 - Obal tablety: oxid titaničitý, polydextróza, hypromelóza, trietyl citrát a makrogol 8000.

Ako vyzerá Leflunomid Teva a obsah balenia

Leflunomid Teva 10 mg filmom obalené tablety sú biele, okrúhle filmom obalené tablety s potlačou „10” na jednej strane a „L” na druhej strane.

Tablety vo fľaši sú dostupné v baleniach po 30 a 100 filmom obalených tabliet.

Tablety v blistri sú dostupné v baleniach po 28, 30 a 100 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Marketing Authorisation Holder:

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10

3542 DR Utrecht

Holansko

Výrobcovia:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

Debrecen H-4042

Maďarsko

TEVA UK Ltd

Brampton Road

Hampden Park

Eastbourne, East Sussex

Veľká Británia

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holandsko

TEVA Santé

Rue Bellocier

89107 Sens

Francúzko

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +(46) 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 784 980

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +(44) 1977 628500

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľov

Leflunomid Teva 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- 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 pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Leflunomid Teva a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Leflunomid Teva
3. Ako užívať Leflunomid Teva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Leflunomid Teva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Leflunomid Teva a na čo sa používa

Leflunomid Teva patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú antireumatiká. Obsahuje liečivo leflunomid.

Leflunomid Teva sa používa na liečenie dospelých pacientov s aktívnym reumatoidným zápalom kĺbov.

Revmatoidná artritída je najzávažnejšia forma artritídy (zápal kĺbov). Medzi príznaky 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).

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Leflunomid Teva

Neužívajte Leflunomid Teva

- ak ste **alergický** na leflunomid (najmä závažná kožná reakcia, často sprevádzaná horúčkou, bolesťou kĺbov, červenými škvrnami na koži, alebo pľuzgiermi napr. Stevensov-Johnsonov syndróm) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte problémy s **pečeňou**,
- ak trpíte závažným ochorením, ktoré má vplyv na váš **imunitný systém**, napr. AIDS,
- ak máte problém s **kostnou dreňou** alebo keď máte nízky počet červených alebo bielych krviniek alebo znížený počet krvných doštičiek z inej príčiny ako je revmatoidná artritída alebo psoriatická artritída,
- ak trpíte **ťažkou infekciou**,
- ak máte **stredne ťažké až ťažké problémy s obličkami**,
- ak máte výrazne znížené množstvo **bielkovín v krvi** (hypoproteinémiu),
- ak ste **tehotná**, myslíte si, že **môžete byť tehotná**, alebo **dojčíte**

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Leflunomid Teva

- ak máte **nízky počet červených alebo bielych krviniek** (anémia alebo leukopénia), **nízky počet krvných doštičiek**, čo môže zvýšiť riziko krvácania alebo vzniku modrín (trombocytopénia),

nízku funkciu kostnej drene alebo ak je u vás riziko, že vaša kostná dreň nepracuje dostatočne, váš lekár vám môže poradiť brať určité lieky, ktoré urýchlia odstránenie lieku Leflunomidu Teva z vášho tela,

- ak u vás dôjde k **opuchu d'asien, k vzniku vredov a strate zubov** (infekčné ochorenie úst nazývané ulcerózna stomatitída), vyhľadajte svojho lekára, ktorý vám môže poradiť prestať užívať Leflunomid Teva,
- ak **zmeníte liečbu** reumatoidnej artritídy na iný liek alebo ak užívate liek, ktorý môže byť škodlivý pre vašu pečeň alebo krv, váš lekár vám môže poradiť brať určité lieky, ktoré urýchlia odstránenie lieku Leflunomid Teva z vášho tela alebo vás bude starostlivo sledovať na začiatku liečby liekom Leflunomid Teva,
- ak ste niekedy mali **tuberkulózu** alebo **intersticiálne ochorenie pľúc** (ochorenie pľúc),
- ak ste **muž** a chcete splodiť dieťa. Nakoľko nemožno vylúčiť, že Leflunomid Teva prechádza do semena, je potrebné používať počas liečby Leflunomidom Teva spoľahlivú antikoncepciu. Muži, ktorí chcú splodiť dieťa, majú upovedomiť lekára, ktorý im môže poradiť prestať užívať Leflunomid Teva a užívať určité lieky na rýchle a dostatočné odstránenie lieku Leflunomid Teva z tela. Potom bude potrebné urobiť krvné testy, aby sa potvrdilo, že liek Leflunomid Teva bol z vášho tela dostatočne odstránený. Potom musíte ešte počkať do oplodnenia najmenej ďalšie 3 mesiace.

Leflunomid Teva môže príležitostne spôsobiť určité problémy s krvou, pečeňou, pľúcami alebo nervami v rukách alebo nohách. Taktiež môže spôsobiť niektoré ťažké alergické reakcie alebo môže zvýšiť pravdepodobnosť výskytu ťažkej infekcie. Viac informácií si, prosím, prečítajte v časti 4 (Možné vedľajšie účinky).

Pred liečbou a počas liečby liekom Leflunomid Teva 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 Leflunomid Teva môže zapríčiniť zvýšenie krvného tlaku.

Deti a dospelávajúci

Užívanie lieku Leflunomid Teva sa neodporúča u detí a dospelajúcich do 18 rokov.

Iné lieky a Leflunomid Teva

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Je to obzvlášť dôležité najmä keď užívate:

- **akékoľvek ďalšie lieky na reumatoidnú artritídu**, napr. metotrexát a azatioprín (imunosupresíva), chlorochín a hydrochlorochín (antimalariká), zlato (podávané ústami alebo vo forme injekcie) a D-penicilamín. Neodporúča sa užívanie ktoréhokoľvek z týchto liekov súčasne s liekom Leflunomid Teva, pretože tieto lieky môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov.
- **cholestyramín** (používa sa na zníženie vysokej hladiny cholesterolu a na liečbu svrbenia spojeného so žltackou) alebo aktivované uhlie, pretože tieto lieky môžu znížiť množstvo lieku Leflunomid Teva, ktoré sa vstrebáva do vášho tela,
- iné lieky, ktoré sú rozkladané enzýmom nazývaným CYP2C9 napr. **fenytonín** (používa sa na liečbu epilepsie), **warfarín** alebo **fenprokumon** (používa sa na riedenie krvi) alebo **tolbutamid** (používa sa na liečbu cukrovky 2. typu). Poradte sa s vaším lekárom, aby ste zistili, či je niektorý z liekov, ktorý užívate rozkladaný prostredníctvom CYP2C9.

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

Očkovania

Keď musíte byť zaočkovaný, poraďte sa so svojím lekárom. Určité očkovania sa nesmú robiť počas užívania lieku Leflunomid Teva a ani určitú dobu po ukončení liečby.

Leflunomid Teva a jedlo, nápoje a alkohol

Konzumácia alkoholu počas liečby liekom Leflunomid Teva môže zvýšiť pravdepodobnosť poškodenia

pečene. Preto sa **neodporúča** pitie alkoholu počas liečby.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Leflunomid Teva **keď ste alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná**. Ak ste tehotná alebo otehotníte v období, kedy užívate Leflunomid Teva, zvyšuje sa riziko, že sa vám narodí dieťa s ťažkým poškodením.

Ak ste v plodnom veku, **nesmiete užívať** Leflunomid Teva **bez používania účinného spôsobu antikoncepcie aspoň 2 roky po ukončení liečby**. Tieto 2 roky môžu byť znížené na niekoľko týždňov ak budete užívať liečbu na urýchlenie odstránenia lieku Leflunomid Teva z vášho tela, ktorú vám odporučí váš lekár.

Ak **máte podozrenie, že ste tehotná** a užívate Leflunomid Teva, musíte **okamžite** požiadať lekára o vykonanie tehotenského testu. Ak test potvrdí, že ste tehotná, váš lekár vás oboznámi s rizikami užívania lieku v tehotenstve. Váš lekár vám môže navrhnúť liečbu na rýchle a dostatočné odstránenie Leflunomidu Teva z tela, čím sa môže zmenšiť riziko pre vaše dieťa.

Ak **plánujete otehotnieť po ukončení liečby** liekom Leflunomid Teva, potrebujete mať istotu, že ste odstránili liek Leflunomid Teva z tela skôr, ako sa pokúsíte otehotnieť. Toto musí potvrdiť krvný test. Ak bol Leflunomid Teva dostatočne odstránený z vášho tela, mali by ste čakať ešte najmenej 6 týždňov, kým otehotníte.

Ďalšie informácie o laboratórnych testoch získate od svojho lekára.

Leflunomid Teva prechádza do materského mlieka. Preto **nedojujte** počas liečby.

Pred použitím akéhokoľvek lieku sa informujte u svojho lekára alebo lekárnika.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Leflunomid Teva môže spôsobiť, že budete pociťovať závrat, čo môže zhoršiť Vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať. **Ak začnete pociťovať závrat, neved'te vozidlo a neobsluhujte stroje.**

Leflunomid Teva obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že máte intoleranciu niektorých druhov cukrov, kontaktujte svojho lekára skôr, ako začnete užívať tento liek.

3. Ako užívať Leflunomid Teva

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

Lekár, ktorý vám predpíše Leflunomid Teva a bude vás sledovať počas liečby má mať skúsenosti s liečbou revmatoidnej artritídy.

Zvyčajná úvodná dávka Leflunomid Teva je jedna 100 mg tableta raz za deň v priebehu prvých troch dní. Potom 10 mg alebo 20 mg raz za deň, podľa závažnosti ochorenia.

Prehltnite celú tabletu Leflunomid Teva s veľkým množstvom **vody**. Tablety Leflunomid Teva môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Môže trvať 4 až 6 týždňov, 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 Leflunomid Teva užívať dlhodobo.

Ak užijete viac Leflunomidu Teva, ako máte

Ak ste vy alebo niekto iný užili veľa tabliet naraz alebo ak si myslíte, že dieťa prehltnulo nejaké tablety,

obráťte sa ihneď na pohotovosť v najbližšej nemocnici alebo na vášho lekára. Do nemocnice alebo k vášmu lekárovi si zoberte túto písomnú informáciu pre používateľov, ostávajúce tablety a obal lieku, aby vedeli, aké tablety boli užité.

Ak zabudnete užiť Leflunomid Teva

Ak ste zabudli užiť dávku, užite ju ihneď, ako si spomeniete. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte 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 Leflunomid Teva:

- keď pocítite **slabosť**, točenie hlavy alebo závrat alebo **ťažkosti s dýchaním**, pretože to môžu byť príznaky ťažkej alergickej reakcie,
- keď 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).

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, keď 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 **žltáčku** (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** čo môže byť príznakom zápalu pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc),
- 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)

- mierne zvýšenie krvného tlaku,
- pokles počtu bielych krviniek, čo zvyšuje pravdepodobnosť vzniku infekcií (leukopénia),
- abnormálne pocity na koži, napr. pálenie, pichanie, svrbenie alebo brnenie (parestézia),
- bolesť hlavy,
- závrat,
- hnačka
- nevoľnosť,
- vracanie,
- vredy v ústach alebo zápal,
- bolesť brucha,
- zvýšené vypadávanie vlasov,
- ekzém,
- vyrážka,
- svrbenie,
- suchá pokožka,
- bolesť, opuch a citlivosť obvykle v ruke alebo zápästí,
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi (kreatín fosfokinázy),
- strata chuti do jedla,
- úbytok hmotnosti (zvyčajne nevýrazný),
- chýbanie alebo strata sily (slabosť),
- mierne alergické reakcie,

- zvýšenie niektorých výsledkov pečeňových testov,
- problémy s nervami v rukách alebo nohách (periférna neuropatia).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- pokles počtu červených krviniek, čo môže spôsobiť bledosť pokožky a spôsobiť slabosť alebo dychovú nedostatočnosť (anémia),
- mierny pokles počtu krvných doštičiek, čo môže zvýšiť riziko krvácania alebo tvorby modrín,
- poruchy chuti,
- žihľavová vyrážka (urtikária),
- roztrhnutie šľachy,
- pokles hladiny draslíka v krvi, čo môže spôsobiť svalovú slabosť, záškľby alebo abnormálny srdcový rytmus,
- zvýšenie hladiny tukov v krvi (cholesterol a triglyceridy),
- pokles hladiny fosfátu v krvi,
- úzkosť.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- závažné zvýšenie krvného tlaku,
- závažný pokles počtu krviniek, čo môže spôsobiť svalovú slabosť, tvorbu modrín alebo zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií,
- závažný pokles počtu bielych krviniek, čo môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií (leukopénia),
- poruchy krvi,
- zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc), ktorý môže byť smrteľný,
- zvýšenie hladiny laktát dehydrogenázy (enzým v krvi),
- ťažké infekcie (vrátane sepsy), ktoré môžu byť smrteľné,
- hepatitída (zápal pečene),
- zožltnutie pokožky alebo očných bielok spôsobené problémami s pečeňou alebo s krvou (žltáčka).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- infekcia sprevádzaná vysokou horúčkou, bolesťou hrdla, kožnými léziami a extrémnym znížením bielych krviniek (agranulocytóza),
- zápal pankreasu, ktorý môže spôsobiť silnú bolesť v bruchu a hrbte,
- ťažké niekedy život ohrožujúce reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém),
- ťažké alergické reakcie,
- zápal drobných ciev (vaskulitída, vrátane kožnej nekrotizujúcej vaskulitídy),
- ťažké poškodenie pečene (napr. zlyhanie pečene, nekróza), ktoré môže byť smrteľné.

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (častot' výskytu sa nedá stanoviť z dostupných údajov):

- zlyhanie obličiek,
- abnormálne zníženie hladiny kyseliny močovej v krvi,
- reverzibilná neplodnosť u mužov,
- kožný lupus (prejavuje sa vo forme vyrážky/erytému na koži vystavenej žiareniu)
- psoriáza (novovzniknutá alebo zhoršenie existujúcej),

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať Leflunomid Teva

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale alebo blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tablety vo fľaši: Uchovávajúte pri teplote do 30°C.

Tablety v blistri: Uchovávajúte pri teplote do 25°C.

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 Leflunomid Teva obsahuje

- Liečivo je leflunomid.
 - Každá Leflunomid Teva 20 mg filmom obalená tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: monohydrát laktózy, povidón, kros повідón typ A, predželatínovaný škrob (kukuričný), mastenec, bezvodý oxid kremičitý, laktóza a magnézium stearát.
 - Obal tablety: oxid titaničitý, hypromelóza, makrogol 400, žltý oxid železitý, polysorbát, hlinitý lak chinolínovej žltej, hlinitý lak indigokarmínu.

Ako vyzerá Leflunomid Teva a obsah balenia

Leflunomid Teva 20 mg filmom obalené tablety sú tmavo béžové filmom obalené tablety v tvare trojuholníka s potlačou „20” na jednej strane a „L” na druhej strane.

Tablety vo fľaši sú dostupné v baleniach po 30 a 100 filmom obalených tabliet.

Tablety v blistri sú dostupné v baleniach po 28, 30 a 100 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Marketing Authorisation Holder:

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10

3542 DR Utrecht

Holansko

Výrobcovia:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

Debrecen H-4042

Maďarsko

TEVA UK Ltd

Brampton Road

Hampden Park

Eastbourne, East Sussex

Veľká Británia

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holandsko

TEVA Santé

Rue Bellocier

89107 Sens
Francúzko

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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