

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Leflunomid ratiopharm 10 mg filmsko obložene tablete
Leflunomid ratiopharm 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Leflunomid ratiopharm 10 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg leflunomida.

Leflunomid ratiopharm 20 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg leflunomida.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Leflunomid ratiopharm 10 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 76 mg laktoze in 0,06 mg sojinega lecitina.
Leflunomid ratiopharm 20 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 152 mg laktoze in 0,12 mg sojinega lecitina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Leflunomid ratiopharm 10 mg filmsko obložene tablete
Bela do skoraj bela, okrogla filmsko obložena tableta s premerom približno 6 mm.

Leflunomid ratiopharm 20 mg filmsko obložene tablete
Bela do skoraj bela, okrogla filmsko obložena tableta s premerom 8 mm in zarezo za prelom na eni strani tablete. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Leflunomid je indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z:

- aktivnim revmatoidnim artritisom kot imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo (DMARD - disease-modifying antirheumatic drug)
- aktivnim psoriatičnim artritisom.

Nedavno ali sočasno zdravljenje s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) lahko poveča tveganje za resne neželene učinke; zato je treba pri uvedbi leflunomida skrbno pretehtati korist in tveganje tega zdravljenja.

Tveganje za resne neželene učinke lahko poleg tega poveča tudi prehod z leflunomida na drugo imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo brez postopka izpiranja (glejte poglavje 4.4), in to celo dalj časa po prehodu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje lahko prične in nadzira le specialist, ki ima izkušnje pri zdravljenju revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa.

Alanin-aminotransferazo (ALT) oz. serumsko glutamat-piruvat-transferazo (SGPT) in celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko in številom trombocitov, je treba preveriti sočasno in z enako pogostnostjo:

- pred uvedbo leflunomida
- (vsaka dva tedna) v prvih 6 mesecih zdravljenja in
- potem vsakih 8 tednov (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

- Pri revmatoidnem artritisu: zdravljenje z leflunomidom se ponavadi začne z začetnim odmerkom 100 mg enkrat na dan 3 dni. Izpustitev začetnega odmerka lahko zmanjša tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 5.1). Priporočeni vzdrževalni odmerek je 10 do 20 mg leflunomida enkrat na dan, odvisno od resnosti (aktivnosti) obolenja.
- Pri psoriatičnem artritisu: zdravljenje z leflunomidom se začne z začetnim odmerkom 100 mg enkrat na dan 3 dni. Priporočeni vzdrževalni odmerek je 20 mg leflunomida enkrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Terapevtski učinek se ponavadi pojavi po 4 do 6 tednih in se lahko dodatno povečuje še do 4 do 6 mesecev.

Posebne populacije

Pri bolnikih z blago ledvično insuficienco odmerka ni treba prilagajati.

Prav tako odmerka ni treba prilagajati pri bolnikih, starejših od 65 let.

Pediatrična populacija

Zdravila Leflunomid ratiopharm ni priporočljivo uporabljati za bolnike do 18. leta starosti, ker učinkovitost in varnost pri juvenilnem revmatoidnem artritisu (JRA) nista ugotovljeni (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Leflunomid ratiopharm 10 mg filmsko obložene tablete

Tablete Leflunomid ratiopharm so za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti cele, z zadostno količino tekočine. Zaužitje leflunomida s hrano ne vpliva na obseg njegove absorpcije.

Leflunomid ratiopharm 20 mg filmsko obložene tablete

Tablete Leflunomid ratiopharm so za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti, z zadostno količino tekočine. Zaužitje leflunomida s hrano ne vpliva na obseg njegove absorpcije.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost (posebno s predhodnim Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo, multifornim eritemom) na učinkovino, osnovni aktivni presnovek teriflunomid, zemeljske oreščke ali sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter.
- Bolniki s hudo imunsko pomanjkljivostjo, npr. AIDS.
- Bolniki z občutno okvarjenim delovanjem kostnega mozga ali izrazito anemijo, levkopenijo, nevtropenijo ali trombocitopenijo, katerih vzrok ni revmatoidni ali psoriatični artritis.
- Bolniki z resnimi okužbami (glejte poglavje 4.4).

- Bolniki z zmerno do hudo ledvično insuficienco, ker v tej skupini ni dovolj kliničnih izkušenj,
- Bolniki s hudo hipoproteinemijo, npr. pri nefrotskem sindromu.
- Nosečnice in ženske v rodni dobi, ki med zdravljenjem z leflunomidom ne uporabljajo zanesljive kontracepcije; to velja tudi še po zdravljenju, vse dokler je plazemska koncentracija aktivnega presnovka nad 0,02 mg/l (glejte poglavje 4.6). Pred začetkom zdravljenja z leflunomidom je treba izključiti nosečnost.
- Doječe ženske (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasna uporaba hepatotoksičnih ali hematotoksičnih imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (npr. metotreksata) ni priporočljiva.

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, ima dolg razpolovni čas, ponavadi od 1 do 4 tedne. Resni neželeni učinki (npr. hepatotoksični in hematotoksični učinki ali alergijske reakcije, glejte spodaj) se lahko pojavijo tudi po prekinitvi zdravljenja z leflunomidom. Če se pojavijo takšni toksični učinki oz. če je zaradi kateregakoli drugega razloga potrebno A771726 nemudoma očistiti iz telesa, je potrebno slediti postopku izpiranja. Postopek se lahko ponavlja, v kolikor je to klinično potrebno.

Za postopke izpiranja in druge priporočene ukrepe v primeru načrtovane ali nenačrtovane nosečnosti glejte poglavje 4.6.

Jetrne reakcije

Med zdravljenjem z leflunomidom so opisani redki primeri hude okvare jeter, tudi s smrtnim izidom. Večina primerov se je pojavila v prvih 6 mesecih zdravljenja. Pogosto so ti bolniki sočasno dobivali druga hepatotoksična zdravila. Strogo upoštevanje priporočil za nadziranje je ključnega pomena.

ALT (SGPT) je treba preveriti pred uvedbo leflunomida in z enako pogostnostjo kot celotno krvno sliko (vsaka dva tedna) v prvih 6 mesecih zdravljenja, potem pa vsakih 8 tednov.

V primeru zvišanja ALT (SGPT) med 2- in 3-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka z 20 mg na 10 mg in vsak teden opravljati kontrole. Če zvišanje ALT (SGPT) na več kot 2-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti traja ali če presega 3-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti, je uporabo leflunomida treba prekiniti in začeti postopke izpiranja. Nadziranje jetrnih encimov je priporočljivo nadaljevati tudi po prekinitvi zdravljenja z leflunomidom, vse dokler se njihove vrednosti ne normalizirajo.

Zaradi možnosti aditivnih hepatotoksičnih učinkov naj bolniki med zdravljenjem z leflunomidom ne pijejo alkohola.

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, je v veliki meri vezan na beljakovine in se odstranjuje z jetrno presnovo in biliarno sekrecijo, zato je mogoče pri bolnikih s hipoproteinemijo pričakovati zvišano koncentracijo A771726 v plazmi. Zdravilo Leflunomid ratiopharm je kontraindicirano pri bolnikih s hudo hipoproteinemijo ali okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3).

Hematološke reakcije

Pred začetkom zdravljenja z leflunomidom je treba hkrati z ALT določiti celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko in številom trombocitov; prvih 6 mesecev zdravljenja jo je treba ponavljati vsaka 2 tedna, potem pa vsakih 8 tednov.

Tveganje za pojav hematoloških motenj je večje pri bolnikih z obstoječo anemijo, levkopenijo in/ali trombocitopenijo, pri bolnikih z okvarjenim delovanjem kostnega mozga in tistih s tveganjem za supresijo kostnega mozga. Če se pojavijo ti učinki, pride za znižanje koncentracije A771726 v plazmi v poštev postopek izpiranja (glejte spodaj).

V primeru hudih hematoloških reakcij, vključno s pancitopenijo, je treba prekiniti uporabo zdravila Leflunomid ratiopharm in morebitnih drugih mielosupresivnih zdravil ter začeti postopek izpiranja leflunomida.

Kombinacije z drugimi zdravili

Uporaba leflunomida z antimalariki, ki se uporabljajo pri revmatičnih boleznih (npr. s klorokinom ali hidrosiklorokinom), intramuskularnim ali peroralnim zlatom, D-penicilaminom, azatioprinom in drugimi imunosupresivnimi zdravili, vključno z zaviralci tumorje nekrotizirajočim faktorjem alfa, doslej v randomiziranih preskušanjih ni bila zadosti raziskana (z izjemo metotreksata, glejte poglavje 4.5). Nevarnosti, povezane s kombiniranim, zlasti dolgoročnim zdravljenjem, niso znane. Ker lahko takšno zdravljenje povzroči aditivne ali celo sinergistične (npr. hepato- ali hemato-) toksične učinke, kombiniranje z drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) ni priporočljivo.

Teriflunomida in leflunomida ni priporočljivo uporabljati hkrati, ker je leflunomid matična spojina teriflunomida.

Prehod na druga zdravila

Ker leflunomid ostane dolgo v telesu, lahko prehod na drugo imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo (npr. metotreksat) brez postopka izpiranja (glejte spodaj) celo dolgo časa po prehodu povzroči dodatna tveganja (tj. kinetične interakcije, organotoksične učinke).

Podobno lahko nedavno zdravljenje s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) zveča tveganje za pojav neželenih učinkov; zato je treba uvedbo zdravljenja z leflunomidom skrbno pretehtati upoštevaje koristi in tveganja; v začetnem obdobju po zamenjavi je priporočljivo natančnejše nadziranje.

Kožne reakcije

V primeru ulcerativnega stomatitisa je treba zdravljenje z leflunomidom prekiniti.

Zelo redko so pri bolnikih, zdravljenih z leflunomidom, opisani Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza in neželene reakcije z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Čim se na koži in/ali sluznici pojavijo reakcije, ki zbuja sum na takšne hude reakcije, je treba prekiniti uporabo zdravila Leflunomid ratiopharm in drugih zdravil, ki bi jih lahko povzročila, in takoj začeti postopek izpiranja. V teh primerih je nujno popolno izpiranje. Ponovna uporaba leflunomida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Po jemanju leflunomida so poročali o posturalni psoriazi in njenem poslabšanju. Glede na bolnikovo bolezen in njeno anamnezo je treba premisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom.

Med zdravljenjem z leflunomidom se lahko bolnikom pojavijo kožne razjede. V primeru suma na kožno razjedo, povezano z leflunomidom, ali če kožna razjeda vztraja kljub ustreznemu zdravljenju, je treba razmisliti o prenehanju uporabe leflunomida in izvedbi popolnega postopka izpiranja. Odločitev o ponovnem zdravljenju z leflunomidom po kožnih razjedah mora temeljiti na klinični presoji o ustreznem celjenju rane.

Okužbe

Znano je, da lahko zdravila z imunosupresivnim delovanjem, kakršno je leflunomid, zvečajo dovzetnost bolnikov za okužbe, vključno z oportunističnimi. Okužbe so lahko hujše narave, zato utegne biti potrebno zgodnje in odločno zdravljenje. Če se pojavijo hude, neobvladane okužbe, utegneta biti potrebna prekinitve zdravljenja z leflunomidom in postopek izpiranja, kot je opisano spodaj.

Poročali so o redkih primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) bolnikov, ki so prejeli leflunomid poleg ostalih zdravil z imunosupresivnim delovanjem.

Pred začetkom zdravljenja je treba vse bolnike oceniti glede aktivne in neaktivne ("latentne") tuberkuloze v skladu z lokalnimi priporočili. To lahko obsega zdravstveno anamnezo, ugotavljanje možnih predhodnih stikov s tuberkulozo in/ali ustrezne presejalne postopke, npr. rentgensko slikanje pljuč, tuberkulinski test in/ali preskus sproščanja interferona gama, če pride v poštev. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabeledih bolnikih. Bolnike, ki imajo v anamnezi tuberkulozo, je treba skrbno kontrolirati, ker obstaja možnost za reaktiviranje okužbe.

Reakcije dihal

Med zdravljenjem z leflunomidom so poročali o intersticijski bolezni pljuč, pa tudi o redkih primerih pljučne hipertenzije (glejte poglavje 4.8). Tveganje za njihov nastanek se lahko poveča pri bolnikih z intersticijsko boleznijo pljuč v anamnezi. Intersticijska bolezen pljuč je potencialno smrtna bolezen, ki se med zdravljenjem lahko pojavi akutno. Pljučni simptomi, npr. kašelj in dispneja, so lahko razlog za prekinitve zdravljenja in nadaljnjo preiskavo, če je to potrebno.

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Leflunomid ratiopharm, so poročali o primerih periferne nevropatije. Večini bolnikov se je po prenehanju jemanja zdravila Leflunomid ratiopharm stanje izboljšalo. V končnem izidu je bila opazna velika variabilnost, t.j. pri nekaterih bolnikih je nevropatija izginila, drugi pa so imeli stalne simptome. Starost nad 60 let, sočasna uporaba nevrotoksičnih zdravil in sladkorna bolezen lahko povečajo tveganje za periferno nevropatijo. Če bolnik med jemanjem zdravila Leflunomid ratiopharm razvije periferno nevropatijo, je potrebno razmisliti o ukinitvi terapije z zdravilom Leflunomid ratiopharm in o izvajanju postopka za eliminacijo zdravila. (glejte poglavje 4.4).

Kolitis

Pri bolnikih, zdravljenih z leflunomidom, so poročali o kolitisu, vključno z mikroskopskim kolitisom. Pri bolnikih, zdravljenih z leflunomidom, pri katerih se pojavi nepojasnjena kronična driska, je treba izvesti ustrezne diagnostične postopke.

Krvni tlak

Krvni tlak je treba preveriti pred začetkom zdravljenja z leflunomidom in redno med zdravljenjem.

Zaploditev otroka (priporočila za moške)

Moški bolniki se morajo zavedati možnih toksičnih učinkov za plod, ki jih lahko posreduje moški. Zato je tudi med njihovim zdravljenjem z leflunomidom potrebna zanesljiva kontracepcija.

Specifičnih podatkov o toksičnih učinkih za plod, ki jih lahko posreduje moški, ni. Študije na živalih za oceno tega specifičnega tveganja ni bilo. Da bi čim bolj zmanjšali morebitno tveganje, morajo moški, ki želijo zaploditi otroka, nehati uporabljati leflunomid in 11 dni jemati po 8 g holestiramina 3-krat na dan ali 11 dni jemati po 50 g aktivnega oglja v prahu 4-krat na dan.

V obeh primerih se nato prvič izmeri plazemska koncentracija A771726. Potem je treba koncentracijo A771726 v plazmi znova izmeriti po intervalu vsaj 14 dni. Če je ta koncentracija v obeh primerih manjša od 0,02 mg/l in po vsaj 3-mesečnem čakalnem obdobju, je tveganje toksičnosti za plod zelo majhno.

Postopek izpiranja

Trikrat na dan se daje po 8 g holestiramina. Druga možnost je uporaba 50 g aktivnega oglja v prahu, 4-krat na dan. Popolno izpiranje ponavadi traja 11 dni. Trajanje izpiranja se lahko prilagodi glede na klinične ali laboratorijske parametre.

Vpliv na določanje ravni ioniziranega kalcija

Pri merjenju ravni ioniziranega kalcija se med zdravljenjem z leflunomidom in/ali teriflunomidom (aktivnim presnovkom leflunomida) lahko pokažejo lažno znižane vrednosti, odvisno od vrste uporabljenega analizatorja za ionizirani kalcij (npr. plinski analizator krvi). Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z leflunomidom ali teriflunomidom, podvomiti o verodostojnosti opaženih znižanih ravni ioniziranega kalcija. V primeru dvomljivih meritev je priporočljivo določiti koncentracijo kalcija v serumu, korigirano glede na skupni albumin.

Pomožne snovi

Laktoza

Zdravilo Leflunomid ratiopharm vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Če se leflunomid uporabi sočasno s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi zdravili ali če zdravljenju z leflunomidom sledi zdravljenje s takšnimi zdravili brez obdobja izpiranja, se lahko neželeni učinki stopnjujejo (glejte tudi smernice glede kombiniranja z drugimi zdravili, poglavje 4.4). V začetnem obdobju po zamenjavi je zato priporočljivo natančnejše spremljanje jetrnih encimov in hematoloških parametrov.

Metotreksat

V majhni (n = 30) študiji sočasne uporabe leflunomida (10 do 20 mg na dan) in metotreksata (10 do 25 mg na teden) se je pri 5 od 30 bolnikov pojavilo 2- do 3-kratno zvišanje jetrnih encimov. V vseh primerih je zvišanje izginilo, pri 2 bolnikih ob nadaljevanju uporabe obeh zdravil in pri 3 po opustitvi leflunomida. Pri drugih 5 bolnikih se je pojavilo več kot 3-kratno zvišanje. Tudi pri teh je izginilo, pri 2 ob nadaljevanju uporabe obeh zdravil in pri 3 po opustitvi leflunomida.

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni bilo ugotovljenih farmakokinetičnih interakcij med leflunomidom (10 do 20 mg na dan) in metotreksatom (10 do 25 mg na teden).

Cepjenja

O učinkovitosti in varnosti cepljenj med zdravljenjem z leflunomidom ni kliničnih podatkov. Vendar cepljenje z živim oslABLjenim cepivom ni priporočljivo. Pri odločanju za uporabo živega oslABLjenega cepiva po koncu zdravljenja z zdravilom Leflunomid ratiopharm je treba upoštevati dolg razpolovni čas leflunomida.

Varfarin in drugi kumarinski antikoagulant

Med sočasno uporabo leflunomida in varfarina so opisani primeri podaljšanja protrombinskega časa. V klinični farmakološki študiji (glejte spodaj) so ugotovili farmakodinamično medsebojno delovanje varfarina in A771726. Zato so med sočasno uporabo varfarina ali drugih kumarinskih antikoagulantov priporočljivi skrbno spremljanje in kontrole internacionalnega normaliziranega razmerja (INR).

NSAIDs/kortikosteroidi

Če bolnik že prejema nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs), kortikosteroide ali oboje, jih lahko po začetku jemanja leflunomida uporablja še naprej.

Vpliv drugih zdravil na leflunomid:

Holestiramin ali aktivno oglje

Bolniki, ki dobivajo leflunomid, naj ne jemljejo holestiramina ali aktivnega oglja v prahu, ker hitro in pomembno znižata plazemsko koncentracijo A771726 (aktivnega presnovka leflunomida; glejte tudi poglavje 5). Domnevni mehanizem tega učinka je prekinitev enterohepatične recirkulacije in/ali gastrointestinalna dializa A771726.

Zaviralci in induktorji CYP450

Študije zavrtja *in vitro* z mikrosomi človeških jeter kažejo, da so v presnovo leflunomida vključeni 1A2, 2C19 in 3A4 citokroma P450 (CYP). Študija interakcij z leflunomidom in cimetidinom (nespecifičnim šibkim zaviralcem citokroma P450 (CYP)) *in vivo* ni pokazala pomembnega vpliva na izpostavljenost A771726. Po sočasni aplikaciji enega samega odmerka leflunomida osebam, ki so prejemale ponavljajoče se odmerke rifampicina (nespecifičnega induktorja citokroma P450), so se najvišje koncentracije A771726 zvišale za približno 40 %, AUC pa se ni pomembno spremenila. Mehanizem tega učinka ni jase.

Vpliv leflunomida na druga zdravila:

Peroralni kontraceptivi

V študiji, v kateri so zdravim prostovoljkam dajali leflunomid sočasno s trifaznimi kontracepcijskimi tabletami, ki so vsebovale 30 µg etinilestradiola, se kontracepcijsko delovanje tablet ni zmanjšalo, farmakokinetika A771726 pa je bila v predvidenem območju. Opazili so farmakokinetično interakcijo peroralnih kontraceptivov in A771726 (glejte spodaj).

Z A771726 (glavnim aktivnim presnovkom leflunomida) so opravili naslednje študije farmakokinetičnega in farmakodinamičnega medsebojnega delovanja. Ker med uporabo leflunomida v priporočenih odmerkih ni mogoče izključiti podobnih medsebojnih delovanj, je treba med zdravljenjem z leflunomidom upoštevati naslednje rezultate študij in priporočila:

Vpliv na repaglinid (substrat CYP2C8)

Po večkratnih odmerkih A771726 so ugotovili povečanje povprečne C_{max} repaglinida za 1,7-krat in njegove povprečne AUC za 2,4-krat; to kaže, da A771726 *in vivo* zavira CYP2C8. Med uporabo zdravil, ki se presnavljajo s CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel, pioglitazon ali rosiglitazon), je izpostavljenost lahko večja, zato je bolnike, ki prejemajo takšna zdravila, priporočljivo kontrolirati.

Vpliv na kofein (substrat CYP1A2)

Ponavljajoči se odmerki A771726 so zmanjšali povprečno C_{max} kofeina (ki je substrat CYP1A2) za 18 % in njegovo povprečno AUC za 55 %; to kaže, da A771726 *in vivo* morda šibko inducira CYP1A2. Zato je treba med zdravljenjem previdno uporabljati zdravila, ki se presnavljajo s CYP1A2 (npr. duloksetin, alosetron, teofilin in tizanidin), ker lahko zmanjša učinkovitost teh zdravil.

Vpliv na substrate prenašalca organskih anionov 3 (OAT3)

Po večkratnih odmerkih A771726 so ugotovili povečanje povprečne C_{max} cefaklorja za 1,43-krat in njegove povprečne AUC za 1,54-krat; to kaže, da A771726 *in vivo* zavira OAT3. Zato je med sočasno uporabo s substrati OAT3, kakršni so cefaklor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat ali zidovudin, priporočljiva previdnost.

Vpliv na substrate BCRP (BCRP - Breast Cancer Resistance Protein) in/ali transportne polipeptide organskih anionov B1 in B3 (OATP1B1/B3)

Po večkratnih odmerkih A771726 se je povprečna C_{max} rosuvastatina povečala za 2,65-krat in njegova povprečna AUC za 2,51-krat. Vendar to povečanje izpostavljenosti rosuvastatinu v plazmi ni opazno vplivalo na aktivnost HMG-CoA-reduktaze. Če sta uporabljena skupaj, odmerek rosuvastatina ne sme preseči 10 mg enkrat na dan. Previdnost je potrebna tudi v primeru sočasne uporabe drugih substratov BCRP (npr. metotreksata, topotekana, sulfasalazina, daunorubicina, doksorubicina) in družine OATP, zlasti zaviralcev HMG-CoA-reduktaze (npr. simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotreksata, nateglinida, repaglinida, rifampicina). Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov prekomerne izpostavljenosti zdravilom in v poštev pride zmanjšanje odmerka teh zdravil.

Vpliv na peroralne kontraceptive (0,03 mg etinilestradiola in 0,15 mg levonorgestrela)

Po ponavljajočih se odmerkih A771726 se je povprečna C_{max} etinilestradiola povečala za 1,58-krat in njegova povprečna AUC₀₋₂₄ za 1,54-krat; povprečna C_{max} levonorgestrela se je povečala za 1,33-krat in povprečna AUC₀₋₂₄ za 1,41-krat. Sicer ni pričakovati, da bi to medsebojno delovanje poslabšalo učinkovitost peroralnih kontraceptivov, razmisliti pa je treba o vrsti peroralne kontracepcije.

Vpliv na varfarin (substrat CYP2C9)

Ponavljajoči se odmerki A771726 niso vplivali na farmakokinetiko S-varfarina; to kaže, da A771726 ni ne zaviralec ne induktor CYP2C9. Toda med sočasno uporabo A771726 in varfarina se je največja vrednost internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) v primerjavi z uporabo samega varfarina zmanjšala za 25 %. Zato so med sočasno uporabo varfarina priporočljivi skrbno spremljanje in kontrole INR.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, domnevno povzroča resne okvare ploda, če ga jemljejo nosečnice.

Zdravilo Leflunomid ratiopharm je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do dve leti po prenehanju zdravljenja (glejte tudi "čakalno obdobje" spodaj), ali do 11 dni po prenehanju zdravljenja (glejte skrajšani "postopek izpiranja" spodaj).

Če se pojavi zamuda menstruacije ali obstaja kakšen drug razlog za sum, da je bolnica zanosila, mora o tem takoj obvestiti zdravnika in se z njim dogovoriti za nosečnostni test; če je nosečnostni test pozitiven, se morata zdravnik in bolnica pogovoriti o tveganjih v nosečnosti. Hitro zmanjšanje krvne koncentracije aktivnega presnovka s postopkom za eliminacijo zdravila (opisanim spodaj) takoj ob zamudi menstruacije morda lahko zmanjša tveganje leflunomida za plod.

V mali prospektivni študiji, ki je vključevala ženske (n = 64), ki so nenačrtovano zanosile in prejemale leflunomid v obdobju, ki ni bil daljši od treh tednov po zanositvi in je vključeval tudi obdobje

postopka eliminacije zdravila iz telesa, niso opazili statistično pomembnih razlik ($p = 0,13$) v skupnem številu večjih strukturnih defektov (5,4 %), v primerjavi z obema primerjanima skupinama (4,2 % v skupini, ki je identična glede na bolezen [$n = 108$] in 4,2% v skupini zdravih nosečnic [$n = 78$]).

Pri ženskah, ki prejemajo leflunomid in želijo zanositi, je treba z enim od naslednjih postopkov zagotoviti, da plod ne bo izpostavljen toksični koncentraciji A771726 (ciljna koncentracija je pod 0,02 mg/l):

Čakalno obdobje

Pričakovati je mogoče, da bo plazemska koncentracija A771726 dolgo časa nad 0,02 mg/l. Znižanje koncentracije pod 0,02 mg/l je mogoče pričakovati približno 2 leti po prenehanju zdravljenja z leflunomidom.

Po 2-letnem čakalnem obdobju se prvič izmeri plazemsko koncentracijo A771726. Potem je treba plazemsko koncentracijo A771726 znova izmeriti po intervalu vsaj 14 dni. Če je plazemska koncentracija v obeh primerih manjša od 0,02 mg/l, ni pričakovati tveganja za teratogenost.

Za dodatne informacije o testiranju vzorca se obrnite na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali njegovega lokalnega predstavnika (glejte poglavje 7).

Postopek izpiranja

Po prenehanju zdravljenja z leflunomidom:

- se v obdobju 11 dni uporabi po 8 g holestiramina 3-krat na dan,
- druga možnost je, da se v obdobju 11 dni uporabi po 50 g aktivnega oglja v prahu 4-krat na dan.

Vendar je tudi po kateremkoli od obeh postopkov izpiranja treba koncentracijo preveriti z 2 ločenima testoma v presledku vsaj 14 dni, z zanositvijo pa počakati še en mesec in pol po prvem znižanju plazemske koncentracije pod 0,02 mg/l.

Ženskam v rodni dobi je treba povedati, da morajo po koncu zdravljenja upoštevati 2-letno čakalno obdobje, preden smejo zanositi. Če približno 2-letno čakalno obdobje, med katerim je treba zagotoviti zanesljivo kontracepcijo, za žensko ni primerno, je priporočljiva profilaktična izvedba izpiranja.

Tako holestiramin kot aktivno oglje v prahu lahko vplivata na absorpcijo estrogenov in progesteronov, tako da peroralni kontraceptivi med postopkom izpiranja s holestiraminom ali aktivnim ogljem v prahu ne zagotavljajo zanesljive kontracepcijske zaščite. Priporočljivo je uporabiti druge načine kontracepcije.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da leflunomid ali njegovi presnovki prehajajo v mleko. Doječe ženske zato ne smejo jemati leflunomida.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost samcev in samic, o neželenih učinkih na moških reprodukcijskih organih pa so poročali v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

V primeru neželenih učinkov, npr. omotice, je lahko prizadeta bolnikova sposobnost koncentracije in ustreznega reagiranja. V takšnih primerih naj bolnik ne vozi in ne upravlja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih poročajo in so povezani z leflunomidom, so: blago zvišanje krvnega tlaka, levkopenija, parestezija, glavobol, omotica, driska, navzea, bruhanje, boleznine ustne sluznice (npr. aftozni stomatitis, razjede v ustih), bolečine v trebuhu, zvečano izpadanje las, ekcem, izpuščaji (vključno makulopapularni izpuščaji), pruritus, suha koža, tendosinovitis, zvišan CPK, anoreksija, izguba telesne mase (ponavadi nepomembno), astenija, blage alergijske reakcije in zvišanje jetrnih parametrov (transaminaze (zlasti ALT), manj pogosto gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina).

Razvrstitev po pričakovani pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

Redki: hude okužbe, vključno s sepsa, ki je lahko usodna.

Tako kot druga zdravila z imunosupresivnim delovanjem lahko tudi leflunomid zveča dovzetnost za okužbe, vključno z oportunističnimi (glejte tudi poglavje 4.4). Zaradi tega se lahko zveča celotna pogostnost okužb (zlasti rinitisa, bronhitisa in pljučnice).

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Uporaba nekaterih imunosupresivnih zdravil poveča nevarnost malignomov, zlasti limfoproliferativnih bolezni.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: levkopenija (levkociti $> 2 \times 10^9/l$)

Občasni: anemija, blaga trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$)

Redki: pancitopenija (verjetno zaradi antiproliferacijskega mehanizma), levkopenija (levkociti $< 2 \times 10^9/l$), eozinofilija

Zelo redki: agranulocitoza

Nedavno, sočasno ali navezujoče se zdravljenje s potencialno mielotoksičnimi zdravili poveča nevarnost za hematološke učinke.

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: blage alergijske reakcije

Zelo redki: hude anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vaskulitis, vključno s kožnim nekrotizirajočim vaskulitisom

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: zvišan CPK

Občasni: hipokaliemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija

Redki: zvišan LDH

Neznani: hipourikemija

Psihiatrične motnje

Občasni: tesnoba

Bolezni živčevja

Pogosti: parestezije, glavobol, omotica, periferna nevtropatija

Srčne bolezni

Pogosti: blago zvišanje krvnega tlaka

Redki: izrazito zvišanje krvnega tlaka

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redki: intersticijska bolezen pljuč (vključno z intersticijsko pljučnico), ki je lahko usodna.

Pogostost ni znana: pljučna hipertenzija

Bolezni prebavil

Pogosti: kolitis, vključno z mikroskopskim kolitisom, kot je na primer limfocitni kolitis, kolagenski kolitis, driska, navzea, bruhanje, bolezni ustne sluznice (npr. aftozni stomatitis, razjede v ustih), bolečine v trebuhu

Občasni: motnje okusa

Zelo redki: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: zvišanje jetrnih parametrov (transaminaze [zlasti ALT], manj pogosto gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina)

Redki: hepatitis, zlatenica/holestaza

Zelo redki: huda okvara jeter, npr. odpoved jeter in akutna jetrna nekroza, ki sta lahko usodni

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: zvečano izpadanje las, ekcem, izpuščaji (vključno makulopapularni izpuščaji), pruritus, suha koža

Občasni: urtikarija

Zelo redki: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem

Neznana: kožni eritematozni lupus, postulozna psoriza ali njeno poslabšanje, neželena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), kožna razjeda

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: tenosinovitis

Občasni: pretrganje tetive

Bolezni sečil

neznana: ledvična odpoved

Motnje reprodukcije in dojk

Neznani: mejno (reverzibilno) znižanje koncentracije semenčic, celotnega števila semenčic in hitre progresivne giblivosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: anoreksija, izguba telesne mase (ponavadi nepomembno), astenija

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Obstajajo poročila o kroničnem prevelikem odmerjanju pri bolnikih, ki so jemali leflunomid v dnevni odmerkih, do petkrat večjih od priporočenega dnevnega odmerka, in poročila o akutnem prevelikem odmerjanju pri odraslih in otrocih. V večini poročil o primerih prevelikega odmerjanja niso poročali o neželenih učinkih. Neželeni učinki, skladni z varnostnim profilom leflunomida, so bili: bolečine v trebuhu, navzea, driska, zvišani jetrni encimi, anemija, levkopenija, srbenje in izpuščaji.

Ukrepanje

V primeru prevelikega odmerjanja ali toksičnih učinkov je treba za pospešitev izločanja uporabiti holestiramin ali oglje. Holestiramin, uporabljen peroralno v odmerku 8 g trikrat na dan 24 ur je pri treh zdravih prostovoljcih znižal plazemsko koncentracijo A771726 za približno 40 % v 24 urah in za 49 % do 65 % v 48 urah.

Dokazano je, da uporaba aktivnega oglja (prašek, pripravljen v suspenziji) peroralno ali po nazogastrični sondi (50 g na 6 ur v 24 urah) zniža plazemsko koncentracijo aktivnega presnovka A771726 za 37 % v 24 urah in za 48 % v 48 urah.

Te postopke izpiranja je mogoče ponavljati, če je klinično potrebno.

Študije s hemodializo in kontinuirano ambulantno peritonealno dializo (CAPD) kažejo, da A771726, primarnega presnovka leflunomida, ni mogoče odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti. Oznaka ATC: L04AA13.

Farmakologija pri ljudeh

Leflunomid je imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo z antiproliferacijskimi lastnostmi.

Farmakologija pri živalih

Leflunomid je učinkovit v živalskih modelih artritisa, drugih avtoimunskih boleznih in presaditev, predvsem če je uporabljen med senzibilizacijsko fazo. Učinkuje imunomodulacijsko/imosupresivno, deluje antiproliferacijsko in protivnetno. Zaščitni učinek leflunomida je v živalskih modelih avtoimunskih boleznih najboljši, če je zdravilo uporabljeno v zgodnjem obdobju napredovanja bolezni. *In vivo* se leflunomid hitro in skoraj popolnoma presnovi v A771726, ki je aktiven *in vitro* in je domnevno odgovoren za terapevtski učinek.

Mehanizem delovanja

A771726, aktivni presnovek leflunomida, zavira človeški encim dihidroorotat-dehidrogenazo (DHODH) in deluje antiproliferacijsko.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

Učinkovitost leflunomida so pri zdravljenju revmatoidnega artritisa dokazali v 4 kontroliranih preskušanjih (1 v II. fazi in 3 v III. fazi). V preskušanju II. faze, raziskave YU203, so 402 preiskovanca z aktivnim revmatoidnim artritiskom randomizirano razvrstili na placebo (n = 102), leflunomid 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) ali 25 mg/dan (n = 104). Zdravljenje je trajalo 6 mesecev. Vsi bolniki, ki so dobivali leflunomid, so v preskušanjih III. faze dobivali začetni odmerek 100 mg 3 dni. V študiji MN301 so 358 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritiskom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 133), sulfasalazin 2 g/dan (n = 133) ali placebo (n = 92). Zdravljenje je trajalo 6 mesecev. Študija MN303 je bila fakultativno 6-mesečno slepo nadaljevanje MN301 brez skupine s placebom in je omogočila 12-mesečno primerjavo leflunomida in sulfasalazina. V študiji MN302 so 999 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritiskom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 501) ali metotreksat 7,5 mg/teden z zvečanjem na 15 mg/teden (n = 498). Dodajanje folata je bilo fakultativno in uporabljeno le pri 10 % bolnikov. Zdravljenje je trajalo 12 mesecev. V študiji US301 so 482 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritiskom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 182), metotreksat 7,5 mg/teden z zvečanjem na 15 mg/teden (n = 182) ali placebo (n = 118). Vsi so dobivali 1 mg folata dvakrat na dan. Zdravljenje je trajalo 12 mesecev.

Leflunomid v dnevni odmerku vsaj 10 mg (10 do 25 mg v študiji YU203, 20 mg v študijah MN301 in US301) je znake in simptome revmatoidnega artritisa v vseh 3 s placebom kontroliranih preskušanjih zmanjšal statistično značilno bolj kot placebo. Deleži odziva po ACR (*American College of Rheumatology*) so bili v študiji YU203 27,7 % na placebo, 31,9 % na leflunomid 5 mg, 50,5 % na leflunomid 10 mg in 54,5 % na leflunomid 25 mg/dan. V preskušanjih III. faze je bil delež odziva po ACR na leflunomid 20 mg/dan v primerjavi s placebom 54,6 % proti 28,6 % (študija MN301) in 49,4 % proti 26,3 % (študija US301). Po 12 mesecih aktivnega zdravljenja so bili deleži odzivov po ACR pri bolnikih na leflunomidu 52,3 % (študija MN301/303), 50,5 % (študija MN302) in 49,4 % (študija US301) v primerjavi s 53,8 % (študija MN301/303) pri bolnikih na sulfasalazinu ter 64,8 % (študija MN302) oz. 43,9 % (študija US301) pri bolnikih na metotreksatu. V študiji MN302 je bil leflunomid statistično značilno manj učinkovit kot metotreksat. V študiji US301 pa se parametri primarne učinkovitosti med leflunomidom in metotreksatom niso značilno razlikovali. Med leflunomidom in sulfasalazinom niso ugotovili razlike (študija MN301). Učinek zdravljenja z leflunomidom je bil očiten po 1 mesecu, ustalil se je v obdobju od 3 do 6 mesecev in je trajal ves čas zdravljenja.

V randomizirani, dvojno slepi študiji na dveh paralelnih enakovrednih skupinah so primerjali relativno učinkovitost dveh različnih dnevnih vzdrževalnih odmerkov leflunomida, 10 mg in 20 mg. Na podlagi rezultatov lahko zaključimo, da je učinkovitost večja pri vzdrževalnem odmerku 20 mg, po drugi strani pa varnostni izid govori v prid vzdrževalnemu odmerku 10 mg.

Pediatrična populacija

Leflunomid so raziskali v enem multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem preskušanju z aktivno kontrolo pri 94 bolnikih (47 na krak), ki so imeli juvenilni revmatoidni artritis s poliartrikularnim potekom. Bolniki so bili stari od 3 do 17 let, imeli so aktiven JRA s poliartrikularnim potekom, ne glede na način pojava, in še niso dobivali metotreksata ali leflunomida. V tem preskušanju sta polnilni in vzdrževalni odmerek leflunomida temeljila na treh kategorijah telesne mase: < 20 kg, od 20 do 40 kg in > 40 kg. Po 16 tednih zdravljenja je bila razlika v deležu odziva statistično značilna v prid metotreksata po opredelitvi izboljšanja (DOI - Definition of Improvement) za JRA ≥ 30 % (p = 0,02). Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje, se je ta odziv ohranjal 48 tednov (glejte poglavje 4.2).

Vzorec neželenih učinkov leflunomida in metotreksata je podoben, vendar je bila izpostavljenost lažjih bolnikov zaradi uporabljenega odmerka relativno nizka (glejte poglavje 5.2). Ti podatki ne dopuščajo priporočil o učinkovitem in varnem odmerku.

Psoriatični artritis

Učinkovitost leflunomida je dokazala kontrolirana, randomizirana dvojno slepa študija 3L01 pri 188 bolnikih s psoriatičnim artritismom. Bolniki so dobivali 20 mg zdravila na dan, zdravljenje pa je trajalo 6 mesecev.

Leflunomid v odmerku 20 mg/dan je simptome artritisa pri bolnikih s psoriatičnim artritismom zmanjšal značilno bolj kot placebo: bolnikov, ki so se odzvali po merilih PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria; merila odziva na zdravljenje psoriatičnega artritisa), je bilo do 6. meseca med prejemniki leflunomida 59 % in med prejemniki placeba 29,7 % ($p < 0,0001$). Učinek leflunomida na izboljšanje funkcije in zmanjšanje kožnih sprememb je bil zmeren.

Študije, izvedene po prihodu zdravila na trg

Randomizirana študija je ocenila delež odzivnosti pri bolnikih ($n = 121$), ki še niso bili zdravljeni z imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili, so imeli zgoden RA in so med uvodnim tridnevno dvojno slepim obdobjem prejeli bodisi 20 mg bodisi 100 mg leflunomida v dveh vzporednih skupinah. Uvodnemu obdobju je sledilo odprto trimesečno vzdrževalno obdobje, med katerim sta obe skupini prejeli 20 mg leflunomida dnevno. V raziskovani populaciji z uporabo sheme z začetnim odmerkom v celoti niso ugotovili dodatne koristi. Podatki o varnosti, zbrani v obeh terapevtskih skupinah, so bili v skladu z znanimi varnostnimi značilnostmi leflunomida. Vendar pa je bila incidenca gastrointestinalnih neželenih učinkov in zvišanih jetrnih encimov nekoliko večja pri bolnikih, ki so prejeli začetni odmerek 100 mg leflunomida.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Leflunomid se že med presnovo prvega prehoda v črevesni steni in jetrih hitro pretvori (z odprtjem obroča) v aktivni presnovek A771726. V študiji z radioaktivno označenim ^{14}C -leflunomidom pri 3 zdravih prostovoljcih v plazmi, urinu ali blatu niso našli nespremenjenega leflunomida. V drugih študijah so koncentracije nespremenjenega leflunomida v plazmi zaznali le redko, v plazemskih koncentracijah reda velikosti ng/ml. Edini radioaktivno označeni presnovek, ki so ga zaznali v plazmi, je bil A771726. Ta je odgovoren za praktično vso aktivnost leflunomida *in vivo*.

Absorpcija

Podatki o ekskreciji iz študije ^{14}C so pokazali, da se absorbira vsaj 82 do 95 % odmerka. Čas do najvišje plazemske koncentracije A771726 je zelo različen; najvišja koncentracija v plazmi se lahko pojavi med 1 in 24 urami po enkratnem odmerku. Leflunomid se lahko jemlje s hrano, ker je obseg absorpcije na poln in prazen želodec primerljiv. Zaradi zelo dolgega razpolovnega časa A771726 (približno 2 tedna) so v kliničnih študijah 3 dni uporabljali udarni odmerek 100 mg, da so pospešili hitro doseganje koncentracij A771726 v stanju dinamičnega ravnotežja. Ocenjujejo, da bi zdravilo brez udarnega odmerka doseglo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnotežja v plazmi šele po skoraj dvomesečnem jemanju. V študijah z več odmerki pri bolnikih z revmatoidnim artritismom so bili farmakokinetični parametri A771726 v območju odmerkov od 5 do 25 mg linearni. V teh študijah je bil klinični učinek tesno povezan s plazemsko koncentracijo A771726 in z dnevnim odmerkom leflunomida. Pri odmerku 20 mg/dan je bila povprečna plazemska koncentracija A771726 v stanju dinamičnega ravnotežja približno 35 $\mu\text{g/ml}$. V stanju dinamičnega ravnotežja se plazemske koncentracije v primerjavi z enim samim odmerkom akumulirajo okrog 33- do 35-krat.

Porazdelitev

A771726 je v človeški plazmi izrazito vezan na beljakovine (albumin). Nevezana frakcija A771726 je približno 0,62 %. Vezava A771726 je v območju terapevtskih koncentracij linearna. V plazmi bolnikov z revmatoidnim artritismom ali kronično ledvično insuficienco je vezava A771726 rahlo zmanjšana in bolj variabilna. Izrazita vezava A771726 na beljakovine lahko povzroči izpodrinjenje drugih v veliki meri vezanih zdravil. Vendar študije interakcij plazemske beljakovinske vezave z

varfarinom *in vitro* v klinično relevantnih koncentracijah niso pokazale nobenih interakcij. Podobne študije so pokazale, da ibuprofen in diklofenak ne izpodrineta A771726, v prisotnosti tolbutamida pa se nevezana frakcija A771726 zveča za 2- do 3-krat. A771726 je izpodrinil ibuprofen, diklofenak in tolbutamid, vendar se je nevezana frakcija teh zdravil zvečala samo za 10 do 50 %. Ni znakov, da bi bili ti učinki klinično pomembni. Skladno z izrazito vezavo na beljakovine ima A771726 majhen navidezni volumen porazdelitve (približno 11 litrov). Prioritetnega privzema v eritrocite ni.

Biotransformacija

Leflunomid se presnovi v en glavni (A771726) in več stranskih presnovkov, med katerimi je tudi TFMA (4-trifluorometilanilin). Presnovne biotransformacije leflunomida v A771726 in nadaljnje presnove A771726 ne uravnava en sam encim in dokazano je, da se pojavi v mikrosomski in citosolski celični frakciji. Študije interakcij s cimetidinom (nespecifičnim zaviralcem citokroma P450) in rifampicinom (nespecifičnim induktorjem citokroma P450) kažejo, da so encimi CYP *in vivo* v presnovo leflunomida vpleteni le v majhni meri.

Izločanje

Izločanje A771726 je počasno, z navideznim očistkom približno 31 ml/uro. Razpolovni čas izločanja pri bolnikih je približno 2 tedna. Po aplikaciji radioaktivno označenega odmerka leflunomida se je ta v enaki meri izločal v blatu (verjetno z biliarnim izločanjem) in urinu. A771726 je bil v urinu in blatu prisoten še 36 dni po enkratnem odmerku. Glavni presnovki v urinu so bili glukuronidni derivati leflunomida (predvsem v vzorcih od 0 do 24 ur) in derivat oksanilne kisline A771726. Glavna sestavina blata je A771726.

Uporaba peroralne suspenzije aktivnega oglja v prahu ali holestiramina pri ljudeh vodi do hitrega in pomembnega povečanja hitrosti izločanja A771726 in zmanjša njegovo koncentracijo v plazmi (glejte poglavje 4.9). To je domnevno posledica mehanizma gastrointestinalne dialize, prekinitve enterohepatične recirkulacije ali obojega.

Okvara ledvic

Leflunomid so aplicirali v enkratnem peroralnem 100-mg odmerku 3 hemodializnim bolnikom in 3 bolnikom na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD). Farmakokinetika A771726 je bila pri osebah na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi podobna kot pri zdravih postovljcih. Hitrejša eliminacija A771726 je bila opažena pri osebah na hemodializi, kar pa ni bila posledica izločanja zdravila v dializat.

Okvara jeter

O zdravljenju bolnikov z okvaro jeter ni podatkov. Aktivni presnovek A771726 je izrazito vezan na beljakovine in se odstranjuje z jetrno presnovo in biliarno sekrecijo. Jetrna disfunkcija lahko vpliva na ta dogajanja.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko A771726 po peroralni uporabi leflunomida so raziskali pri 73 pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 17 let, ki so imeli juvenilni revmatoidni artritis (JRA) s poliartikularnim potekom. Rezultati populacijske farmakokinetične analize teh preskušanj so pokazali, da je pri pediatričnih bolnikih s telesno maso 40 kg sistemska izpostavljenost A771726 (merjena s C_{ss}) manjša kot pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Farmakokinetični podatki pri starejših (> 65 let) so omejeni, vendar skladni s farmakokinetiko pri mlajših odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Peroralno in intraperitonealno aplicirani leflunomid so proučili v študijah akutne toksičnosti pri miših in podganah. Ponavljajoče se peroralne aplikacije leflunomida mišim do 3 mesecev, podganam in psom do 6 mesecev in opicam do 1 meseca so pokazale, da so glavni tarčni organi toksičnosti kostni mozeg, kri, prebavila, koža, vranica, timus in bezgavke. Glavni učinki so bili anemija, levkopenija, zmanjšanje števila trombocitov in panmielopatija; učinki odražajo temeljni način delovanja spojine (zaviranje sinteze DNA). Pri podganah in psih so našli Heinzova telesca, Howell-Jollyjeva telesca ali oboja. Druge učinke, ugotovljene na srcu, jetrih, roženici in dihalih, je mogoče razložiti kot okužbe zaradi imunosupresije. Toksičnost pri živalih je bila ugotovljena v odmerkih, ekvivalentnih terapevtskim odmerkom pri ljudeh.

Leflunomid ni bil mutagen. Toda eden od stranskih presnovkov, TFMA (4-trifluorometilanilin) je *in vitro* povzročil klastogenost in točkaste mutacije; za oceno možnosti za pojav tega učinka *in vivo* pa ni na voljo dovolj informacij.

V študiji kancerogenosti pri podganah leflunomid ni pokazal kancerogenega potenciala. V študiji kancerogenosti pri miših se je v skupini, ki je dobivala največji odmerek, pri samcih zvečala pogostnost malignih limfomov; to je domnevno posledica imunosupresivnega delovanja leflunomida. Pri mišjih samicah je bilo ugotovljeno od odmerka odvisno zvečanje pogostnosti bronhioloalveolarnih adenomov in karcinomov pljuč. Pomen teh izsledkov pri miših za klinično uporabo leflunomida ni gotov.

Leflunomid v živalskih modelih ni deloval antigeno.

Leflunomid je bil pri podganah in kuncih embriotoksičen in teratogen v odmerkih, ki so bili v terapevtskem območju za ljudi, in je imel v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov neželene učinke na moške reproduktivne organe. Plodnost se ni zmanjšala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
hidroksipropil celuloza (nizko substituirana)
vinska kislina
natrijev lavrilsulfat
magnezijev stearat

Filmska obloga

lecitin (sojina zrna)
polivinil alkohol
smukec
titanov dioksid (E171)
ksantan gumi

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

40-ml plastenka s širokim vratom in navojno zaporko z integriranim vsebnikom za sušilno sredstvo (beli silikagel), ki vsebuje bodisi 30 ali 100 filmsko obloženih tablet na vsebnik.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Leflunomid ratiopharm 10 mg filmsko obložene tablete

EU/1/10/654/001

EU/1/10/654/002

Leflunomid ratiopharm 20 mg filmsko obložene tablete

EU/1/10/654/003

EU/1/10/654/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. november 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 19. junija 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske Agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebriegenkamp 15
DE-48159 Münster
Nemčija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
 - ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- ### **• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet bo zagotovil, da bodo vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati zdravilo Leflunomid ratiopharm, dobili izobraževalno gradivo, ki vsebuje:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Vodnik za zdravnika

Vodnik za zdravnika mora vsebovati naslednje informacije:

- Da obstaja tveganje za hudo jetrno poškodbo in zato je pomembno redno spremljanje jetrne funkcije z meritvami vrednosti ALT (SGPT). Informacije v vodniku za zdravnika morajo vsebovati podatke o prilagajanju odmerka, prenehanju zdravljenja in postopkih za izplavljanje v primeru zvišanih vrednosti ALT.
- O ugotovljenem tveganju za sinergistično hepato ali hemato toksičnost v povezavi s kombinirano terapijo z drugimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili (DMARD-disease-modifying antirheumatic drug) (na primer metotreksat).
- Da obstaja tveganje za teratogenost, zato se je potrebno izogniti nosečnosti dokler niso dosežene primerne plazemske vrednosti leflunomida. Zdravnike in bolnike je potrebno obvestiti, da je na razpolago za ta namen posvetovalna služba za posredovanje informacij o laboratorijskem testiranju plazemskih vrednosti leflunomida.
- O tveganju za okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami in kontraindikacijami za uporabo pri imunsko oslabeledih bolnikih.
- O potrebi po svetovanju bolnikom o pomembnih tveganjih povezanih z zdravljenjem z leflunomidom in o primernih varnostnih ukrepih med uporabo zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo vse spremembe varnostnega profila referenčnega zdravila, zaradi katerih je treba spremeniti načrt za obvladovanje tveganja ali navodilo za uporabnika za zdravilo Leflunomid ratiopharm, takoj uvedene.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Leflunomid ratiopharm 10 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg leflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in sojin lecitin. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
30 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/654/001 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/654/002 100 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Leflunomid ratiopharm 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

PLASTENKA

1. IME ZDRAVILA

Leflunomid ratiopharm 10 mg tablete
leflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg leflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in sojin lecitin. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta
30 tablet
100 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ratiopharm GmbH

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/654/001 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/654/002 100 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Leflunomid ratiopharm 20 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg leflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in sojin lecitin. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
30 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/654/003 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/654/004 100 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Leflunomid ratiopharm 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Leflunomid ratiopharm 20 mg tablete
leflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 20 mg leflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in sojin lecitin. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta
30 tablet
100 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ratiopharm GmbH

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/654/003 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/654/004 100 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Leflunomid ratiopharm 10 mg filmsko obložene tablete leflunomid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Leflunomid ratiopharm in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Leflunomid ratiopharm
3. Kako jemati zdravilo Leflunomid ratiopharm
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Leflunomid ratiopharm
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Leflunomid ratiopharm in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Leflunomid ratiopharm vsebuje učinkovino leflunomid, ki spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo antirevmatična zdravila.

Zdravilo Leflunomid ratiopharm se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritismom ali aktivnim psoriatičnim artritismom.

Simptomi revmatoidnega artritisa vključujejo vnetje sklepov, zatekanje, težko premikanje in bolečine. Dodatni simptomi, ki prizadenejo celotno telo, vključujejo izgubo apetita, povišano telesno temperaturo, izgubo energije in anemijo (pomanjkanje rdečih krvnih celic).

Simptomi aktivnega psoriatičnega artritisa vključujejo vnetje sklepov, zatekanje, težko premikanje, bolečine in rdeče, luskaste površine na koži (lezije kože).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Leflunomid ratiopharm

Ne jemljite zdravila Leflunomid ratiopharm

- če ste kdaj doživeli **alergijsko** reakcijo na leflunomid (zlasti resno kožno reakcijo, ki jo pogosto spremljajo povišana telesna temperatura, bolečine v sklepih, rdeči madeži na koži ali mehurji, kot je Stevens-Johnsonov sindrom), zemeljske oreščke ali sojo ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali ste alergični na teriflunomid (ki se uporablja pri zdravljenju multiple skleroze),
- če imate kakršnekoli **težave z jetri**,
- če imate zmerne do hude **težave z ledvicami**,
- če imate zelo znižano število **beljakovin v krvi** (hipoproteinemija),
- če kakršnakoli težava vpliva na vaš **imunski sistem** (npr. AIDS),
- če imate kakršnekoli težave z vašim **kostnim mozgom** ali imate v krvi zmanjšano število rdečih krvnih celic, belih krvnih celic ali krvnih ploščic,
- če imate kakšno **resno okužbo**,

- če ste **noseči**, mislite, da bi lahko bili noseči, ali dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Leflunomid ratiopharm se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro

- če ste kdaj imeli **vnetje pljuč** (intersticijsko bolezen pljuč).
- če ste kdaj imeli **tuberkulozo** ali če ste bili v tesnem stiku s kom, ki je imel ali ima tuberkulozo. Zdravnik lahko opravi preiskave, da bi ugotovil, ali imate tuberkulozo.
- če ste **moški** in želite zaploditi otroka. Obstaja možnost, da se zdravilo Leflunomid ratiopharm izloča v semensko tekočino, zato mora bolnik med zdravljenjem z zdravilom Leflunomid ratiopharm uporabljati zanesljivo kontracepcijo. Moški, ki želijo zaploditi otroka, se morajo posvetovati z zdravnikom, ki jim bo morda svetoval, da nehajo jemati zdravila Leflunomid ratiopharm in vzamejo določena zdravila za hitro in uspešno izločanje zdravila Leflunomid ratiopharm iz telesa. Za potrditev, da se je zdravilo Leflunomid ratiopharm uspešno izločilo iz telesa, vam bodo nato naredili preiskave krvi. Potem boste morali počakati vsaj še 3 mesece pred zaploditvijo.
- če ste naročeni na **specifično preiskavo krvi (raven kalcija)**. Možna je zaznava lažno nizkih ravni kalcija.

Občasno lahko zdravilo Leflunomid ratiopharm povzroči nekatere krvne, jetrne, pljučne težave ali težave z živci v rokah in nogah. Prav tako lahko povzroči nekatere resne alergijske reakcije (vključno z neželjeno reakcijo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [sindrom DRESS]) ali poveča možnost nastanka hudega vnetja. Za več informacij o tem, prosimo preberite poglavje 4 (Možni neželeni učinki).

Sindrom DRESS se v začetku pojavi v obliki gripi podobnih simptomov in izpuščaja na obrazu, nato v obliki razširjenega izpuščaja z visoko telesno temperaturo, zvišanih vrednosti jetrnih encimov, opaženih v preiskavah krvi, in povečanega števila določenega tipa belih krvnih celic (eozinofilija) ter povečanih bezgavk.

Vaš zdravnik vam bo pred in med zdravljenjem z zdravilom Leflunomid ratiopharm v rednih presledkih opravljal **preiskave krvi**, da bo kontroliral vaše krvne celice in jetra. Prav tako vam bo vaš zdravnik redno meril krvni tlak, saj ga zdravilo Leflunomid ratiopharm lahko zviša.

Obvestite svojega zdravnika, če imate nepojasnjeno kronično drisko. Zdravnik bo morda opravil dodatne preiskave za diferencialno diagnozo.

Če se med zdravljenjem z zdravilom Leflunomid ratiopharm pojavi kožna razjeda, obvestite zdravnika (glejte tudi poglavje 4).

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Leflunomid ratiopharm ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, ki so mlajši od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Leflunomid ratiopharm

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zdravila brez recepta.

To je še posebej pomembno, če jemljete:

- druga zdravila za zdravljenje **revmatoidnega artritisa**, kot so antimalariki (npr. klorokin in hidroksiklorokin), intramuskularno ali peroralno dano zlato, D-penicilamin, azatioprin in druga imunosupresivna zdravila (npr. metotreksat), saj te kombinacije niso priporočljive,
- varfarin in druga peroralna zdravila, ki se uporabljajo za redčenje krvi, ker so potrebne kontrole, da bi zmanjšali tveganje neželenih učinkov tega zdravila,
- teriflunomid za multiplo sklerozo,
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid, ali rosiglitazon za sladkorno bolezen,
- daunorubicin, doksorubicin, paklitaksel, ali topotekan za raka,

- duloksetin za depresijo, inkontinenco urina ali bolezen ledvic pri sladkornih bolnikih,
- alosetron za obvladovanje hude driske,
- teofilin za astmo,
- tizanidin, mišični relaksant,
- peroralni kontraceptivi (vključno z etinilestradiolom and levonorgestrelom),
- cefaklor, benzilpenicilin (penicilin G), ciprofloksacin za okužbe,
- indometacin, ketoprofen za bolečino ali vnetje,
- furosemid za bolezen srca (diuretik, tableta za odvajanje vode),
- zidovudin za HIV okužbe,
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin za hiperholesterolemijo (zvišane vrednosti holesterola),
- sulfasalazin za vnetno bolezen črevesa ali revmatoidni artritis,
- zdravilo imenovano holestiramin (uporablja se za zniževanje zvišanega holesterola) ali aktivno oglje, saj ti dve zdravili lahko znižata količino zdravila Leflunomid ratiopharm, ki jo telo absorbira,

Če že jemljete nesteroidna **protivnetna** zdravila (NSAID) ali **kortikosteroide ali oboje**, lahko z njimi nadaljujete tudi po začetku uporabe zdravila Leflunomid ratiopharm.

Cepljenje

Če se morate cepiti, se o tem posvetujte z zdravnikom. Določenih cepiv se med uporabo zdravila Leflunomid ratiopharm in določen čas po koncu tega zdravljenja ne sme uporabljati.

Zdravilo Leflunomid ratiopharm skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

Zdravilo Leflunomid ratiopharm lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Med zdravljenjem z zdravilom Leflunomid ratiopharm ni priporočljivo pitje alkohola. Pitje alkohola med jemanjem zdravila Leflunomid ratiopharm lahko poveča možnost poškodbe jeter.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Leflunomid ratiopharm, če ste ali mislite, da ste **noseči**. Če ste noseči ali zanosite med jemanjem zdravila Leflunomid ratiopharm, je povečano tveganje, da se rodi otrok z resnimi prirojenimi okvarami. Ženske v rodni dobi ne smejo jemati zdravila Leflunomid ratiopharm, če ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske zaščite.

Povejte svojemu zdravniku, če nameravate po prenehanju zdravljenja z zdravilom Leflunomid ratiopharm zanositi, saj se morate, preden poskušate zanositi, prepričati, da v telesu ni več ostankov zdravila Leflunomid ratiopharm. Ti lahko ostanejo v telesu do 2 leti. To obdobje je mogoče skrajšati na nekaj tednov z jemanjem določenih zdravil, ki pospešijo odstranjevanje zdravila Leflunomid ratiopharm iz telesa.

V obeh primerih je treba s krvno preiskavo potrditi, da se je zdravilo Leflunomid ratiopharm dovolj odstranilo iz telesa, potem pa morate počakati vsaj še en mesec, preden zanosite.

Za dodatne informacije o laboratorijskem testiranju se obrnite na svojega zdravnika.

Če med jemanjem zdravila Leflunomid ratiopharm ali v dveh letih po koncu zdravljenja posumite, da ste zanosili, morate o tem **nemudoma** obvestiti svojega zdravnika in opraviti nosečnostni test. Če test potrdi, da ste noseči, vam bo zdravnik morda predlagal zdravljenje z določenimi zdravili, ki hitro in uspešno odstranijo zdravilo Leflunomid ratiopharm iz vašega telesa, ker to lahko zmanjša tveganje za otroka.

Ne jemljite zdravila Leflunomid ratiopharm, če **dojite**, saj leflunomid lahko prehaja v mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Leflunomid ratiopharm lahko povzroči omotičnost, kar lahko prizadene sposobnost za koncentracijo in reagiranje. Če čutite vplive zdravila, ne vozite oziroma ne upravljajte s stroji.

Zdravilo Leflunomid ratiopharm vsebuje laktozo

Če vam je vaš zdravnik povedal, da ne prenašate določenih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Leflunomid ratiopharm vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Leflunomid ratiopharm vsebuje sojin lecitin

Ne uporabljajte tega zdravila, če ste alergični na zemeljske oreščke ali sojo.

3. Kako jemati zdravilo Leflunomid ratiopharm

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Običajni začetni odmerek zdravila Leflunomid ratiopharm je ena 100-mg tableta enkrat na dan prve tri dni. Potem potrebuje večina bolnikov odmerek:

- za zdravljenje revmatoidnega artritisa: 10 ali 20 mg zdravila Leflunomid ratiopharm enkrat na dan, odvisno od resnosti obolenja.
- za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa: 20 mg zdravila Leflunomid ratiopharm enkrat na dan.

Tableto **pogoltnite** celo in z veliko vode.

Do opaznega izboljšanja stanja lahko minejo približno 4 tedni ali še dlje. Nekateri bolniki lahko nadaljnje izboljšanje občutijo celo še po 4 do 6 mesecih zdravljenja.

Običajno boste zdravilo Leflunomid ratiopharm jemali dolgo časa.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Leflunomid ratiopharm, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila Leflunomid ratiopharm, kot bi smeli, se posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč. Če je mogoče, vzemite tablete ali škatlico s seboj, da jih boste pokazali zdravniku.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Leflunomid ratiopharm

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, razen če ni že blizu čas za naslednjega. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila Leflunomid ratiopharm, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite svojega zdravnika in prenehajte jemati zdravilo Leflunomid ratiopharm:

- če občutite **slabost**, vrtoglavost ali omotičnost **ali težko dihate**, saj so to lahko znaki resne alergijske reakcije,
- če se vam razvijejo **kožni izpuščaji** ali **razjede v ustih**, je to lahko znak smrtno nevarnih reakcij (npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem), neželena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [sindrom DRESS]), glejte poglavje 2.

Nemudoma obvestite svojega zdravnika, če opazite:

- **bledico, utrujenost** ali **podplutbe**, ki so lahko znak krvnih bolezni, ki jih povzroči neravnovesje različnih krvnih celic, ki sestavljajo kri,
- **utrujenost, bolečine v trebuhu** ali **zlatenico** (porumenelost oči ali kože), ki so lahko znak resnih bolezni, kot je bolezen jeter, ki je lahko smrtna,
- simptome, kot so **vročina, vneto grlo** ali **kašelj**, ki nakazujejo **okužbo**, saj to zdravilo lahko poveča možnost nastanka hudih vnetij, ki so lahko usodna,
- **kašelj** ali **oteženo dihanje**, ki lahko nakazujeta težave s pljuči (intersticijska bolezen pljuč ali pljučna hipertenzija).
- nenavadno mravljinčenje, slabost ali bolečina v rokah in nogah. To kaže na težave z živci (periferna nevropatija).

Pogosti neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov)

- rahlo zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkopenija),
- blage alergijske reakcije,
- izguba apetita, hujšanje (ponavadi nepomembno),
- utrujenost (astenija),
- glavobol, omotica,
- nenormalne kožne zaznave, npr. mravljinčenje (parestezije),
- blago zvišanje krvnega tlaka,
- kolitis,
- driska,
- slabost, bruhanje,
- vnetje v ustih ali razjede v ustih,
- bolečine v trebuhu,
- zvišanje nekaterih vrednosti jetrnih testov,
- zvečano izpadanje las,
- ekcem, suha koža, izpuščaj, srbenje,
- tendonitis (bolečina, običajno v rokah in nogah, ki jo povzroči vnetje membrane, ki obdaja tetive),
- zvišanje določenih encimov v krvi (kreatin-fosfokinaza).
- težave z živci rok ali nog (periferna nevropatija).

Občasni neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) in zmanjšanje števila krvnih ploščic (trombocitopenija),
- zmanjšanje koncentracije kalija v krvi,
- tesnoba,
- motnje okusa,
- pojav koprivnice,
- pretrganje tetive,
- zvečanje koncentracije maščob v krvi (holesterola in trigliceridov),
- zmanjšanje koncentracije fosfata v krvi.

Redki neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 1.000 bolnikov)

- zvečanje števila krvnih celic imenovanih eozinofilci (eozinofilija); blago zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkopenija); zmanjšanje števila vseh krvnih celic (pancitopenija),
- resno zvišanje krvnega tlaka,
- vnetje pljuč (intersticijska bolezen pljuč),
- zvišanje nekaterih vrednosti jetrnih testov, kar se lahko razvije v resne bolezni, npr. hepatitis in zlatenico,
- hude okužbe, imenovane sepsa, ki so lahko usodne,
- zvišanje določenih encimov v krvi (laktat-dehidrogenaza).

Zelo redki neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 10.000 bolnikov)

- izrazito zmanjšanje nekaterih belih krvnih celic (agranulocitoza),
- hude in potencialno hude alergijske reakcije,
- vnetje krvnih žil (vaskulitis, vključno s kožnim nekrotizirajočim vaskulitisom),
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis),
- resne poškodbe jeter, kot sta odpoved jeter ali nekroza, ki sta lahko usodni,
- hude, včasih življenje ogrožujoče reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem).

Z neznano pogostnostjo se lahko pojavijo neželeni učinki, kot je ledvična odpoved, zmanjšana koncentracija sečne kisline v krvi, pljučna hipertenzija, neplodnost pri moških (izgine po prenehanju uporabe tega zdravila), kožni lupus (značilen izpuščaj/eritem na predelih kože, ki so izpostavljeni svetlobi) luskavica (ki se pojavi na novo ali poslabšanje le te), sindrom DRESS in kožna razjeda (okrogla, odprta rana na koži, skozi katero je vidno pod njo ležeče tkivo).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Leflunomid ratiopharm

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Leflunomid ratiopharm

- Učinkovina je leflunomid.
Ena filmsko obložena tableta zdravila Leflunomid ratiopharm 10 mg filmsko obložene tablete vsebuje 10 mg leflunomida.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, hidroksipropil celuloza (nizko substituirana), vinska kislina, natrijev lavrilsulfat in magnezijev stearat v jedru tablete ter lecitin (sojina zrna), polivinil alkohol, smukec, titanov dioksid (E171) in ksantan gumi v filmski oblogi.

Izgled zdravila Leflunomid ratiopharm in vsebina pakiranja

Leflunomid ratiopharm 10 mg filmsko obložene tablete so bele do skoraj bele barve in okrogle oblike s premerom približno 6 mm.

Tablete so pakirane v plastenkah.

Zdravilo Leflunomid ratiopharm 10 mg filmsko obložene tablete: na voljo so pakiranja s 30 ali 100 filmsko obloženimi tabletami na platenko,

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Nemčija

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France**Portugal**

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske Agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

Leflunomid ratiopharm 20 mg filmsko obložene tablete leflunomid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Leflunomid ratiopharm in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Leflunomid ratiopharm
3. Kako jemati zdravilo Leflunomid ratiopharm
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Leflunomid ratiopharm
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Leflunomid ratiopharm in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Leflunomid ratiopharm vsebuje učinkovino leflunomid, ki spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo antirevmatična zdravila.

Zdravilo Leflunomid ratiopharm se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritidom ali aktivnim psoriatičnim artritidom.

Simptomi revmatoidnega artritisa vključujejo vnetje sklepov, zatekanje, težko premikanje in bolečine. Dodatni simptomi, ki prizadenejo celotno telo, vključujejo izgubo apetita, povišano telesno temperaturo, izgubo energije in anemijo (pomanjkanje rdečih krvnih celic).

Simptomi aktivnega psoriatičnega artritisa vključujejo vnetje sklepov, zatekanje, težko premikanje, bolečine in rdeče, luskaste površine na koži (lezije kože).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Leflunomid ratiopharm

Ne jemljite zdravila Leflunomid ratiopharm

- če ste kdaj doživeli **alergijsko** reakcijo na leflunomid (zlasti resno kožno reakcijo, ki jo pogosto spremljajo povišana telesna temperatura, bolečine v sklepih, rdeči madeži na koži ali mehurji, kot je Stevens-Johnsonov sindrom), zemeljske oreščke ali sojo ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali ste alergični na teriflunomid (ki se uporablja pri zdravljenju multiple skleroze),
- če imate kakršnekoli **težave z jetri**,
- če imate zmerne do hude **težave z ledvicami**,
- če imate zelo znižano število **beljakovin v krvi** (hipoproteinemija),
- če kakršnakoli težava vpliva na vaš **imunski sistem** (npr. AIDS),
- če imate kakršnekoli težave z vašim **kostnim mozgom** ali imate v krvi zmanjšano število rdečih krvnih celic, belih krvnih celic ali krvnih ploščic,
- če imate kakšno **resno okužbo**,

- če ste **noseči**, mislite, da bi lahko bili noseči, ali dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Leflunomid ratiopharm se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli **vnetje pljuč** (intersticijsko bolezen pljuč).
- če ste kdaj imeli **tuberkulozo** ali če ste bili v tesnem stiku s kom, ki je imel ali ima tuberkulozo. Zdravnik lahko opravi preiskave, da bi ugotovil, ali imate tuberkulozo.
- če ste **moški** in želite zaploditi otroka. Obstaja možnost, da se zdravilo Leflunomid ratiopharm izloča v semensko tekočino, zato mora bolnik med zdravljenjem z zdravilom Leflunomid ratiopharm uporabljati zanesljivo kontracepcijo. Moški, ki želijo zaploditi otroka, se morajo posvetovati z zdravnikom, ki jim bo morda svetoval, da nehajo jemati zdravilo Leflunomid ratiopharm in vzamejo določena zdravila za hitro in uspešno izločanje zdravila Leflunomid ratiopharm iz telesa. Za potrditev, da se je zdravilo Leflunomid ratiopharm uspešno izločilo iz telesa, vam bodo nato naredili preiskave krvi. Potem boste morali počakati vsaj še 3 mesece pred zaploditvijo.
- če ste naročeni na **specifično preiskavo krvi (raven kalcija)**. Možna je zaznava lažno nizkih ravni kalcija.

Občasno lahko zdravilo Leflunomid ratiopharm povzroči nekatere krvne, jetrne, pljučne težave ali težave z živci v rokah in nogah. Prav tako lahko povzroči nekatere resne alergijske reakcije (vključno z neželeno reakcijo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [sindrom DRESS]) ali poveča možnost nastanka hudega vnetja. Za več informacij o tem, prosimo preberite poglavje 4 (Možni neželeni učinki).

Sindrom DRESS se v začetku pojavi v obliki gripi podobnih simptomov in izpuščaja na obrazu, nato v obliki razširjenega izpuščaja z visoko telesno temperaturo, zvišanih vrednosti jetrnih encimov, opaženih v preiskavah krvi, in povečanega števila določenega tipa belih krvnih celic (eozinofilija) ter povečanih bezgavk.

Vaš zdravnik vam bo pred in med zdravljenjem z zdravilom Leflunomid ratiopharm v rednih presledkih opravljal **preiskave krvi**, da bo kontroliral vaše krvne celice in jetra. Prav tako vam bo vaš zdravnik redno meril krvni tlak, saj ga zdravilo Leflunomid ratiopharm lahko zviša.

Obvestite svojega zdravnika, če imate nepojasnjeno kronično drisko. Zdravnik bo morda opravil dodatne preiskave za diferencialno diagnozo.

Če se med zdravljenjem z zdravilom Leflunomid ratiopharm pojavi kožna razjeda, obvestite zdravnika (glejte tudi poglavje 4).

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Leflunomid ratiopharm ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, ki so mlajši od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Leflunomid ratiopharm

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zdravila brez recepta.

To je še posebej pomembno, če jemljete:

- druga zdravila za zdravljenje **revmatoidnega artritisa**, kot so antimalariki (npr. klorokin in hidroksiklorokin), intramuskularno ali peroralno dano zlato, D-penicilamin, azatioprin in druga imunosupresivna zdravila (npr. metotreksat), saj te kombinacije niso priporočljive,
- varfarin in druga peroralna zdravila, ki se uporabljajo za redčenje krvi, ker so potrebne kontrole, da bi zmanjšali tveganje neželenih učinkov tega zdravila,
- teriflunomid za multiplo sklerozo,
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid, ali rosiglitazon za sladkorno bolezen,

- daunorubicin, doksorubicin, paklitaksel, ali topotekan za raka,
- duloksetin za depresijo, inkontinenco urina ali bolezen ledvic pri sladkornih bolnikih,
- alosetron za obvladovanje hude driske,
- teofilin za astmo,
- tizanidin, mišični relaksant,
- peroralni kontraceptivi (vključno z etinilestradiolom and levonorgestrelom),
- cefaklor, benzilpenicilin (penicilin G), ciprofloksacin za okužbe,
- indometacin, ketoprofen za bolečino ali vnetje,
- furosemid za bolezen srca (diuretik, tableta za odvajanje vode),
- zidovudin za HIV okužbe,
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin za hiperholesterolemijo (zvišane vrednosti holesterola),
- sulfasalazin za vnetno bolezen črevesa ali revmatoidni artritis,
- zdravilo imenovano holestiramin (uporablja se za zniževanje zvišanega holesterola) ali aktivno oglje, saj ti dve zdravili lahko znižata količino zdravila Leflunomid ratiopharm, ki jo telo absorbira,

Če že jemljete nesteroidna **protivnetna** zdravila (NSAID) ali **kortikosteroide ali oboje**, lahko z njimi nadaljujete tudi po začetku uporabe zdravila Leflunomid ratiopharm.

Cepljenje

Če se morate cepiti, se o tem posvetujte z zdravnikom. Določenih cepiv se med uporabo zdravila Leflunomid ratiopharm in določen čas po koncu tega zdravljenja ne sme uporabljati.

Zdravilo Leflunomid ratiopharm skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

Zdravilo Leflunomid ratiopharm lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Med zdravljenjem z zdravilom Leflunomid ratiopharm ni priporočljivo pitje alkohola. Pitje alkohola med jemanjem zdravila Leflunomid ratiopharm lahko poveča možnost poškodbe jeter.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Leflunomid ratiopharm, če ste ali mislite, da ste **noseči**. Če ste noseči ali zanosite med jemanjem zdravila Leflunomid ratiopharm, je povečano tveganje, da se rodi otrok z resnimi prirojenimi okvarami. Ženske v rodni dobi ne smejo jemati zdravila Leflunomid ratiopharm, če ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske zaščite.

Povejte svojemu zdravniku, če nameravate po prenehanju zdravljenja z zdravilom Leflunomid ratiopharm zanositi, saj se morate, preden poskušate zanositi, prepričati, da v telesu ni več ostankov zdravila Leflunomid ratiopharm. Ti lahko ostanejo v telesu do 2 leti. To obdobje je mogoče skrajšati na nekaj tednov z jemanjem določenih zdravil, ki pospešijo odstranjevanje zdravila Leflunomid ratiopharm iz telesa.

V obeh primerih je treba s krvno preiskavo potrditi, da se je zdravilo Leflunomid ratiopharm dovolj odstranilo iz telesa, potem pa morate počakati vsaj še en mesec, preden zanosite.

Za dodatne informacije o laboratorijskem testiranju se obrnite na svojega zdravnika.

Če med jemanjem zdravila Leflunomid ratiopharm ali v dveh letih po koncu zdravljenja posumite, da ste zanosili, morate o tem **nemudoma** obvestiti svojega zdravnika in opraviti nosečnostni test. Če test potrdi, da ste noseči, vam bo zdravnik morda predlagal zdravljenje z določenimi zdravili, ki hitro in uspešno odstranijo zdravilo Leflunomid ratiopharm iz vašega telesa, ker to lahko zmanjša tveganje za otroka.

Ne jemljite zdravila Leflunomid ratiopharm, če **dojite**, saj leflunomid lahko prehaja v mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Leflunomid ratiopharm lahko povzroči omotičnost, kar lahko prizadene sposobnost za koncentracijo in reagiranje. Če čutite vplive zdravila, ne vozite oziroma ne upravljajte s stroji.

Zdravilo Leflunomid ratiopharm vsebuje laktozo

Če vam je vaš zdravnik povedal, da ne prenašate določenih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Leflunomid ratiopharm vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Leflunomid ratiopharm vsebuje sojin lecitin

Ne uporabljajte tega zdravila, če ste alergični na zemeljske oreščke ali sojo.

3. Kako jemati zdravilo Leflunomid ratiopharm

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Običajni začetni odmerek zdravila Leflunomid ratiopharm je ena 100-mg tableta enkrat na dan prve tri dni. Potem potrebuje večina bolnikov odmerek:

- za zdravljenje revmatoidnega artritisa: 10 ali 20 mg zdravila Leflunomid ratiopharm enkrat na dan, odvisno od resnosti obolenja.
- za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa: 20 mg zdravila Leflunomid ratiopharm enkrat na dan.

Tablete **vzemite** z veliko količino **vode**.

Do opaznega izboljšanja stanja lahko minejo približno 4 tedni ali še dlje. Nekateri bolniki lahko nadaljnje izboljšanje občutijo celo še po 4 do 6 mesecih zdravljenja. Običajno boste zdravilo Leflunomid ratiopharm jemali dolgo časa.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Leflunomid ratiopharm, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila Leflunomid ratiopharm, kot bi smeli, se posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč. Če je mogoče, vzemite tablete ali škatlico s seboj, da jih boste pokazali zdravniku.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Leflunomid ratiopharm

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, razen če ni že blizu čas za naslednjega. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila Leflunomid ratiopharm, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite svojega zdravnika in prenehajte jemati zdravilo Leflunomid ratiopharm:

- če občutite **slabost**, vrtoglavost ali omotičnost **ali težko dihate**, saj so to lahko znaki resne alergijske reakcije,
- če se vam razvijejo **kožni izpuščaji** ali **razjede v ustih**, je to lahko znak smrtno nevarnih reakcij (npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem), neželena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [sindrom DRESS]), glejte poglavje 2.

Nemudoma obvestite svojega zdravnika, če opazite:

- **bledico, utrujenost** ali **podplutbe**, ki so lahko znak krvnih bolezni, ki jih povzroči neravnovesje različnih krvnih celic, ki sestavljajo kri,
- **utrujenost, bolečine v trebuhu** ali **zlatenico** (porumenelost oči ali kože), ki so lahko znak resnih bolezni, kot je bolezen jeter, ki je lahko smrtna,
- simptome, kot so **vročina, vneto grlo** ali **kašelj**, ki nakazujejo **okužbo**, saj to zdravilo lahko poveča možnost nastanka hudih vnetij, ki so lahko usodna,
- **kašelj** ali **oteženo dihanje**, ki lahko nakazujeta težave s pljuči (intersticijska bolezen pljuč ali pljučna hipertenzija).
- nenavadno mravljinčenje, slabost ali bolečina v rokah in nogah. To kaže na težave z živci (periferna nevropatija).

Pogosti neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov)

- rahlo zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkopenija),
- blage alergijske reakcije,
- izguba apetita, hujšanje (ponavadi nepomembno),
- utrujenost (astenija),
- glavobol, omotica,
- nenormalne kožne zaznave, npr. mravljinčenje (parestezije),
- blago zvišanje krvnega tlaka,
- kolitis,
- driska,
- slabost, bruhanje,
- vnetje v ustih ali razjede v ustih,
- bolečine v trebuhu,
- zvišanje nekaterih vrednosti jetrnih testov,
- zvečano izpadanje las,
- ekcem, suha koža, izpuščaji, srbenje,
- tendonitis (bolečina, običajno v rokah in nogah, ki jo povzroči vnetje membrane, ki obdaja tetive),
- zvišanje določenih encimov v krvi (kreatin-fosfokinaza),
- težave z živci rok ali nog (periferna nevropatija).

Občasni neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) in zmanjšanje števila krvnih ploščic (trombocitopenija),
- zmanjšanje koncentracije kalija v krvi,
- tesnoba,
- motnje okusa,
- pojav koprivnice,
- pretrganje tetive,
- zvečanje koncentracije maščob v krvi (holesterola in trigliceridov),
- zmanjšanje koncentracije fosfata v krvi.

Redki neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 1.000 bolnikov)

- zvečanje števila krvnih celic imenovanih eozinofili (eozinofilija); blago zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkopenija); zmanjšanje števila vseh krvnih celic (pancitopenija),
- resno zvišanje krvnega tlaka,
- vnetje pljuč (intersticijska bolezen pljuč),
- zvišanje nekaterih vrednosti jetrnih testov, kar se lahko razvije v resne bolezni, npr. hepatitis in zlatenico,
- hude okužbe, imenovane sepsa, ki so lahko usodne,
- zvišanje določenih encimov v krvi (laktat-dehidrogenaza).

Zelo redki neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 10.000 bolnikov)

- izrazito zmanjšanje nekaterih belih krvnih celic (agranulocitoza),
- hude in potencialno hude alergijske reakcije,
- vnetje krvnih žil (vaskulitis, vključno s kožnim nekrotizirajočim vaskulitisom),
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis),
- resne poškodbe jeter, kot sta odpoved jeter ali nekroza, ki sta lahko usodni,
- hude, včasih življenje ogrožujoče reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem).

Z neznano pogostnostjo se lahko pojavijo neželeni učinki, kot je ledvična odpoved, zmanjšana koncentracija sečne kisline v krvi, pljučna hipertenzija, neplodnost pri moških (izgine po prenehanju uporabe tega zdravila), kožni lupus (značilen izpuščaj/eritem na predelih kože, ki so izpostavljeni svetlobi) luskavica (ki se pojavi na novo ali poslabšanje le te), sindrom DRESS in kožna razjeda (okrogla, odprta rana na koži, skozi katero je vidno pod njo ležeče tkivo).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Leflunomid ratiopharm

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Leflunomid ratiopharm

- Učinkovina je leflunomid.
Ena filmsko obložena tableta zdravila Leflunomid ratiopharm 20 mg filmsko obložene tablete vsebuje 20 mg leflunomida.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, nizko substituirana hidroksipropil celuloza, vinska kislina, natrijev lavrilsulfat in magnezijev stearat v jedru tablete ter lecitin (sojina zrna), poli(vinil alkohol), smukey, titanov dioksid (E171) in ksantan gumi v filmski oblogi.

Izgled zdravila Leflunomid ratiopharm in vsebina pakiranja

Leflunomid ratiopharm 20 mg filmsko obložene tablete so bele do skoraj bele barve in okrogle oblike s premerom približno 8 mm ter zarezo za prelom na eni strani. Tableto lahko razpolovimo na dve enaki polovici.

Tablete so pakirane v plastenkah.

Zdravilo Leflunomid ratiopharm 20 mg filmsko obložene tablete: na voljo so pakiranja s 30 ali 100 filmsko obloženimi tabletami na platenko.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Nemčija

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske Agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.