

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Leflunomide ratiopharm 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg лефлуномид (leflunomide)

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 76 mg лактоза и 0,06 mg соев лецитин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бяла до почти бяла, кръгла филмирана таблетка с диаметър около 6 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лефлуномид е показан за лечение на възрастни пациенти с:

- активен ревматоиден артрит като “болест-модифициращо антиревматично лекарство средство” (БМАЛС).

Скорошно или едновременно лечение с хепатотоксични или хематотоксични БМАЛС (напр. метотрексат) може да доведе до увеличен риск от сериозни нежелани реакции; следователно, преди започване на лечението с лефлуномид, трябва да бъде внимателно преценено съотношението полза/риск.

Нещо повече, преминаването от лефлуномид на друго БМАЛС без спазване на почистващата процедура (вж. точка 4.4), може да увеличи риска от сериозни нежелани реакции дори дълго време след това.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и се наблюдава от специалисти с опит в лечението на ревматоиден артрит.

Едновременно и на еднакви интервали трябва да се определят аланин аминотрансферазата (АЛАТ) (или серумната глутамат-пируват трансфераза - СГПТ) и пълната кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и на тромбоцитите:

- преди започване на лечението с лефлуномид,
- веднъж на две седмици през първите 6 месеца от лечението и
- веднъж на всеки 8 седмици след това (вж. точка 4.4).

Дозировка

- При ревматоиден артрит: терапията с лефлуномид обикновено започва с натоварваща доза от 100 mg един път дневно в продължение на 3 дни. Пропускането на натоварващата доза може да намали риска от нежелани събития (вж. точка 5.1).

Препоръчителната поддържаща доза е 10 mg до 20 mg лефлуномид един път дневно, в зависимост от тежестта (активността) на заболяването.

Терапевтичният ефект обикновено настъпва след 4 до 6 седмици и може да допълнително да се подобри за период от 4 до 6 месеца.

Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с лека бъбречна недостатъчност.

Не се изисква промяна на дозата при пациенти над 65 годишна възраст.

Педиатрични пациенти

Leflunomide ratiopharm не се препоръчва за употреба при пациенти под 18 години, тъй като ефективността и безопасността при ювенилен ревматоиден артрит (ЮРА) не са установени (вж. точки 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Таблетките Leflunomide ratiopharm 10 mg трябва да се поглъщат цели с достатъчно количество течност.

Степента на абсорбция на лефлуномид не се повлиява, ако се приема с храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество (особено предшествуващ синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе) фъстъци или соя, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с увредена чернодробна функция
- Пациенти с тежки имунодефицитни състояния, напр. СПИН
- Пациенти със значително увредена функция на костния мозък или тежка анемия, левкопения, неутропения или тромбоцитопения, поради причини, различни от ревматоидния артрит
- Пациенти със сериозни инфекции (вж. точка 4.4)
- Пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност, защото липсва достатъчно клиничен опит при тази група пациенти
- Пациенти с тежка хипопротеинемия, напр. при нефротичен синдром
- Бременни жени или жени с детероден потенциал, които не използват надеждна контрацепция по време на лечението с лефлуномид и след това, докато плазмените нива на активния метаболит са над 0,02 mg/l (вж. точка 4.6). Преди започване на лечението с лефлуномид трябва да се изключи бременност.
- Кърмачки (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едновременното приложение на хепатотоксични или хематотоксични БМАЛС (напр. метотрексат) не се препоръчва.

Активният метаболит на лефлуномид, A771726, има дълъг полуживот, обикновено от 1 до 4 седмици. Могат да възникнат сериозни нежелани реакции (напр. хепатотоксичност, хематотоксичност или алергични реакции, вж. по-долу), дори ако лечението с лефлуномид е

било спряно. Следователно, когато възникне подобна токсичност или ако по ради някаква друга причина А771726 трябва да бъде отстранен бързо от организма, трябва да се спазва очистващата процедура. Процедурата може да се повтори, ако е клинично необходимо.

За очистващата процедура и други препоръчителни мерки в случай на желана или непредвидена бременност, вижте точка 4.6.

Чернодробни реакции

Редки случаи на тежко чернодробно увреждане, включително с фатален изход са били съобщавани по време на лечението с лефлуномид. Повечето от случаите са възникнали през първите 6 месеца на лечението. Често е налице съпътстваща терапия с други хепатотоксични лекарствени продукти. Важно е да се следват точно препоръките за проследяване.

АЛАТ (СГПТ) трябва да се определи преди започване на лечението с лефлуномид и да се изследва със същата честота като пълната кръвна картина (на всеки две седмици) през първите шест месеца от лечението, а след това веднъж на всеки 8 седмици.

При увеличение на АЛАТ (СГПТ) от 2 до 3 пъти над горната граница на нормата, може да се обсъди намаляване на дозата от 20 mg на 10 mg като трябва да бъде проведено ежеседмично наблюдение. Ако увеличението на АЛАТ (СГПТ) е 2 пъти над нормата и персистира или увеличението е повече от 3 пъти над нормата, приемането на лефлуномид трябва се преустанови и да се премине към очистващата процедура. Препоръчва се продължаване на мониторирането на чернодробните ензими след преустановяване на лечението с лефлуномид до нормализиране на ензимните нива.

Поради възможността за допълнителни хепатотоксични ефекти, се препоръчва употребата на алкохол да се избягва по време на лечението с лефлуномид.

Тъй като активният метаболит на лефлуномид, А771726, се свързва в голяма степен с протеините и се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна секреция, плазмените нива на А771726 се очаква да бъдат повишени при пациенти с хипопротеинемия. Leflunomide ratiopharm е противопоказан при пациенти с тежка хипопротеинемия или увредена функция на черния дроб (вж. точка 4.3).

Хематологични реакции

Едновременно с определянето на АЛАТ трябва да се направи пълна кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и на тромбоцитите, преди започване на лечението с лефлуномид, както и веднъж на всеки 2 седмици през първите 6 месеца от лечението и на всеки 8 седмици след това.

При пациенти с предшестваща анемия, левкопения и/или тромбоцитопения, а така също и при пациенти с увредена функция на костния мозък, или при такива с риск от подтискане на костния мозък, рискът от хематологични нарушения е увеличен. Ако възникнат такива ефекти, трябва да се вземе предвид очистване (вж. по-долу) за намаляване на плазмените нива на А771726.

В случай на тежки хематологични реакции, включително панцитопения, Leflunomide ratiopharm и всяка съпътстваща миелосупресивна терапия трябва да се спре и да се започне очистваща процедура за лефлуномид.

Комбинация с други лечения

Употребата на лефлуномид с антималярийни препарати, използвани при ревматични заболявания (напр. хлорохин и хидрохлорохин), интрамускулно или перорално злато, D-пенициламин, азатиоприн и други имunosупресивни средства, включително инхибитори на

тумор-некротизиращ фактор-алфа, до момента не е достатъчно изследвана в рандомизирани изпитвания (с изключение на метотрексат, вж. точка 4.5). Рискът, свързан с комбинирано лечение, особено при продължително лечение, не е известен. Тъй като такова лечение може да доведе до адитивна или дори до синергична токсичност (напр. хепато-или хематотоксичност), комбинацията с друго БМАЛС (напр. метотрексат) не е препоръчителна.

Препоръчва се внимание, когато лефлуномид се прилага едновременно с други лекарства, различни от НСПВС, които се метаболизират от CYP2C9, като фенитоин, варфарин, фенпрокумон и толбутамид.

Преминаване към друго лечение

Тъй като лефлуномид се задържа дълго в организма, преминаването към друго БМАЛС (напр. метотрексат) без извършване на почистващата процедура (вж. по-долу) може да засили възможността от допълнителни рискове, дори дълго време след това (кинетично взаимодействие, органна токсичност).

По същия начин, скорошно лечение с хепатотоксични или хематотоксични лекарствени продукти (напр. метотрексат) може да доведе до увеличаване на нежеланите реакции; следователно, преди започване на лечението с лефлуномид, трябва да бъде внимателно преценено съотношението полза/риск и се препоръчва стриктно проследяване в началната фаза след преминаването към лефлуномид.

Кожни реакции

В случай на улцерозен стоматит, приложението на лефлуномид трябва да се преустанови.

Много редки случаи на синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза са съобщавани при пациенти, лекувани с лефлуномид. Когато се наблюдават кожни и/или мукозни промени, които пораждаат съмнение за такива тежки реакции, приложението на Leflunomide ratiopharm и всяка друга възможно свързана терапия трябва да се преустановят, и да се започне незабавно почистващата процедура от лефлуномид. В такива случаи е необходимо пълно почистване. В такива случаи повторното приемане на лефлуномид е противопоказано (вж. точка 4.3).

Има съобщения за пустулозен псориазис и влошаване на псориазис след употреба на лефлуномид. Може да се обмисли преустановяване на лечението, като се вземат предвид заболяването на пациента и анамнезата.

Инфекции

Известно е, че лекарствените продукти с имunosупресивни свойства - като лефлуномид - могат да направят пациентите по-чувствителни към инфекции, включително опортюнистични инфекции. Инфекциите могат да бъдат по-тежки по естество и следователно да изискват ранно и енергично лечение. В случай, че възникне тежка неконтролируема инфекция, може да е необходимо да се прекъсне лечението с лефлуномид и да се започне почистваща процедура, както е описано по-долу.

Съобщавани са редки случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML) при пациенти, приемащи лефлуномид заедно с други имunosупресори.

Трябва да се има предвид рискът от туберкулоза. При пациенти с други рискови фактори за туберкулоза, трябва да се обмисли извършването на туберкулинов тест.

Респираторни реакции

Съобщава се за интерстициална белодробна болест по време на лечение с лефлуномид (вж. точка 4.8). Рискът от появата ѝ е повишен при пациенти с анамнеза за интерстициална белодробна болест. Интерстициалната белодробна болест е потенциално фатално нарушение, което може да възникне остро по време на терапията. Пулмоналните симптоми, като кашлица и задух, могат да бъдат причина за преустановяване на лечението и подходящо последващо изследване.

Периферна невропатия

При пациенти, получаващи лефлуномид са съобщени случаи на периферна невропатия. Повечето пациенти са се подобрили след прекратяване на лефлуномид. Наблюдава се обаче широка вариабилност по отношение на крайния изход, т.е. при някои пациенти невропатията е отзвучала, а някои пациенти са имали персистиращи симптоми. Възраст над 60 години, съпътстващи невротоксични лекарства и диабет могат да повишат риска от периферна невропатия. Ако пациент, който приема лефлуномид развие периферна невропатия, трябва да се обсъди прекратяване на лечението с лефлуномид и провеждане на процедура за елиминиране на лекарствения продукт (вж. точка 4.4).

Кръвно налягане

Кръвното налягане трябва да се измери преди началото на лечението с лефлуномид и периодично след това.

Възпроизводство (препоръки към мъжете)

Пациентите мъже трябва да бъдат наясно за възможна медирана от мъжа фетална токсичност. Трябва да бъде осигурена също подходяща контрацепция по време на лечението с лефлуномид.

Няма точни данни за риска от медираната от мъжа фетална токсичност. Проучвания при Изследвания на животни за оценка на този специфичен риск обаче, не са провеждани. За намаляване на всеки възможен риск, мъжете, желаещи да станат бащи, трябва да вземат предвид преустановяване на употребата на лефлуномид и да приемат колестирамин 8 g 3 пъти дневно за 11 дни или 50 g активен въглен на прах 4 пъти дневно за 11 дни.

И в двата случая плазмената концентрация на A771726 тогава трябва да се измери за пръв път. След това плазмената концентрация на A771726 трябва да се определи отново след интервал от поне 14 дни. Ако двете плазмени концентрации са под 0,02 mg/l и след период на изчакване най-малко 3 месеца, рискът от фетална токсичност е много нисък.

Очистваща процедура

Колестирамин в доза 8 g се прилага 3 пъти дневно. Алтернативно, 50 g активен въглен на прах може да се приложи 4 пъти дневно. Продължителността на цялостното почистване обикновено е 11 дни. Продължителността може да се промени в зависимост от клиничните или лабораторни показатели.

Лактоза

Leflunomide ratiopharm съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Увеличаване на броя на нежеланите реакции може да се наблюдава при скорошна или едновременно употреба на хепатотоксични или хематотоксични лекарства или когато лечението с лефлуномид се последва от приемането на такива лекарства без период на очистване (вж. също упътването относно комбинация с други лечения, точка 4.4). По тази причина се препоръчва внимателно проследяване на чернодробните ензими и хематологичните показатели в началната фаза при смяна на терапията.

При малко (n=30) проучване с едновременно приложение на лефлуномид (10 до 20 mg дневно) с метотрексат (10 до 25 mg седмично), е наблюдавано 2- до 3-кратно увеличение на чернодробните ензими при 5 от 30 пациенти. Всички увеличения са отзвучали, 2 с продължаване на на двете лекарства и 3 след преустановяване на приема на лефлуномид. Увеличение по-голямо от 3-пъти е наблюдавано при други 5 пациенти. Всички те също са отзвучали, 2 с продължаване на приема и на двете лекарства и 3 след преустановяване на приема на лефлуномид.

При пациенти с ревматоиден артрит не е установено фармакокинетично взаимодействие между лефлуномид (10 до 20 mg дневно) и метотрексат (10 до 25 mg седмично).

Препоръчва се пациентите, приемащи лефлуномид, да не се лекуват с колестирамин или активен въглен на прах, тъй като това води до бързо и значително намаляване на плазмената концентрация на A771726 (активният метаболит на лефлуномид; вж. също точка 5). Счита се, че механизмът се дължи на прекъсване на ентерохепаталния цикъл и/или на стомашно-чревна диализа на A771726.

Ако пациентът вече приема нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и/или кортикостероиди, те може да се продължат след започване на лефлуномид.

Ензимите, включени в метаболизма на лефлуномид, и неговите метаболити не са напълно известни. Проучванията *in vivo* за взаимодействие с циметидин (неспецифичен инхибитор на цитохром P450) показват липса на значимо взаимодействие. След едновременно приложение на еднократна доза лефлуномид при пациенти, приемащи многократни дози рифампицин (неспецифичен цитохром P-450 индуктор), максималните нива на A771726 се увеличават приблизително с 40%, докато AUC не се променя значително. Механизмът на този ефект е неясен.

Изследванията *in vitro* показват, че A771726 инхибира активността на цитохром P450C9 (CYP2C9). При клинични проучвания не са наблюдавани проблеми с безопасността, при едновременното приложение на лефлуномид и НСПВС, метаболизиращи се от CYP2C9. Препоръчва се внимание, когато лефлуномид се прилага заедно с други лекарства, освен НСПВС, метаболизиращи се от CYP2C9, като фенитоин, варфарин, фенпрокумон и толбутамид.

При проучване, в което лефлуномид е прилаган едновременно с трифазни перорални контрацептиви, съдържащи 30 µg етинилестрадиол, на здрави жени доброволки, не е наблюдавано намаляване на контрацептивната активност на противозачатъчното средство, а фармакокинетиката на A771726 е в предвижданите граници.

Ваксинации

Няма клинични данни за ефикасността и безопасността на ваксинациите по време на лечение с лефлуномид.

Ваксинирането с живи атеноирирани ваксини обаче, не се препоръчва. Дългия полуживот на лефлуномид трябва да се има предвид, когато се планува приложение на жива атеноирирана ваксина след спирането на Leflunomide ratiopharm.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Активният метаболит на лефлуномид, A771726 може да причини тежки малформации на новороденото, ако се прилага по време на бременност. Leflunomide ratiopharm е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 2 години след лечението (вж. “Период на изчакване” по-долу) или до 11 дни след лечението (вж. скъсения “Период на очистване” по-долу).

Пациентката трябва да бъде уведомена, че ако има някакво забавяне на мензиса или някаква друга причина да подозира бременност, тя трябва веднага да предупреди лекаря за извършването на тестове за бременност, и ако са положителни, лекарят и пациентката трябва да обсъдят риска за бременността. Възможно е чрез бързо намаляване на нивото на активния метаболит в кръвта, чрез започване на процедурата за елиминиране на лекарството, описана по-долу, още при първото забавяне на мензиса да се намали риска за плода от лефлуномид.

При малко проспективно проучване при жени (n=64), забременели непланирано, докато са приемали лефлуномид за не повече от три седмици след зачеването и с последваща процедура за елиминиране на лекарството, не са наблюдавани значими разлики (p=0,13) в общата честота на значими структурни дефекти (5,4%) в сравнение с която и да е от сравнителните групи (4,2 % в групата със заболяване [n=108] и 4,2% при здрави бременни жени [n=78]).

При жени, които приемат лефлуномид и искат да забременеят, се препоръчва една от следните процедури, за да е сигурно, че плодът не е изложен на токсични концентрации на A771726 (таргетна концентрация под 0,02 mg/l):

Период на изчакване

Може да се очаква, плазмените нива на A771726 да бъдат над 0,02 mg/l за продължителен период. Може да се очаква концентрацията да спадне под 0,02 mg/l около 2 години след спиране на лечението с лефлуномид.

След 2-годишен период на изчакване, плазмената концентрация на A771726 се измерва за първи път. След това плазмената концентрация на A771726 трябва да се определи отново след интервал от поне 14 дни. Ако двете плазмените концентрации са под 0,02 mg/l, не се очаква тератогенен риск.

За допълнителна информация относно изследването, моля, свържете се с Притежателя на разрешението за употреба или с локалния му представител (вж. точка 7).

Очистваща процедура

След спиране на лечението с лефлуномид:

- колестирамин 8 g се прилага 3 пъти дневно за период от 11 дни
- или 50 g активен въглен на прах се прилага 4 пъти дневно за период от 11 дни.

И при двете процедури обаче, се изисква проверка с 2 отделни теста през интервал от поне 14 дни и период на изчакване от месец и половина между първата поява на плазмена концентрация под 0,02 mg/l и оплождането.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани, че се налага период на изчакване от 2 години след спиране на лечението, преди те да може да забременеят. Ако периодът на изчакване от приблизително 2 години с използване на надеждна контрацепция се счита за неприложим, може да се препоръча профилактично назначаване на очистваща процедура.

И колестирамин, и активен въглен на прах, могат да повлияят абсорбцията на естрогени и прогестагени, така че надеждна контрацепция с перорални контрацептиви да не може да бъде осигурена по време на почистващата процедура с колестирамин или активен въглен на прах. Препоръчва се използване на алтернативни контрацептивни методи.

Кърмене

Проучванията при животни показват, че лефлуномид или неговите метаболити преминават в млякото. Затова, кърмещите жени не трябва да приемат лефлуномид.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В случаи на нежелани реакции като замаяност, способността на пациентите да се концентрират и да реагират правилно може да бъде нарушена. В такива случаи пациентите трябва да се въздържат от шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при лефлуномид са: леко повишаване на кръвното налягане, левкопения, парестезия, главоболие, замаяност, диария, гадене, повръщане, нарушения на устната лигавица (напр. афтозен стоматит, язви в устата), коремна болка, засилен косопад, екзема, обрив (включително макулопапулозен обрив), сърбеж, суха кожа, теносиновит, повишаване на СРК, анорексия, загуба на тегло (обикновено незначима), астения, леки алергични реакции и повишаване на чернодробните показатели (трансаминази (особено АЛАТ), по-рядко гама-GT, алкална фосфатаза, билирубин)).

Класификация на очакваните честоти:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации

Редки: тежки инфекции, включително сепсис, който може да бъде фатален

Както други средства с имunosупресивен потенциал, лефлуномид може да увеличи податливостта към инфекции, включително опортюнистични инфекции (вж. също точка 4.4). Следователно общата честота на инфекциите може да се увеличи (особено на ринит, бронхит и пневмония).

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Рискът от злокачествени заболявания, особено лимфопролиферативни нарушения, е увеличен при употребата на някои имunosупресори.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: левкопения (левкоцити $> 2\text{ g/l}$)

Нечести: анемия, лека тромбоцитопения (тромбоцити $< 100\text{ g/l}$)

Редки: панцитопения (вероятно дължаща се на антипролиферативен механизъм), левкопения (левкоцити $< 2\text{ g/l}$), еозинофилия

Много редки: агранулоцитоза

Скорошна, едновременна или последваща употреба на потенциално миелотоксични средства може да бъде свързана с по-висок риск от хематологични реакции.

Нарушения на имунната система

Чести: леки алергични реакции
Много редки: тежки анафилактични/анафилактоидни реакции, васкулит, включително кожен некротизиращ васкулит

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: повишаване на СРК
Нечести: хипокалиемия, хиперлипидемия, хипофосфатемия
Редки: повишаване на LDH
С неизвестна честота: хипоурикемия

Психични нарушения

Нечести: тревожност

Нарушения на нервната система

Чести: парестезия, главоболие, замайване, периферна невропатия

Сърдечни нарушения

Чести: леко повишаване на кръвното налягане
Редки: значително повишаване на кръвното налягане

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: интерстициална белодробна болест (включително интерстициален пневмонит), която може да бъде фатална

Стомашно-чревни нарушения

Чести: диария, гадене, повръщане, увреждане на устната лигавица (напр. афтозен стоматит, язви в устата), коремна болка
Нечести: нарушения във вкуса
Много редки: панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Чести: повишаване на чернодробните показатели (трансаминази [особено АЛАТ], по-рядко гама-GT, алкална фосфатаза, билирубин)
Редки: хепатит, жълтеница/холестаза
Много редки: тежко чернодробно увреждане като чернодробна недостатъчност и остра чернодробна некроза, които могат да бъдат фатални

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: засилен косопад, екзема, обрив (включително макулопапулозен обрив), сърбеж, суха кожа
Нечести: уртикария
Много редки: токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
С неизвестна честота: кожен лупус еритематодес, пустулозен псориазис или влошаване на псориазис

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: теносиновит
Нечести: руптура на сухожилие

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота: бъбречна недостатъчност

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: гранично (обратимо) понижаване на количеството на сперматозоидите, общия брой сперматозоиди и подвижността им

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: анорексия, загуба на тегло (обикновено незначима), астения

4.9 Предозиране

Симптоми

Има съобщения за случаи на хронично предозиране при пациенти, приемащи Leflunomide ratiopharm в дневни дози до пет пъти по-големи от препоръчителната дневна доза, и случаи на остро предозиране при възрастни и деца. Няма съобщения за нежелани събития при по-голямата част от случаите на предозиране. Нежеланите събития, съвместими с профила на безопасност на лефлуномид са: коремна болка, гадене, диария, повишени чернодробни ензими, анемия, левкопения, сърбеж и обрив.

Овластяване

В случай на предозиране или токсичност, се препоръчва приемането на колестирамин или активен въглен, за ускоряване на елиминирането. Колестирамин, приложен перорално в доза от 8 g три пъти дневно за 24 часа на трима здрави доброволци е намалил плазмените нива на A771726 с около 40% за 24 часа и с 49% до 65% за 48 часа.

Доказано е, че приложението на активен въглен (прах, приготвен като суспензия) през устата или чрез назогастрална сонда (50 g на всеки 6 часа за 24 часа), намалява плазмените концентрации на активния метаболит A771726 с 37% за 24 часа и с 48% за 48 часа. Тези почистващи процедури може да се повторят при клинична необходимост.

Проучвания при хемодиализа и CAPD (хронична амбулаторна перитонеална диализа) показват, че A771726, основният метаболит на лефлуномид не може да се диализира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни имуносупресори, АТС код: L04AA13

Фармакология при хора

Лефлуномид е болест-модифициращо антиревматично лекарство с антипролиферативни свойства.

Фармакология при животни

Лефлуномид е ефективен при модели на артрит и други автоимунни заболявания при животни, а така също и при трансплантация, главно ако се приложи във фазата на сенсibiliзиране. Той има имуномодулиращи/имуносупресивни свойства, действа като антипролиферативно средство и проявява противовъзпалителни свойства. При животински модели на автоимунни заболявания лефлуномид показва най-добър протективен ефект при приложението в ранната фаза на развитие на заболяването.

In vivo той бързо и почти напълно се метаболизира до A771726, който е активен *in vitro* и се предполага, че е отговорен за терапевтичния ефект.

Механизъм на действие

A771726, активният метаболит на лефлуномид, подтиска ензима дихидрооротат дехидрогеназа (DHODH) при хора и проявява антипролиферативно действие.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

Ефикасността на Leflunomide ratiopharm при лечение на ревматоиден артрит е доказана при 4 контролирани проучвания (1 във фаза II и 3 във фаза III). При фаза II изпитването, проучване YU203, 402 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на плацебо (n=102), лефлуномид 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) или 25 mg/дневно (n=104). Лечението е продължило 6 месеца.

Всички пациенти във фаза III изпитванията са приемали начална доза от 100 mg за три дни.

При проучването MN301, 358 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на лефлуномид 20 mg дневно (n=133), сулфасалазин 2 g дневно (n=133) или плацебо (n=92).

Лечението е продължило 6 месеца.

Проучването MN303 е факултативно сляпо 6-месечно продължение на проучване MN301, без плацебо група, при което се сравнява ефектът от 12-месечно приемане на лефлуномид и сулфасалазин.

При проучването MN302, 999 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на лефлуномид 20 mg/дневно (n=501) или метотрексат 7,5 mg/седмично до 15 mg/седмично (n=498). Добавянето на фолиева киселина е било по избор и е прилагано само при 10% от пациентите. Лечението е продължило 12 месеца.

При проучването US301, 482 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на лефлуномид 20 mg/дневно (n=182), метотрексат 7,5 mg/седмично до 15 mg/седмично (n=182), или плацебо (n=118). Всички пациенти са получавали по 1 mg фолиева киселина два пъти дневно. Лечението е продължило 12 месеца.

Лефлуномид в дневна доза най-малко 10 mg (10 до 25 mg в проучване YU203, 20 mg в MN301 и US301) е показал статистически значимо по-добър ефект от плацебо при намаляване на признаците и симптомите на ревматоидния артрит при всички 3 плацебо-контролирани проучвания. Степента на отговор на лечението по класификацията на ACR (Американски колеж по ревматология), в проучването YU203 е 27,7% при плацебо, 31,9% при 5 mg, 50,5% при 10 mg и 54,5% при 25 mg/дневно. При фаза III изследванията степента на отговор по ACR за лефлуномид 20 mg/дневно, спрямо плацебо е 54,6%, спрямо 28,6% (проучване MN302) и 49,4%, спрямо 26,3% (проучване US301). След 12 месеца активно лечение степента на отговор по ACR при пациентите на лефлуномид е 52,3% (проучвания MN301/303), 50,5% (проучване MN302) и 49,4% (проучване US301), в сравнение с 53,8% при пациентите на сулфасалазин (проучвания MN301/303), и метотрексат - 64,8% (проучване MN302) и 43,9% (проучване US301). При проучване MN302 лефлуномид е значително по-слабо ефективен от метотрексат. Обаче при проучване US301 не са установени значими разлики между лефлуномид и метотрексат в първичните параметри за ефикасност. Не е наблюдавана разлика между лефлуномид и сулфасалазин (проучване MN301). Ефектът от лечението с лефлуномид се е проявил след 1 месец, стабилизирал се е след 3 до 6 месеца и е продължил по време на целия курс на лечение.

Рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно групово, нонинфериорно проучване сравнява относителна ефикасност на две различни дневни поддържащи дози лефлуномид от 10 mg и 20 mg. От резултатите може да се заключи, че резултатите за ефикасността на поддържащата доза от 20 mg са по-благоприятни, но от друга страна, резултатите за безопасност са в полза на поддържащата доза от 10 mg.

Педиатрична популация

Лефлуномид е изследван в отделно многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно-контролирано проучване при 94 пациенти (47 в група) с полиартикуларен тип ювенилен

ревматоиден артрит. Пациентите са на възраст 3-17 години, с активен полиартикуларен тип ЮРА, независимо от началото на заболяването и не са лекувани досега с метотрексат или лефлуномид. В това изпитване, натоварващата доза и поддържащата доза на лефлуномид са определени в три категории, в зависимост от теглото: < 20 kg, 20-40 kg и > 40 kg. След 16 седмици на лечение, разликата в степента на отговор е статистически значима в полза на метотрексат при ЮРА. Определение за подобрене (ОП) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). При респондерите, този отговор е поддържан в продължение на 48 седмици (вж. точка 4.2).

Характерът на нежеланите събития на лефлуномид и метотрексат изглежда сходен, но дозата, използвана при пациенти с по-ниско тегло води до относително ниска експозиция (вж. точка 5.2). Тези данни не позволяват ефективна и безопасна препоръка за дозировка.

Постмаркетингови проучвания

Рандомизирано проучване оценява клинично ефикасната степен на отговор при нелекувани с БМАЛС пациенти ($n = 121$) с ранен РА, които са получавали 20 mg или 100 mg лефлуномид в две паралелни групи, по време на началния тридневен двойносляп период. Началният период е последван от тримесечен открит поддържащ период, по време на който и двете групи са получавали лефлуномид в доза 20 mg дневно. Не е наблюдавано нарастване на общата полза в изследваната популация при приложението на натоварваща схема на прилагане. Данните за безопасност, получени от двете групи на лечение, са в съответствие с известния профил на безопасност на лефлуномид, като честотата на стомашно-чревни нежелани събития и на повишени чернодробни ензими е по-висока при пациентите, получаващи натоварваща доза от 100 mg лефлуномид.

5.2 Фармакокинетични свойства

Лефлуномид бързо се метаболизира до активния си метаболит, А771726 чрез “first pass” метаболизъм (чрез отваряне на пръстена) в чревната стена и черния дроб. При проучване с радиоактивно белязан ^{14}C -лефлуномид при трима здрави доброволци не е открит непроменен лефлуномид в плазмата, урината или фекалиите. При други проучвания рядко се откриват количества непроменен лефлуномид в плазмата, в плазмени нива от порядъка на ng/ml. Единственият радиоактивно белязан метаболит в плазмата е бил А771726. Този метаболит е отговорен и за ефектите на Leflunomide ratiopharm *in vivo*.

Абсорбция

Данни за екскрецията от проучване с ^{14}C показват, че най-малко 82 до 95% от дозата се абсорбира. Времето за достигане на пикова плазмена концентрация на А771726 е много различно: пикови плазмени нива може да се достигнат между 1 и 24 часа след еднократно прилагане. Лефлуномид може да се прилага едновременно с храна, тъй като степента на абсорбция е сравнима на гладно и след хранене. Поради много дългия полуживот на А771726 (около 2 седмици), при клиничните проучвания е използвана натоварваща доза от 100 mg за 3 дни за по-бързо достигане на стационарни нива на А771726. Изчислено е, че без натоварваща доза, за достигане на стационарни плазмени концентрации ще са необходими почти два месеца приложение. При проучвания с многократно прилагане, при пациенти с ревматоиден артрит, фармакокинетичните параметри на А771726 са линейни за дозовия диапазон от 5 до 25 mg. При тези проучвания клиничният ефект е пряко свързан с плазмената концентрация на А771726 и с дневната доза лефлуномид. При доза от 20 mg/дневно средната плазмена концентрация на А771726 в стационарно състояние е приблизително 35 $\mu\text{g/ml}$. При стационарно състояние плазмените нива са около 33-35 пъти по-високи, сравнени с тези при единичната доза.

Разпределение

В човешката плазма А771726 се свързва екстензивно с протеините (албумините). Несвързаната част е около 0,62%. Свързването на А771726 с плазменния албумин е линейно в рамките на терапевтичните плазмени концентрации. То изглежда леко намалено и по-вариабилно в плазмата на пациенти с ревматоиден артрит или хронична бъбречна недостатъчност.

Екстензивното свързване на А771726 с протеините може да доведе до изместване на други екстензивно свързани лекарства. Проучванията *in vitro* за взаимодействията за свързване с плазмените протеини с варфарин в клинично значими концентрации обаче не показват взаимодействия. Подобни проучвания с ибупрофен и диклофенак също не показват изместване на А771726 от мястото му на свързване, докато несвързаната фракция на А771726 се увеличава 2 до 3 пъти при наличие на толбутамид. А771726 измества ибупрофен, диклофенак и толбутамид, но несвързаната фракция на тези лекарства се увеличава само с 10 до 50%. Няма данни за клинично значение на тези ефекти. В съответствие със свързването си с плазмените протеини във висока степен, А771726 има нисък привиден обем на разпределение (около 11 литра). Не е установено преференциално поемане от еритроцитите.

Биотрансформация

Лефлуномид се метаболизира до един основен (А771726) и много второстепенни метаболити, включително ТFМА (4-трифлуорометиланилин). Метаболитната биотрансформация на лефлуномид до А771726 и последващият метаболизъм на А771726 не се контролира от единствен ензим и се извършва както в микрозомалната, така и в цитозолната клетъчни фракции. Проучванията за взаимодействията с циметидин (неспецифичен инхибитор на цитохром Р450) и рифампицин (неспецифичен цитохром Р450 индуктор) показват, че *in vivo* СУР ензимите участват в метаболизма на лефлуномид само в малка степен.

Елиминиране

Елиминирането на А771726 е бавно и се характеризира с привиден клирънс от порядъка на 31 ml/h. Елиминационният полуживот при пациенти е от порядъка на 2 седмици. След приложение на белязана с изотоп доза лефлуномид радиоактивността се отделя еднакво във фекалиите, вероятно чрез елиминиране с жлъчката, и в урината. А771726 е все още откриваем в урината и фекалиите до 36 дни след еднократно прилагане. Основните метаболити в урината са глюкурониди на лефлуномид (главно в пробите от 0 до 24 часа) и оксанилово производно на А771726. Във фекалиите се открива главно А771726.

Установено е, че при хора приложението на перорална суспензия активен въглен на прах или колестирамин води до бързо и значимо ускоряване на елиминирането на А771726 и намаляване на плазмените концентрации (вж. точка 4.9). Това се дължи на стомашно-чревен механизъм на отделяне и/или на прекъсване на ентеро-хепаталния цикъл.

Бъбречно увреждане

Лефлуномид е приложен в единична перорална доза от 100 mg при 3 пациенти на хемодиализа и 3 пациенти на продължителна перитонеална диализа (CAPD). Фармакокинетиката на А771726 при пациентите на CAPD изглежда сходна с тази при здрави доброволци. По-бързо елиминиране на А771726 е наблюдавано при пациентите на хемодиализа, което не се дължи на екстракция на лекарството в диализата.

Чернодробно увреждане

Няма данни за лечение на пациенти с чернодробно увреждане. Активният метаболит А771726 е свързан в голяма степен с протеините и се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна секреция. Тези процеси може да бъдат повлияни от чернодробна дисфункция.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на А771726 след перорално приложение на лефлуномид е изследвана при 73 педиатрични пациенти с полиартикуларен тип ювенилен ревматоиден артрит (ЮРА) на възраст от 3 до 17 години. Резултатите от популяционен фармакокинетичен анализ на тези проучвания показват, че педиатричните пациенти с телесно тегло ≤ 40 kg имат намалена

системна експозиция (измерена чрез C_{ss}) на A771726 в сравнение с възрастните пациенти с ревматоиден артрит (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Фармакокинетичните данни при лица в старческа възраст (> 65 години) са ограничени, но съответстват на фармакокинетиката при по-младите възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лефлуномид, приложен перорално и интраперитонеално е изследван в проучвания за остра токсичност при мишки и плъхове. Проучвания при многократно перорално приложение на лефлуномид при мишки за период от 3 месеца, плъхове и кучета до 6 месеца и маймуни до 1 месец показват, че главните таргетни органи за токсично увреждане са костния мозък, кръвта, гастроинтестиналният тракт, кожата, далака, тимуса и лимфните възли.

Главните ефекти са анемия, левкопения, намален брой на тромбоцитите и панмиелопатия и отразяват основния механизъм на действие на веществото (подтискане на синтеза на ДНК). При плъхове и кучета са намерени телца на Heinz и/или Howell-Jolly. Другите ефекти, установени върху сърцето, черния дроб, корнеята и респираторния тракт, могат да се обяснят с инфекции вследствие на имunosупресията. Токсичност при животните е установена при дози, еквивалентни на терапевтичните дози при хора.

Лефлуномид не е мутагенен. Второстепенният метаболит TFMA (4-трифлуорометиланилин) обаче предизвиква кластогенност и точкови мутации *in vitro*, като липсват достатъчно данни, дали той може да предизвика този ефект *in vivo*.

При проучване за карциногенност при плъхове, лефлуномид не е показал карциногенен потенциал. При изследване за карциногенност при мишки е наблюдавана по-висока честота на злокачествен лимфом при мъжките в групата на най-висока доза, най-вероятно дължащ се на имunosупресивния ефект на лефлуномид. При женски мишки е наблюдавано дозозависимо увеличение на честотата на бронхиоло-алвеоларни аденоми и карциноми на белия дроб. Значението на тези находки при мишки за клиничната употреба на лефлуномид не е установено.

Лефлуномид няма антигенни свойства при животински модели.

Лефлуномид е ембриотоксичен и тератогенен при плъхове и зайци в рамките на терапевтичните дози при хора и причинява нежелани реакции върху мъжките репродуктивни органи при проучванията за токсичност с многократно прилагане. Фертилитетът не е намален.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетно ядро:

лактоза монохидрат
хидроксипропилцелулоза, частично заместена
винена киселина
натриев лаурилсулфат
магнезиев стеарат

Филмово покритие:

лецитин (соеви зърна)
поли(винилов алкохол)
талк
титанов диоксид (E171)
ксантантова гума

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

40 ml HDPE бутилка с широко гърло, с капачка на винт от полипропилен, с вграден сушител (бял силикагел), всяка, съдържаща 30 или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3,
89079 Ulm
Германия
info@ratiopharm.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/654/001
EU/1/10/654/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29 ноември 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Leflunomide ratiopharm 20 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg лефлуномид (leflunomide)

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 152 mg лактоза и 0,12 mg соев лецитин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бяла до почти бяла, кръгла филмирана таблетка с диаметър 8 mm с делителна черта от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лефлуномид е показан за лечение на възрастни пациенти с:

- активен ревматоиден артрит като “болест-модифициращо антиревматично лекарство средство” (БМАЛС).

Скорошно или едновременно лечение с хепатотоксични или хематотоксични БМАЛС (напр. метотрексат) може да доведе до увеличен риск от сериозни нежелани реакции; следователно, преди започване на лечението с лефлуномид трябва да бъде внимателно преценено съотношението полза/риск.

Нещо повече, преминаването от лефлуномид на друго БМАЛС без спазване на почистващата процедура (вж. точка 4.4), може да увеличи риска от сериозни нежелани реакции дори дълго време след това.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и се наблюдава от специалисти с опит в лечението на ревматоиден артрит.

Едновременно и на еднакви интервали трябва да се определят аланин аминотрансферазата (АЛАТ) (или серумната глутамат-пируват трансфераза - СГПТ) и пълната кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и на тромбоцитите:

- преди започване на лечението с лефлуномид,
- веднъж на две седмици през първите 6 месеца от лечението и
- веднъж на всеки 8 седмици след това (вж. точка 4.4).

Дозировка

- При ревматоиден артрит: терапията с лефлуномид обикновено започва с натоварваща доза от 100 mg един път дневно в продължение на 3 дни. Пропускането на натоварващата доза може да намали риска от нежелани събития (вж. точка 5.1).

Препоръчителната поддържаща доза е 10 mg до 20 mg лефлуномид един път дневно, в зависимост от тежестта (активността) на заболяването.

Терапевтичният ефект обикновено настъпва след 4 до 6 седмици и може да допълнително да се подобри за период от 4 до 6 месеца.

Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с лека бъбречна недостатъчност.

Не се изисква промяна на дозата при пациенти над 65 годишна възраст.

Педиатрични пациенти

Leflunomide ratiopharm не се препоръчва за употреба при пациенти под 18 години, тъй като ефективността и безопасността при ювенилен ревматоиден артрит (ЮРА) не са установени (вж. точки 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Таблетките Leflunomide ratiopharm 20 mg трябва да се приемат с достатъчно количество течност.

Степента на абсорбция на лефлуномид не се повлиява, ако се приема с храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество (особено предшествуващ синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе) фъстъци или соя, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с увредена чернодробна функция
- Пациенти с тежки имунодефицитни състояния, напр. СПИН
- Пациенти със значително увредена функция на костния мозък или тежка анемия, левкопения, неутропения или тромбоцитопения, поради причини, различни от ревматоидния артрит
- Пациенти със сериозни инфекции (вж. точка 4.4)
- Пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност, защото липсва достатъчно клиничен опит при тази група пациенти
- Пациенти с тежка хипопротеинемия, напр. при нефротичен синдром
- Бременни жени или жени с детероден потенциал, които не използват надеждна контрацепция по време на лечението с лефлуномид и след това, докато плазмените нива на активния метаболит са над 0,02 mg/l (вж. точка 4.6). Преди започване на лечението с лефлуномид трябва да се изключи бременност.
- Кърмачки (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едновременното приложение на хепатотоксични или хематотоксични БМАЛС (напр. метотрексат) не се препоръчва.

Активният метаболит на лефлуномид, A771726, има дълъг полуживот, обикновено от 1 до 4 седмици. Могат да възникнат сериозни нежелани реакции (напр. хепатотоксичност, хематотоксичност или алергични реакции, вж. по-долу), дори ако лечението с лефлуномид е

било спряно. Следователно, когато възникне подобна токсичност или ако по някаква друга причина А771726 трябва да бъде отстранен бързо от организма, трябва да се спазва очистващата процедура. Процедурата може да се повтори, ако е клинично необходимо.

За очистващата процедура и други препоръчителни мерки в случай на желана или непредвидена бременност, вижте точка 4.6.

Чернодробни реакции

Редки случаи на тежко чернодробно увреждане, включително с фатален изход са били съобщавани по време на лечението с лефлуномид. Повечето от случаите са възникнали през първите 6 месеца на лечението. Често е налице съпътстваща терапия с други хепатотоксични лекарствени продукти. Важно е да се следват точно препоръките за проследяване.

АЛАТ (СГПТ) трябва да се определи преди започване на лечението с лефлуномид и да се изследва със същата честота като пълната кръвна картина (на всеки две седмици) през първите шест месеца от лечението, а след това веднъж на всеки 8 седмици.

При увеличение на АЛАТ (СГПТ) от 2 до 3 пъти над горната граница на нормата може да се обсъди намаляване на дозата от 20 mg на 10 mg като трябва да бъде проведено ежеседмично наблюдение. Ако увеличението на АЛАТ (СГПТ) е 2 пъти над нормата и персистира или увеличението е повече от 3 пъти над нормата, приемането на лефлуномид трябва се преустанови и да се премине към очистващата процедура. Препоръчва се продължаване на мониторирането на чернодробните ензими след преустановяване на лечението с лефлуномид до нормализиране на ензимните нива.

Поради възможността за допълнителни хепатотоксични ефекти, се препоръчва употребата на алкохол да се избягва по време на лечението с лефлуномид.

Тъй като активният метаболит на лефлуномид, А771726, се свързва с голяма степен с протеините и се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна секреция, плазмените нива на А771726 се очаква да бъдат повишени при пациенти с хипопротеинемия. Leflunomide ratiopharm е противопоказан при пациенти с тежка хипопротеинемия или увредена функция на черния дроб (вж. точка 4.3).

Хематологични реакции

Едновременно с на АЛАТ трябва да се направи пълна кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и на тромбоцитите, преди започване на лечението с лефлуномид, както и веднъж на всеки две седмици през първите 6 месеца от лечението и на всеки 8 седмици след това.

При пациенти с предшестваща анемия, левкопения и/или тромбоцитопения, а така също и при пациенти с увредена функция на костния мозък, или при такива с риск от подтискане на костния мозък, рискът от хематологични нарушения е увеличен. Ако възникнат такива ефекти, трябва да се вземе предвид очистване (вж. по-долу) за намаляване на плазмените нива на А771726.

В случай на тежки хематологични реакции, включително панцитопения, Leflunomide ratiopharm и всяка съпътстваща миелосупресивна терапия трябва да се спре и да се започне очистваща процедура за лефлуномид.

Комбинация с други лечения

Употребата на лефлуномид с антималярийни препарати, използвани при ревматични заболявания (напр. хлорохин и хидрохисхлорохин), интрамускулно или перорално злато, D-пенициламин, азатиоприн и други имunosупресивни средства, включително инхибитори на

тумор-некротизиращ фактор-алфа, до момента не е достатъчно изследвана в рандомизирани изпитвания (с изключение на метотрексат, вж. точка 4.5). Рискът, свързан с комбинирано лечение, особено при продължително лечение, не е известен. Тъй като такова лечение може да доведе до адитивна или дори до синергична токсичност (напр. хепато-или хематотоксичност), комбинацията с друго БМАЛС (напр. метотрексат) не е препоръчителна.

Препоръчва се повишено внимание, когато лефлуномид се прилага едновременно с други лекарства, различни от НСПВС, които се метаболизират от CYP2C9, като фенитоин, варфарин, фенпрокумон и толбутамид.

Преминаване към друго лечение

Тъй като лефлуномид се задържа дълго в организма, преминаването към друго БМАЛС (напр. метотрексат) без извършване на почистващата процедура (вж. по-долу) може да засили възможността от допълнителни рискове, дори дълго време след това (кинетично взаимодействие, органна токсичност).

По същия начин, скорошно лечение с хепатотоксични или хематотоксични лекарствени продукти (напр. метотрексат) може да доведе до увеличаване на нежеланите реакции; следователно, преди започване на лечение с лефлуномид, трябва да бъде внимателно преценено съотношението полза/риск и се препоръчва стриктно проследяване в началната фаза след смяната.

Кожни реакции

В случай на улцерозен стоматит, приложението на лефлуномид трябва да се преустанови.

Много редки случаи на синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза са съобщавани при пациенти, лекувани с лефлуномид. Когато се наблюдават кожни и/или мукозни промени, които пораждаат съмнение за такива тежки реакции, приложението на Leflunomide ratiopharm и всяка друга възможно свързана терапия трябва да се преустановят, и да се започне незабавно почистващата процедура от лефлуномид. В такива случаи е необходимо пълно почистване. В такива случаи повторното приемане на лефлуномид е противопоказано (вж. точка 4.3).

Има съобщения за пустулозен псориазис и влошаване на псориазис след употреба на лефлуномид. Може да се обмисли преустановяване на лечението, като се вземат предвид заболяването на пациента и анамнезата.

Инфекции

Известно е, че лекарствените продукти с имunosупресивни свойства - като лефлуномид - могат да направят пациентите по-чувствителни към инфекции, включително опортюнистични инфекции. Инфекциите могат да бъдат по-тежки по естество и следователно да изискват ранно и енергично лечение. В случай, че възникне тежка неконтролируема инфекция, може да е необходимо да се прекъсне лечението с лефлуномид и да се започне почистваща процедура, както е описано по-долу.

Съобщавани са редки случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML) при пациенти, приемащи лефлуномид заедно с други имunosупресори.

Трябва да се има предвид рискът от туберкулоза. При пациенти с други рискови фактори за туберкулоза, трябва да се обмисли извършването на туберкулинов тест.

Респираторни реакции

Съобщава се за интерстициална белодробна болест по време на лечение с лефлуномид (вж. точка 4.8). Рискът от появата ѝ е повишен при пациенти с анамнеза за интерстициална белодробна болест. Интерстициалната белодробна болест е потенциално фатално нарушение, което може да възникне остро по време на терапията. Пулмоналните симптоми, като кашлица и задух, могат да бъдат причина за преустановяване на лечението и подходящо последващо изследване.

Периферна невропатия

Периферна невропатия

При пациенти, получаващи лефлуномид са съобщени случаи на периферна невропатия. Повечето пациенти са се подобрили след прекратяване на лефлуномид. Наблюдава се обаче широка вариабилност по отношение на крайния изход, т.е. при някои пациенти невропатията е отзвучала, а някои пациенти са имали персистиращи симптоми. Възраст над 60 години, съпътстващи невротоксични лекарства и диабет могат да повишат риска от периферна невропатия. Ако пациент, който приема лефлуномид развие периферна невропатия, трябва да се обсъди прекратяване на лечението с лефлуномид и провеждане на процедура за елиминиране на лекарствения продукт (вж. точка 4.4).

Кръвно налягане

Кръвното налягане трябва да се измери преди началото на лечението с лефлуномид и периодически след това.

Възпроизводство (препоръки към мъжете)

Мъжете пациенти трябва да бъдат наясно за възможна медирана от мъжа фетална токсичност. Трябва да бъде осигурена също подходяща контрацепция по време на лечението с лефлуномид.

Няма точни данни за риска от медираната от мъжа фетална токсичност. Проучвания при животни за оценка на този специфичен риск обаче, не са провеждани. За намаляване на всеки възможен риск, мъжете желаещи да бъдат бащи, трябва да вземат предвид преустановяване на употребата на лефлуномид и да приемат колестирамин 8 g 3 пъти дневно за 11 дни или 50 g активен въглен на прах 4 пъти дневно за 11 дни.

И в двата случая плазмената концентрация на A771726 тогава трябва да се измери за пръв път. След това плазмената концентрация на A771726 трябва да се определи отново след интервал от поне 14 дни. Ако двете плазмени концентрации са под 0,02 mg/l и след период на изчакване най-малко 3 месеца, рискът от фетална токсичност е много нисък.

Очистваща процедура

Колестирамин в доза 8 g се прилага 3 пъти дневно. Алтернативно, 50 g активен въглен на прах може да се приложи 4 пъти дневно. Продължителността на цялостното почистване обикновено е 11 дни. Продължителността може да се промени в зависимост от клиничните или лабораторни показатели.

Лактоза

Leflunomide ratiopharm съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Увеличаване на броя на нежеланите реакции може да се наблюдава при скорозна или едновременна употреба на хепатотоксични или хематотоксични лекарства или когато лечението с лефлуномид се последва от приемането на такива лекарства без период на очистване (вж. също упътването относно комбинация с други лечения, точка 4.4). По тази причина се препоръчва внимателно проследяване на чернодробните ензими и хематологичните показатели в началната фаза при смяна на терапията.

При малко (n=30) проучване с едновременно приложение на лефлуномид (10 до 20 mg дневно) с метотрексат (10 до 25 mg седмично), е наблюдавано 2- до 3-кратно увеличение на чернодробните ензими при 5 от 30 пациенти. Всички увеличения са отзвучали, 2 с продължаване на двете лекарства и 3 след преустановяване на приема на лефлуномид. Увеличение, по-голямо от 3-пъти е наблюдавано при други 5 пациенти. Всички те също са отзвучали, 2 с продължаване на приема и на двете лекарства и 3 след преустановяване на приема на лефлуномид.

При пациенти с ревматоиден артрит не е установено фармакокинетично взаимодействие между лефлуномид (10 до 20 mg дневно) и метотрексат (10 до 25 mg седмично).

Препоръчва се пациентите, приемащи лефлуномид, да не се лекуват с колестирамин или активен въглен на прах, тъй като това води до бързо и значително намаляване на плазмената концентрация на A771726 (активният метаболит на лефлуномид; вж. също точка 5). Счита се, че механизмът се дължи на прекъсване на ентерохепаталния цикъл и/или на стомашно-чревна диализа на A771726.

Ако пациентът вече приема нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и/или кортикостероиди, те може да се продължат приема след започване на лефлуномид.

Ензимите, включени в метаболизма на лефлуномид, и неговите метаболити не са напълно известни. Проучванията *in vivo* за взаимодействие с циметидин (неспецифичен инхибитор на цитохром P450) показват липса на значимо взаимодействие. След едновременно приложение на еднократна доза лефлуномид при пациенти, приемащи многократни дози рифампицин (неспецифичен цитохром P-450 индуктор), максималните нива на A771726 се увеличават приблизително с 40%, докато AUC не се променя значително. Механизмът на този ефект е неясен.

Проучванията *in vitro* показват, че A771726 инхибира активността на цитохром P450C9 (CYP2C9). При клинични проучвания не са наблюдавани проблеми с безопасността, при едновременното приложение на лефлуномид и НСПВС, метаболизиращи се от CYP2C9. Препоръчва се внимание, когато лефлуномид се прилага заедно с други лекарства, освен НСПВС, метаболизиращи се от CYP2C9, като фенитоин, варфарин, фенпрокумон и толбутамид.

При проучване, в което лефлуномид е прилаган едновременно с трифазни перорални контрацептиви, съдържащи 30 µg етинилестрадиол, на здрави жени доброволки, не е наблюдавано намаляване на контрацептивната активност на противозачатъчното средство, а фармакокинетиката на A771726 е в предвижданите граници.

Ваксинации

Няма клинични данни за ефикасността и безопасността на ваксинациите по време на лечение с лефлуномид.

Ваксинирането с живи атенюирани ваксини обаче, не се препоръчва. Дългия полуживот на лефлуномид трябва да се има предвид, когато се планира приложение на жива атенюирана ваксина след спирането на Leflunomide ratiopharm.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Активният метаболит на лефлуномид, A771726 може да причини тежки малформации на новороденото, ако се прилага по време на бременност. Leflunomide ratiopharm е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 2 години след лечението (вж. “Период на изчакване” по-долу) или до 11 дни след лечението (вж. скъсения “Период на очистване” по-долу).

Пациентката трябва да бъде уведомена, че ако има някакво забавяне на мензиса или някаква друга причина да подозира бременност, тя трябва веднага да предупреди лекаря за извършването на тестове за бременност, и ако са положителни, лекарят и пациентката трябва да обсъдят риска за бременността. Възможно е чрез бързо намаляване на нивото на активния метаболит в кръвта чрез започване на процедура за елиминиране на лекарството, описана по-долу, още при първото забавяне на мензиса да се намали риска за плода от лефлуномид.

При малко проспективно проучване при жени (n=64), забременели непланирано, докато са приемали лефлуномид за не повече от три седмици след зачеването и с последваща процедура за елиминиране на лекарството, не са наблюдавани значими разлики (p=0,13) в общата честота на значими структурни дефекти (5,4%) в сравнение с която и да е от сравнителните групи (4,2 % в групата със заболяване [n=108] и 4,2% при здрави бременни жени [n=78]).

При жени, които приемат лефлуномид и искат да забременеят, се препоръчва една от следните процедури, за да е сигурно, че плодът не е изложен на токсични концентрации на A771726 (таргетна концентрация под 0,02 mg/l).

Период на изчакване

Може да се очаква, плазмените нива на A771726 да бъдат над 0,02 mg/l за продължителен период. Може да се очаква концентрацията да спадне под 0,02 mg/l около 2 години след спирането на лечението с лефлуномид.

След 2-годишен период на изчакване, плазмената концентрация на A771726 се измерва за първи път. След това плазмената концентрация на A771726 трябва да се определи отново след интервал от поне 14 дни. Ако двете плазмените концентрации са под 0,02 mg/l, не се очаква тератогенен риск.

За допълнителна информация относно изследването, моля, свържете се с Притежателя на разрешението за употреба или с локалния му представител (вж. точка 7).

Очистваща процедура

След спиране на лечението с лефлуномид:

- колестирамин 8 g се прилага 3 пъти дневно за период от 11 дни
- или 50 g активен въглен на прах се прилага 4 пъти дневно за период от 11 дни.

И при двете процедури обаче, се изисква проверка с 2 отделни теста през интервал от поне 14 дни и период на изчакване от месец и половина между първата поява на плазмена концентрация под 0,02 mg/l и оплождането.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани, че се налага период на изчакване от 2 години след спиране на лечението, преди те да може да забременеят. Ако периодът на

изчакване от приблизително 2 години, с прилагане на надеждна контрацепция се счита за непрактичен, може да се препоръча профилактично назначаване на почистваща процедура.

И колестирамин, и активен въглен на прах, могат да повлияят абсорбцията на естрогени и прогестагени, така че надеждна контрацепция с преорални контрацептиви да не може да бъде осигурена по време на почистващата процедура с колестирамин или активен въглен на прах. Препоръчва се използване на алтернативни контрацептивни методи.

Кърмене

Проучванията при животни показват, че лефлуномид или неговите метаболити преминават в млякото. Затова, кърмещите жени не трябва да приемат лефлуномид.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В случаи на нежелани реакции като замаяност, способността на пациентите да се концентрират и да реагират правилно може да бъде нарушена. В такива случаи пациентите трябва да се въздържат от шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при лефлуномид са: леко повишаване на кръвното налягане, левкопения, парестезия, главоболие, замаяност, диария, гадене, повръщане, нарушения на устната лигавица (напр. афтозен стоматит, язви в устата), коремна болка, засилен косопад, екзема, обрив (включително макулопапулозен обрив), сърбеж, суха кожа, теносиновит, повишаване на СРК, анорексия, загуба на тегло (обикновено незначима), астения, леки алергични реакции и повишаване на чернодробните показатели (трансаминази (особено АЛАТ), по-рядко гама-GT, алкална фосфатаза, билирубин)).

Класификация на очакваните честоти:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации

Редки: тежки инфекции, включително сепсис, който може да бъде фатален

Както други средства с имunosупресивен потенциал, лефлуномид може да увеличи податливостта към инфекции, включително опортюнистични инфекции (вж. също точка 4.4). Следователно общата честота на инфекциите може да се увеличи (особено на ринит, бронхит и пневмония).

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Рискът от злокачествени заболявания, особено лимфопрролиферативни нарушения, е увеличен при употребата на някои имunosупресори.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: левкопения (левкоцити $> 2\ \text{g/l}$)

Нечести: анемия, лека тромбоцитопения (тромбоцити $< 100\ \text{g/l}$)

Редки: панцитопения (вероятно дължаща се на антипролиферативен механизъм), левкопения (левкоцити $< 2\ \text{g/l}$), еозинофилия

Много редки: агранулоцитоза

Скорошна, едновременна или последваща употреба на потенциално миелотоксични средства може да бъде свързана с по-висок риск от хематологични реакции.

Нарушения на имунната система

Чести: леки алергични реакции

Много редки: тежки анафилактични/анафилактоидни реакции, васкулит, включително кожен некротизиращ васкулит

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: повишаване на СРК

Нечести: хипокалиемия, хиперлипидемия, хипофосфатемия

Редки: повишаване на LDH

С неизвестна честота: хипоурикемия

Психични нарушения

Нечести: тревожност

Нарушения на нервната система

Чести: парестезия, главоболие, замаяване, периферна невропатия

Сърдечни нарушения

Чести: леко повишаване на кръвното налягане

Редки: значително повишаване на кръвното налягане

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: интерстициална белодробна болест (включително интерстициален пневмонит), която може да бъде фатална

Стомашно-чревни нарушения

Чести: диария, гадене, повръщане, увреждане на устната лигавица (напр. афтозен стоматит, язви в устата), коремна болка

Нечести: нарушения във вкуса

Много редки: панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Чести: повишаване на чернодробните показатели (трансаминази [особено АЛАТ], по-рядко гама-ГТ, алкална фосфатаза, билирубин)

Редки: хепатит, жълтеница/холестаза

Много редки: тежко чернодробно увреждане като чернодробна недостатъчност и остра чернодробна некроза, които могат да бъдат фатални

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: засилен косопад, екзема, обрив (включително макулопапулозен обрив), сърбеж, суха кожа

Нечести: уртикария

Много редки: токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе

С неизвестна честота: кожен лупус еритематодес, пустулозен псориазис или влошаване на псориазис

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: теносиновит

Нечести: руптура на сухожилие

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота: бъбречна недостатъчност

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: гранично (обратимо) понижаване на количеството на сперматозоидите, общия брой сперматозоиди и подвижността им

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: анорексия, загуба на тегло (обикновено незначима), астения

4.9 Предозиране

Симптоми

Има съобщения за случаи на хронично предозиране при пациенти, приемащи Leflunomide ratiopharm в дневни дози до пет пъти по-големи от препоръчителната дневна доза, и случаи на остро предозиране при възрастни и деца. Няма съобщения за нежелани събития при по-голямата част от случаите на предозиране. Нежеланите събития, съвместими с профила на безопасност на лефлуномид са: коремна болка, гадене, диария, повишени чернодробни ензими, анемия, левкопения, сърбеж и обрив.

Овладяване

В случай на предозиране или токсичност, се препоръчва приемането на колестирамин или активен въглен, за ускоряване на елиминирането. Колестирамин, приложен перорално в доза от 8 g три пъти дневно за 24 часа на трима здрави доброволци е намалил плазмените нива на A771726 с около 40% за 24 часа и с 49% до 65% за 48 часа.

Доказано е, че приложението на активен въглен (прах, приготвен като суспензия) през устата или чрез назогастрална сонда (50 g на всеки 6 часа за 24 часа), намалява плазмените концентрации на активния метаболит A771726 с 37% за 24 часа и с 48% за 48 часа. Тези почистващи процедури може да се повторят при клинична необходимост.

Проучвания при хемодиализа и CAPD (хронична амбулаторна перитонеална диализа) показват, че A771726, основният метаболит на лефлуномид не може да се диализира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни имуносупресори, АТС код: L04AA13

Фармакология при хора

Лефлуномид е болест-модифициращо антиревматично лекарствено средство с антипролиферативни свойства.

Фармакология при хора

Лефлуномид е ефективен при модели на артрит и други автоимунни заболявания при животни, а така също и при трансплантация, главно ако се приложи във фазата на сенсibiliзиране. Той има имуномодулиращи/имуносупресивни свойства, действа като антипролиферативно средство и проявява противовъзпалителни свойства. При животински модели на автоимунни заболявания лефлуномид показва най-добър протективен ефект при приложение в ранната фаза на развитие на заболяването.

In vivo той бързо и почти напълно се метаболизира до A771726, който е активен *in vitro* и се предполага, че е отговорен за терапевтичния ефект.

Механизъм на действие

A771726, активният метаболит на лефлуномид, подтиска ензима дихидрооротат дехидрогеназа (DHODH) при хора и проявява антипролиферативно действие.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

Ефикасността на Leflunomide ratiopharm при лечение на ревматоиден артрит е доказана при 4 контролирани проучвания (1 във фаза II и 3 във фаза III). При фаза II изпитването, проучване YU203, 402 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на плацебо (n=102), лефлуномид 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) или 25 mg/дневно (n=104). Лечението е продължило 6 месеца.

Всички пациенти във фаза III изпитванията са приемали начална доза от 100 mg за три дни. При проучването MN301 358 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на лефлуномид 20 mg дневно (n=133), сулфасалазин 2 g дневно (n=133) или плацебо (n=92). Лечението е продължило 6 месеца.

Проучването MN303 е факултативно сляпо 6-месечно продължение на проучване MN301, без плацебо група, при което се сравнява ефектът на 12-месечно приемане на лефлуномид и сулфасалазин.

При проучването MN302, 999 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на лефлуномид 20 mg/дневно (n=501) или метотрексат 7,5 mg/седмично до 15 mg/седмично (n=498). Добавянето на фолиева киселина е било по избор и е прилагано само при 10% от пациентите. Лечението е продължило 12 месеца.

При проучването US301, 482 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на лефлуномид 20 mg/дневно (n=182), метотрексат 7,5 mg/седмично до 15 mg/седмично (n=182), или плацебо (n=118). Всички пациенти са получавали по 1 mg фолиева киселина два пъти дневно. Лечението е продължило 12 месеца.

Лефлуномид в дневна доза най-малко 10 mg (10 до 25 mg в проучване YU203, 20 mg в MN301 и US301) е показал статистически значимо по-добър ефект от плацебо при намаляване на признаците и симптомите на ревматоидния артрит при всички 3 плацебо-контролирани проучвания. Степента на отговор по класификацията на ACR (Американски колеж по ревматология), в проучването YU203 е 27,7% при плацебо, 31,9% при 5 mg, 50,5% при 10 mg и 54,5% при 25 mg/дневно. При фаза III изпитванията степента на отговор по ACR за лефлуномид 20 mg/дневно, спрямо плацебо е 54,6%, спрямо 28,6% (проучване MN302) и 49,4%, спрямо 26,3% (проучване US301). След 12 месеца активно лечение степента на отговор по ACR при пациентите на лефлуномид е 52,3% (проучване MN301/303), 50,5% (проучване MN302) и 49,4% (проучване US301), в сравнение с 53,8% при пациентите на сулфасалазин (проучвания MN301/303), и метотрексат - 64,8% (проучване MN302) и 43,9% (проучване US301). При проучване MN302 лефлуномид е значимо по-слабо ефективен от метотрексат. Обаче при проучване US301 не са наблюдавани значими разлики между лефлуномид и метотрексат, в първичните параметри за ефикасност. Не е наблюдавана разлика между ефекта на лефлуномид и сулфасалазин (проучване MN301). Ефектът от лечението с лефлуномид се е проявил след 1 месец, стабилизирал се е след 3 до 6 месеца и е продължил по време на целия курс на лечение.

Рандомизирано, двойно-сляпо, паралелногрупово, нонинфериорно проучване сравнява относителна ефикасност на две различни дневни поддържащи дози лефлуномид 10 mg и 20 mg. От резултатите може да се заключи, че резултатите за ефикасност на поддържащата доза от 20 mg са по-благоприятни, но от друга страна, резултатите за безопасност са в полза на поддържащата доза от 10 mg.

Педиатрична популация

Лефлуномид е изследван в едно многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно-контролирано проучване при 94 пациенти (47 в група) с полиартикуларен тип ювенилен ревматоиден артрит. Пациентите са на възраст 3-17 години с активен полиартикуларен тип ЮРА, независимо от началото на заболяването и не са лекувани досега с метотрексат или лефлуномид. В това изпитване, натоварващата доза и поддържащата доза на лефлуномид са определени в три категории, в зависимост от теглото: < 20 kg, 20-40 kg и > 40 kg. След 16 седмици на лечение, разликата в степента на отговор е статистически значима в полза на метотрексат при ЮРА. Определение за подобрене (ОП) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). При респондерите, този отговор е поддържан в продължение на 48 седмици (вж. точка 4.2).

Характерът на нежеланите събития на лефлуномид и метотрексат изглежда сходен, но дозата, използвана при пациенти с по-ниско тегло води до относително ниска експозиция (вж. точка 5.2). Тези данни не позволяват ефективна и безопасна препоръка на дозировка.

Постмаркетингови проучвания

Рандомизирано проучване оценява клинично ефикасната степен на отговор при нелекувани с БМАЛС пациенти ($n = 121$) с ранен РА, които са получавали 20 mg или 100 mg лефлуномид в две паралелни групи, по време на началния тридневен двойносляп период. Началният период е последван от тримесечен открит поддържащ период, по време на който и двете групи са получавали лефлуномид в доза 20 mg дневно. Не е наблюдавано нарастване на общата полза в изследваната популация при приложението на натоварваща схема на прилагане. Данните за безопасност, получени от двете групи на лечение, са в съответствие с известния профил на безопасност на лефлуномид, като честотата на стомашно-чревни нежелани събития и на повишени чернодробни ензими е по-висока при пациентите, получаващи натоварваща доза от 100 mg лефлуномид.

5.2 Фармакокинетични свойства

Лефлуномид бързо се метаболизира до активния си метаболит, А771726 чрез “first pass” метаболизъм (чрез отваряне на пръстена) в чревната стена и черния дроб. При проучване с радиоактивно белязан ^{14}C -лефлуномид при трима здрави доброволци не е открит непроменен лефлуномид в плазмата, урината или фекалиите. При други проучвания, рядко се откриват количества непроменен лефлуномид в плазмата, в плазмени нива от порядъка на ng/ml. Единственият радиоактивно белязан метаболит в плазмата е бил А771726. Този метаболит е отговорен и за ефектите на Leflunomide ratiopharm *in vivo*.

Абсорбция

Данни за екскрецията от проучване с ^{14}C показват, че най-малко 82 до 95% от дозата се абсорбира. Времето за достигане на пикова плазмена концентрация на А771726 е много различно: пикови плазмени нива може да се достигнат между 1 и 24 часа след еднократно прилагане. Лефлуномид може да се прилага едновременно с храна, тъй като степента на абсорбция е сравнима на гладно и след хранене. Поради много дългия полуживот на А771726 (около 2 седмици), при клиничните проучвания е използвана натоварваща доза от 100 mg за 3 дни за по-бързо достигане на стационарни нива на А771726. Изчислено е, че без натоварваща доза, за достигане на стационарни плазмени концентрации ще са необходими почти два месеца приложение. При проучвания с многократно приложение, при пациенти с ревматоиден артрит, фармакокинетичните параметри на А771726 са линейни в дозовия диапазон от 5 до 25 mg. При тези проучвания клиничният ефект е пряко свързан с плазмената концентрация на А771726 и с дневната доза лефлуномид. При доза от 20 mg/дневно средната плазмена концентрация на А771726 в стационарно състояние е приблизително 35 $\mu\text{g/ml}$. При стационарно състояние плазмените нива са около 33-35 пъти по-високи, сравнени с тези при единична доза.

Разпределение

В човешката плазма А771726 се свързва екстензивно с протеините (албумините). Несвързаната част е около 0,62%. Свързването на А771726 с плазменния албумин е линейно в рамките на

терапевтичните плазмени концентрации. То е леко намалено и вариабилно при пациенти с ревматоиден артрит или хронична бъбречна недостатъчност. Екстензивното свързване на А771726 с протеините може да доведе до изместване на други екстензивно свързани лекарства. Проучвания *in vitro* за взаимодействията за свързване с плазмените протеини с варфарин в клинично значими концентрации обаче не показват взаимодействия. Подобни проучвания с ибупрофен и диклофенак също не показват изместване на А771726 от мястото му на свързване, докато несвързаната фракция на А771726 се увеличава от 2 до 3 пъти при наличие на толбутамид. А771726 измества ибупрофен, диклофенак и толбутамид, но несвързаната фракция на тези лекарства се увеличава само с 10 до 50%. Няма данни за клинично значение на тези ефекти. В съответствие със свързването си с плазмените протеини във висока степен, А771726 има нисък привиден обем на разпределение (около 11 литра). Не е установено преференциално поемане от еритроцитите.

Биотрансформация

Лефлуномид се метаболизира до един основен (А771726) и много второстепенни метаболити, включително ТFМА (4-трифлуорометиланилин). Метаболитната биотрансформация на лефлуномид до А771726 и последващият метаболизъм на А771726 не се контролира от единичен ензим и се извършва както в микрозомалната, така и в цитозолната клетъчни фракции. Проучванията за взаимодействията с циметидин (неспецифичен инхибитор на цитохром Р450) и рифампицин (неспецифичен цитохром Р450 индуктор) показват, че *in vivo* СYP ензимите участват в метаболизма на лефлуномид само в малка степен.

Елиминиране

Елиминирането на А771726 е бавно и се характеризира с привиден клирънс от порядъка на 31 ml/h. Елиминационният полуживот при пациенти е от порядъка на 2 седмици. След приложение на белязана с изотоп доза лефлуномид радиоактивността се отделя еднакво във фекалиите, вероятно чрез елиминиране с жлъчката, и в урината. А771726 е все още откриваем в урината и фекалиите до 36 дни след еднократно прилагане. Основните метаболити в урината са глюкурониди на лефлуномид (главно в пробите от 0 до 24 часа) и оксанилово производно на А771726. Във фекалиите се открива главно А771726.

Установено е, че при хора приложението на перорална суспензия на активен въглен на прах или колестирамин води до бързо и значимо ускоряване на елиминирането на А771726 и намаляване на плазмените концентрации (вж. точка 4.9). Това се дължи на стомашно-чревен механизъм на отделяне и/или на прекъсване на ентеро-хепаталния цикъл.

Бъбречно увреждане

Лефлуномид е приложен в единична перорална доза от 100 mg при 3 пациенти на хемодиализа и 3 пациенти на продължителна перитонеална диализа (CAPD). Фармакокинетиката на А771726 при пациентите на CAPD изглежда сходна с тази при здрави доброволци. По-бързо елиминиране на А771726 е наблюдавано при пациентите на хемодиализа, което не се дължи на екстракция на лекарството в диализата.

Чернодробно увреждане

Няма данни за лечение на пациенти с чернодробно увреждане. Активният метаболит А771726 е свързан в голяма степен с протеините и се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна секреция. Тези процеси може да бъдат повлияни от чернодробна дисфункция.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на А771726 след перорално приложение на лефлуномид е изследвана при 73 педиатрични пациенти с полиартикуларен тип ювенилен ревматоиден артрит (ЮРА) на възраст от 3 до 17 години. Резултатите от популационен фармакокинетичен анализ на тези

проучвания показват, че педиатричните пациенти с телесно тегло ≤ 40 kg имат намалена системна експозиция (измерена чрез C_{ss}) на A771726 в сравнение с възрастните пациенти с ревматоиден артрит (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Фармакокинетичните данни при лица в старческа възраст (> 65 години) са ограничени, но съответстват на фармакокинетиката при по-младите възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лефлуномид, приложен перорално и интраперитонеално е изследван в проучвания за остра токсичност при мишки и плъхове. Проучвания при многократно перорално прилагане на лефлуномид при мишки за период от 3 месеца, плъхове и кучета до 6 месеца и маймуни до 1 месец показват, че главните таргетни органи за токсично увреждане са костния мозък, кръвта, гастроинтестиналният тракт, кожата, далака, тимуса и лимфните възли.

Главните ефекти са анемия, левкопения, намален брой на тромбоцитите и панмиелопатия и отразяват основния механизъм на действие на веществото (подтискане на синтезата на ДНК). При плъхове и кучета са намерени телца на Heinz и/или Howell-Jolly. Другите установени ефекти, върху сърцето, черния дроб, корнеята и респираторния тракт, могат да се обяснят с инфекции вследствие на имunosупресията. Токсичност при животните е установена при дози, еквивалентни на терапевтичните дози при хора.

Лефлуномид не е мутагенен. Второстепенният метаболит TFMA (4-трифлуорометиланилин) обаче предизвиква кластогенност и точкови мутации *in vitro*, като липсват достатъчно данни, дали той може да предизвика този ефект *in vivo*.

При проучване за карциногенност при плъхове, лефлуномид не е показал карциногенен потенциал. При проучване за карциногенност при мишки е наблюдавана по-висока честота на злокачествен лимфом при мъжките в групата на най-висока доза, най-вероятно дължащ се на имunosупресивния ефект на лефлуномид. При женски мишки е наблюдавано дозозависимо увеличение на честотата на бронхиоло-алвеоларни аденоми и карциноми на белия дроб. Значението на тези находки при мишки за клиничната употреба на лефлуномид не е установено.

Лефлуномид няма антигенни свойства при животински модели.

Лефлуномид е ембриотоксичен и тератогенен при плъхове и зайци в рамките на терапевтичните дози при хора и причинява нежелани реакции върху мъжките репродуктивни органи при проучванията за токсичност с многократно прилагане. Фертилитетът не е намален.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетно ядро:

лактоза монохидрат
хидроксипропилцелулоза, частично заместена
винена киселина
натриев лаурилсулфат
магнезиев стеарат

Филмово покритие:

лецитин (соеви зърна)
поли(винилов алкохол)
талк
титанов диоксид (E171)

ксантантова гума

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

40 ml HDPE бутилка с широко гърло, с капачка на винт от полипропилен, с вграден сушител (бял силикагел), всяка, съдържаща 30 или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3,
89079 Ulm
Германия
info@ratiopharm.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/654/003
EU/1/10/654/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29 ноември 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Германия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба, е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да изпълнява дейностите, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано с Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (СНМР).

Съгласно указанията на СНМР относно системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе върху настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска)
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

ПДБ

Графикът на подаване на ПДБ трябва да следва графика на подаване на ПДБ за референтния лекарствен продукт.

- **УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да предостави на всички лекари, които се очаква да предписват/използват Leflunomide ratiopharm, обучителни материали със следното съдържание:

- Кратката характеристика на продукта
- Брошура за лекаря

Брошурата за лекаря трябва да съдържа следните ключови съобщения:

- Че съществува риск от тежко чернодробно увреждане и затова е важно редовното измерване на нивата на АЛАТ (СГПТ) за проследяване на чернодробната функция. Информацията, представена в брошурата за лекаря трябва да предоставя информация за намаляване на дозата, прекратяване на лечението и очистиращи процедури.
- Установеният риск от синергична хепато- или хематотоксичност, свързан с комбинирана терапия с друго болест-модифициращо антиревматично лекарство (напр. метотрексат).
- Че съществува риск от тератогенност и поради това трябва да се избягва бременност, докато плазмените нива на лефлуномид не са на съответното ниво. Лекарите и пациентите трябва да са наясно, че е на разположение специална консултативна служба, за предоставяне на информация за лабораторно изследване на плазменото ниво на лефлуномид.
- Рискът от инфекции, включително опортюнистични инфекции и противопоказанието за приложение при имунокомпрометирани пациенти.
- Необходимостта от съветване на пациентите за значителните рискове, свързани с терапията с лефлуномид и съответните предпазни мерки, когато използват лекарството.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) ще осигури незабавното въвеждане, по отношение на Leflunomide ratiopharm, на всички промени в профила на безопасност на референтния лекарствен продукт, налагащи промени в Плана за управление на риска или Информацията за продукта.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Leflunomide ratiopharm 10 mg филмирани таблетки
Лефлуномид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg лефлуномид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лактоза и соев лецитин. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия
info@ratiopharm.de

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/654/001 30 филмирани таблетки
EU/1/10/654/002 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Leflunomide ratiopharm 10 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Бутилка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Leflunomide ratiopharm 10 mg таблетки
лефлуномид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 10 mg лефлуномид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и соев лецитин. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки
100 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ratiopharm GmbH

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/654/001 30 филмирани таблетки

EU/1/10/654/002 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Leflunomide ratiopharm 20 mg филмирани таблетки
лефлуномид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg лефлуномид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лактоза и соев лецитин. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия
info@ratiopharm.de

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/654/003 30 филмирани таблетки
EU/1/10/654/004 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Leflunomide ratiopharm 20 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Бутилка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Leflunomide ratiopharm 20 mg таблетки
лефлуномид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 20 mg лефлуномид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и соев лецитин. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки
100 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ratiopharm GmbH

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/654/003 30 филмирани таблетки

EU/1/10/654/004 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Leflunomide ratiopharm 10 mg филмирани таблетки лефлуномид (leflunomide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Leflunomide ratiopharm и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Leflunomide ratiopharm
3. Как да приемате Leflunomide ratiopharm
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Leflunomide ratiopharm
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Leflunomide ratiopharm и за какво се използва

Leflunomide ratiopharm съдържа активното вещество лефлуномид, което принадлежи към група лекарства, наречени антиревматични лекарства. Тя съдържа активното вещество лефлуномид.

Leflunomide ratiopharm се използва за лечение на възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит.

Симптомите на ревматоиден артрит включват възпаление на ставите, подуване, затруднено движение и болка. Други симптоми, които засягат цялото тяло включват загуба на апетит, повишена температура, загуба на енергия и анемия (липса на червени кръвни клетки).

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Leflunomide ratiopharm

Не приемайте Leflunomide ratiopharm:

- ако някога сте имали **алергични** реакции към лефлуномид (особено сериозни кожни реакции, често придружени с повишена температура, ставни болки, червени петна по кожата или мехури, напр. синдром на Стивънс-Джонсън), фъстъци или соя, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б),
- ако имате някакви **чернодробни проблеми**,
- ако имате умерени до тежки **бъбречни проблеми**,
- ако имате силно понижение на **белтъците в кръвта** (хипопротеинемия),
- ако страдате от някакъв проблем, който засяга **имунната Ви система** (например СПИН),
- ако имате някакъв проблем с **костния мозък** или ако имате нисък брой червени, или бели кръвни клетки в кръвта, или намален брой тромбоцити в кръвта,
- ако страдате от **сериозна инфекция**,
- ако сте **бременна**, смятате че може да сте бременна или кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Leflunomide ratiopharm

- ако сте боледували от **туберкулоза** или **интерстициална белодробна болест** (белодробно заболяване),
- ако сте **мъж** и искате да станете баща. Тъй като не може да се изключи вероятността за преминаване на Leflunomide ratiopharm в спермата, трябва да се използва сигурна контрацепция по време на лечението с Leflunomide ratiopharm. Мъжете, желаещи да бъдат бащи, трябва да се обърнат към своя лекар, който може да ги посъветва да спрат приемането на Leflunomide ratiopharm и да вземат някои лекарства, за да отстранят Leflunomide ratiopharm бързо и в достатъчна степен от организма си. Ще е необходимо да Ви се направи изследване на кръвта, за да се потвърди, че Leflunomide ratiopharm е отстранен в достатъчна степен от Вашия организъм и след това Вие трябва да изчакате най-малко още 3 месеца преди да се опитвате да създавате деца.

Leflunomide ratiopharm може понякога да причини някои проблеми на кръвта, черния дроббелите дробове, или нервите на ръцете и краката. Може също да причини сериозни алергични реакции или да увеличи риска от тежка инфекция. За повече информация за това, моля, прочетете точка 4 (Възможни нежелани реакции).

Вашият лекар ще извършва **кръвни изследвания** редовно, преди и по време на лечението с Leflunomide ratiopharm, за да проследява кръвните Ви клетки и черния дроб. Вашият лекар също така ще проверява кръвното Ви налягане редовно, тъй като Leflunomide ratiopharm може да причини повишаване на кръвното налягане.

Деца и юноши

Leflunomide ratiopharm не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Leflunomide ratiopharm

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Това е особено важно, ако приемате:

- други лекарства за **ревматоиден артрит** като антималярийни лекарства (напр. хлорохин и хидроксихлорохин), злато, приложено интрамускулно или перорално, D-пенициламин, азатиоприн и други имunosупресивни лекарства (напр. метотрексат), тъй като тези комбинации не са препоръчителни,
- **лекарство, наречено колестирамин (използвано за намаляване на високия холестерол) или активен въглен**, тъй като тези лекарства могат да намалят количеството Leflunomide ratiopharm, което се поема от организма.
- **фенитонин** (използван за лечение на епилепсия), **варфарин** или **фенпрокумон** (използвани за разреждане на кръвта) или **толбутамид** (използван за лечение на диабет тип 2), тъй като тези лекарства могат да увеличат риска от нежелани реакции.

Ако вече приемате **нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)** и/или **кортикостероиди**, можете да продължите да ги вземате след започване на лечението с Leflunomide ratiopharm.

Ваксинации

Ако трябва да бъдете ваксинирани, попитайте Вашия лекар за съвет. Определени ваксинации не трябва да се прилагат докато приемате Leflunomide ratiopharm и известно време след спиране на лечението.

Leflunomide ratiopharm с храна, напитки и алкохол

Leflunomide ratiopharm може да се приема със или без храна.

Не се препоръчва да се консумира алкохол по време на лечение с Leflunomide ratiopharm. Консумацията на алкохол докато приемате Leflunomide ratiopharm може да увеличи риска от увреждане на черния дроб.

Бременност и кърмене

Не приемайте Leflunomide ratiopharm, ако сте или смятате, че може да сте **бременна**. Ако сте бременна, или забременеете, докато приемате Leflunomide ratiopharm, рискът от раждане на бебе със сериозни вродени дефекти е повишен. Жените с детероден потенциал не трябва да приемат Leflunomide ratiopharm без да използват надеждни мерки за предпазване от забременяване.

Информирайте Вашия лекар, ако възнамерявате да забременеете след спиране на лечението с Leflunomide ratiopharm, тъй като е необходимо да се уверите, че не са останали следи от Leflunomide ratiopharm в организма Ви преди да правите опити за забременяване. Това може да отнеме до 2 години. Това изчакване може да се съкрати до няколко седмици чрез приемането на лекарства, които ускоряват отстраняването на Leflunomide ratiopharm от Вашия организъм. Във всички случаи трябва да бъде потвърдено чрез кръвни изследвания, че Leflunomide ratiopharm е отстранена в достатъчна степен от Вашия организъм, като Ви трябва да изчакате най-малко още един месец преди да забременеете.

За допълнителна информация за лабораторното изследване, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Ако имате съмнение, че сте забременяла по време на лечението с Leflunomide ratiopharm или през 2-те години след неговото спиране, трябва **незабавно** да се свържете с Вашия лекар за тест за бременност. При положителен тест за бременност Вашият лекар може да Ви предложи лечение с определени лекарства за отстраняване на Leflunomide ratiopharm бързо и в достатъчна степен от организма Ви, тъй като това може да намали риска за Вашето бебе.

Не приемайте Leflunomide ratiopharm по време на **кърмене**, тъй като левлуномид преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Leflunomide ratiopharm може да Ви накара да се почувствате замаяни, което може да наруши способността Ви за концентрация и реагиране. Ако това Ви се случи не шофирайте и не използвайте машини.

Leflunomide ratiopharm съдържа лактоза.

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него преди да вземете това лекарство.

Leflunomide ratiopharm съдържа соев лецитин.

Ако сте алергични към фъстъци или соя, не приемайте този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Leflunomide ratiopharm

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната първоначална доза на Leflunomide ratiopharm е една таблетка от 100 mg един път дневно през първите три дни. След това повечето пациенти се нуждаят от доза от:

- 10 или 20 mg Leflunomide ratiopharm веднъж дневно, в зависимост от тежестта на заболяването.

Поглъщайте таблетката **цяла** и с много **вода**.

Трябва да минат най-малко 4 седмици от започването на лечението за да почувствате подобрене във Вашето състояние. Някои пациенти може дори да получат по-голямо подобрене след 4 до 6 месеца от лечението.

По принцип Leflunomide ratiopharm се приема дълго време.

Ако сте приели повече от необходимата доза Leflunomide ratiopharm

Ако приемете повече от необходимата доза Leflunomide ratiopharm, обърнете се към Вашия лекар или потърсете друг медицински съвет. Ако е възможно вземете със себе си таблетките или кутията, за да ги покажете на лекаря.

Ако сте пропуснали да приемете Leflunomide ratiopharm

Ако забравите да вземете една доза, вземете я веднага след като си спомните, освен ако не е наближило времето, когато трябва да приемете следващата доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Уведомете Вашия лекар **незабавно** и спрете да вземате Leflunomide ratiopharm:

- ако получите **слабост**, почувствате се замаяни и Ви прималее или имате **затруднено дишане**, тъй като това могат да бъдат признаци на сериозна алергична реакция,
- ако получите **кожен обрив** или **язви в устата**, тъй като те може да са проява на тежки, понякога животозастрашаващи реакции (напр. синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе).

Уведомете Вашия лекар **незабавно**, ако:

- **кожата Ви стане бледа**, изпитвате **умора**, или получавате **синини**, тъй като те може да са признак на нарушения на кръвта, причинени от нарушен баланс на различните видове кръвни клетки, които съставят кръвта
- изпитвате **умора**, **коремна болка** или получите **жълтеница** (жълто оцветяване на очите или кожата), тъй като те може да са признак на сериозни състояния като чернодробна недостатъчност, която може да бъде фатална,
- получите някакви симптоми на **инфекция** като **повишена температура**, **възпалено гърло** или **кашлица**, защото това лекарство може да увеличи риска от тежка инфекция, която може да бъде животозастрашаваща,
- получите **кашлица** или **затруднено дишане**, тъй като това може да е признак на възпаление на белия дроб (интерстициална белодробна болест),
- необичайно изтръпване, слабост или болка в ръцете или стъпалата, тъй като това може да е признак на проблеми с нервите (периферна невропатия).

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- слабо намаляване на броя на белите кръвни клетки (левкопения),
- леки алергични реакции,
- загуба на апетит, загуба на тегло (обикновено незначително),
- умора (астения),
- главоболие, замаяване,
- необичайни кожни усещания като изтръпване (парестезия),
- леко повишаване на кръвното налягане,
- диария,
- гадене, повръщане,

- възпаление на устата или язви в устата,
- коремна болка,
- повишение при някои резултати от чернодробни тестове,
- увеличен косопад,
- екзема, суха кожа, обрив, сърбеж,
- тендинит (болка, причинена от възпаление на мембраните, обвиващи сухожилията, обикновено на краката или ръцете),
- повишаване на определени ензими в кръвта (креатин фосфокиназа),
- проблеми с нервите на ръцете или краката (периферна невропатия).

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 до 100 души)

- намаление на броя на червените кръвни клетки (анемия) и намаление на броя на тромбоцитите в кръвта (тромбоцитопения),
- намаление на нивото на калия в кръвта,
- тревожност,
- вкусови нарушения,
- уртикария (копривна треска),
- скъсване на сухожилие,
- повишаване на нивото на липидите в кръвта (холестерол и триглицериди),
- понижаване на нивото на фосфатите в кръвта.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- увеличение на броя на кръвните клетки, наречени еозинофили (еозинофилия); леко намаление на броя на белите кръвни клетки (левкопения); намаление на броя на всички кръвни клетки (панцитопения),
- значително повишение на кръвно налягане,
- възпаление на белия дроб (интерстициална белодробна болест),
- повишение при някои резултати от чернодробни тестове, които могат да доведат до сериозни заболявания като хепатит и жълтеница,
- тежка инфекция, наречени сепсис, която може да бъдат фатална,
- повишаване на определени ензими в кръвта (лактат дехидрогеназа).

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- изразено намаление на броя на някои бели кръвни клетки (агранулоцитоза),
- тежки и потенциално тежки алергични реакции,
- възпаление на малките кръвоносни съдове (васкулит, включително кожен некротизиращ васкулит),
- възпаление на панкреаса (панкреатит),
- тежко чернодробно увреждане като чернодробна недостатъчност или некроза, които могат да бъдат фатални,
- тежки, понякога животозастрашаващи реакции (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе).

Други нежелани реакции като бъбречна недостатъчност, намаление на нивото на пикочна киселина в кръвта, безплодие при мъжете (което е обратимо, когато се спре лечението с това лекарство), кожен лупус (характеризиращ се с обрив/зачервяване на кожни участъци, които са изложени на светлина) и псориазис (новопоявил се или влошаващ се) също могат да се появят с неизвестна честота.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. Как да съхранявате Leflunomide ratiopharm

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Leflunomide ratiopharm

- Активното вещество е лефлуномид.
Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg лефлуномид (leflunomide).
- Другите съставки са: лактоза монохидрат, частично заместена хидроксипропил целулоза, винена киселина, натриев лаурилсулфат и магнезиев стеарат в таблетно ядро, както и лецитин (соеви зърна), поли(винил алкохол), талк, титанов диоксид (E171) и ксантанова гума във филмовото покритие.

Как изглежда Leflunomide ratiopharm и какво съдържа опаковката

Leflunomide ratiopharm 10 mg филмирани таблетки са бели до почти бели и кръгли, с диаметър около 6 mm.

Таблетките са опаковани в бутилки.

Видове опаковки от 30 или 100 филмирани таблетки в една бутилка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

ratiopharm
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия
info@ratiopharm.de

Производител

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Германия

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

ratiopharm España, S.A.
Tel: +34 91 567 29 70

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 42 939 58 92

Ísland

Teva UK Limited, Bretland
Sími: +44 1323 501 111

Italia

Teva Italia s.r.l.
Tel: +39 02 891 798 1

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 677 849 80

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm S.A. Luxembourg
Tél/Tel: +35 2 40 37 27

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419 070

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228 400

Norge

ratiopharm AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Polska

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

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos
Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 424 80 00

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

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

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

Lietuva
UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

Листовка: информация за потребителя

Leflunomide ratiopharm 20 mg филмирани таблетки лефлуномид (leflunomide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Leflunomide ratiopharm и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Leflunomide ratiopharm
3. Как да приемате Leflunomide ratiopharm
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Leflunomide ratiopharm
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Leflunomide ratiopharm и за какво се използва

Leflunomide ratiopharm съдържа активното вещество лефлуномид, което принадлежи към група лекарства, наречени антиревматични лекарства. Тя съдържа активното вещество лефлуномид.

Leflunomide ratiopharm се използва за лечение на възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит или активен псориатичен артрит.

Симптомите на ревматоиден артрит включват възпаление на ставите, подуване, затруднено движение и болка. Други симптоми, които засягат цялото тяло включват загуба на апетит, повишена температура, загуба на енергия и анемия (липса на червени кръвни клетки).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Leflunomide ratiopharm

Не приемайте Leflunomide ratiopharm

- ако някога сте имали **алергични** реакции към лефлуномид (особено сериозни кожни реакции, често придружени с повишена температура, ставни болки, червени петна по кожата или мехури, напр. синдром на Стивънс-Джонсън), фъстъци или соя или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б),
- ако имате някакви **чернодробни проблеми**,
- ако имате умерени до тежки **бъбречни проблеми**,
- ако имате силно понижаване на **белтъците в кръвта** (хипопротеинемия),
- ако страдате от някакъв проблем, който засяга **имунната Ви система** (например СПИН),
- ако имате някакъв проблем с **костния мозък** или ако имате нисък брой червени, или бели кръвни клетки в кръвта, или намален брой тромбоцити в кръвта,
- ако страдате от **сериозна инфекция**,
- ако сте **бременна**, смятате че може да сте бременна или кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Leflunomide ratiopharm

- ако сте боледували от **туберкулоза** или **интерстициална белодробна болест** (белодробно заболяване),
- ако сте **мъж** и искате да станете баща. Тъй като не може да се изключи вероятността за преминаване на Leflunomide ratiopharm в спермата, трябва да се използва сигурна контрацепция по време на лечението с Leflunomide ratiopharm. Мъжете, желаещи да бъдат бащи, трябва да се обърнат към своя лекар, който може да ги посъветва да спрат приемането на Leflunomide ratiopharm и да вземат някои лекарства, за да отстранят Leflunomide ratiopharm бързо и в достатъчна степен от организма си. Ще е необходимо да Ви се направи изследване на кръвта, за да се потвърди, че Leflunomide ratiopharm е отстранен в достатъчна степен от Вашия организъм и след това Вие трябва да изчакате най-малко още 3 месеца преди да се опитвате да създавате деца.

Leflunomide ratiopharm може понякога да причини някои проблеми на кръвта, черния дроб, белите дробове или нервите на ръцете и краката. Може също да причини сериозни алергични реакции или да увеличи риска от тежка инфекция. За повече информация за това, моля, прочетете точка 4 (Възможни нежелани реакции).

Вашият лекар ще извършва **кръвни изследвания** редовно, преди и по време на лечението с Leflunomide ratiopharm, за да проследява кръвните Ви клетки и черния дроб. Вашият лекар също така ще проверява кръвното Ви налягане редовно, тъй като Leflunomide ratiopharm може да причини повишаване на кръвното налягане.

Деца и юноши

Leflunomide ratiopharm не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Leflunomide ratiopharm

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Това е особено важно, ако приемате:

- други лекарства за **ревматоиден артрит** като антималярийни лекарства (напр. хлорохин и хидроксихлорохин), злато, приложено интрамускулно или перорално, D-пенициламин, азатиоприн и други имunosупресивни лекарства (напр. метотрексат), тъй като тези комбинации не са препоръчителни,
- **лекарство, наречено колестирамин (използвано за намаляване на високия холестерол) или активен въглен**, тъй като тези лекарства могат да намалят количеството Leflunomide ratiopharm, което се поема от организма.
- **фенитонин** (използван за лечение на епилепсия), **варфарин** или **фенпрокумон** (използвани за разреждане на кръвта) или **толбутамид** (използван за лечение на диабет тип 2), тъй като тези лекарства могат да увеличат риска от нежелани реакции.

Ако вече приемате **нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)** и/или **кортикостероиди**, можете да продължите да ги вземате след започване на лечението с Leflunomide ratiopharm.

Ваксинации

Ако трябва да бъдете ваксинирани, попитайте Вашия лекар за съвет. Определени ваксинации не трябва да се прилагат докато приемате Leflunomide ratiopharm и известно време след спиране на лечението.

Leflunomide ratiopharm с храна, напитки и алкохол

Leflunomide ratiopharm може да се приема със или без храна.

Не се препоръчва да се консумира алкохол по време на лечение с Leflunomide ratiopharm. Консумацията на алкохол докато приемате Leflunomide ratiopharm може да увеличи риска от увреждане на черния дроб.

Бременност и кърмене

Не приемайте Leflunomide ratiopharm, ако сте или смятате, че може да сте **бременна**. Ако сте бременна, или забременеете, докато приемате Leflunomide ratiopharm, рискът от раждане на бебе със сериозни вродени дефекти е повишен. Жените с детероден потенциал не трябва да приемат Leflunomide ratiopharm без да използват надеждни мерки за предпазване от забременяване.

Информирайте Вашия лекар, ако възнамерявате да забременеете след спиране на лечението с Leflunomide ratiopharm, тъй като е необходимо да се уверите, че не са останали следи от Leflunomide ratiopharm в организма Ви преди да правите опити за забременяване. Това може да отнеме до 2 години. Това изчакване може да се съкрати до няколко седмици чрез приемането на лекарства, които ускоряват отстраняването на Leflunomide ratiopharm от Вашия организъм. Във всички случаи трябва да бъде потвърдено чрез кръвни изследвания, че Leflunomide ratiopharm е отстранена в достатъчна степен от Вашия организъм, като Ви трябва да изчакате най-малко още един месец преди да забременеете.

За допълнителна информация за лабораторното изследване, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Ако имате съмнение, че сте забременяла по време на лечението с Leflunomide ratiopharm или през 2-те години след неговото спиране, трябва **незабавно** да се свържете с Вашия лекар за тест за бременност. При положителен тест за бременност Вашият лекар може да Ви предложи лечение с определени лекарства за отстраняване на Leflunomide ratiopharm бързо и в достатъчна степен от организма Ви, тъй като това може да намали риска за Вашето бебе.

Не приемайте Leflunomide ratiopharm по време на **кърмене**, тъй като левлуномид преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Leflunomide ratiopharm може да Ви накара да се почувствате замаяни, което може да наруши способността Ви за концентрация и реагиране. Ако това Ви се случи не шофирайте и не използвайте машини.

Leflunomide ratiopharm съдържа лактоза.

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него преди да вземете това лекарство.

Leflunomide ratiopharm съдържа соев лецитин.

Ако сте алергични към фъстъци или соя, не приемайте този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Leflunomide ratiopharm

Винаги взимайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната първоначална доза на Leflunomide ratiopharm е една таблетка от 100 mg един път дневно през първите три дни. След това повечето пациенти се нуждаят от доза от:

- 10 или 20 mg Leflunomide ratiopharm веднъж дневно, в зависимост от тежестта на заболяването.

Поглъщайте таблетката цяла с достатъчно вода.

Трябва да минат най-малко 4 седмици от започването на лечението за да почувствате подобрене във Вашето състояние. Някои пациенти може дори да получат по-голямо подобрене след 4 до 6 месеца от лечението.

По принцип Leflunomide ratiopharm се приема дълго време.

Ако сте приели повече от необходимата доза Leflunomide ratiopharm

Ако приемете повече от необходимата доза Leflunomide ratiopharm, обърнете се към Вашия лекар или потърсете друг медицински съвет. Ако е възможно вземете със себе си таблетките или кутията, за да ги покажете на лекаря.

Ако сте пропуснали да приемете Leflunomide ratiopharm

Ако забравите да вземете една доза, вземете я веднага след като си спомните, освен ако не е наближило времето, когато трябва да приемете следващата доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Уведомете Вашия лекар **незабавно** и спрете да вземате Leflunomide ratiopharm:

- ако получите **слабост**, почувствате се замаяни и Ви прималее или имате **затруднено дишане**, тъй като това могат да бъдат признаци на сериозна алергична реакция,
- ако получите **кожен обрив** или **язви в устата**, тъй като те може да са проява на тежки, понякога животозастрашаващи реакции (напр. синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе).

Уведомете Вашия лекар **незабавно**, ако:

- **кожата Ви стане бледа**, изпитвате **умора**, или получавате **синини**, тъй като те може да са признак на нарушения на кръвта, причинени от нарушен баланс на различните видове кръвни клетки, които съставят кръвта
- изпитвате **умора**, **коремна болка** или получите **жълтеница** (жълто оцветяване на очите или кожата), тъй като те може да са признак на сериозни състояния като чернодробна недостатъчност, която може да бъде фатална,
- получите някакви симптоми на **инфекция** като **повишена температура**, **възпалено гърло** или **кашлица**, защото това лекарство може да увеличи риска от тежка инфекция, която може да бъде животозастрашаваща,
- получите **кашлица** или **затруднено дишане**, тъй като това може да е признак на възпаление на белия дроб (интерстициална белодробна болест), необичайно изтръпване, слабост или болка в ръцете или стъпалата, тъй като това може да е признак на проблеми с нервите (периферна невропатия).

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- слабо намаляване на броя на белите кръвни клетки (левкопения),
- леки алергични реакции,
- загуба на апетит, загуба на тегло (обикновено незначително),
- умора (астения),
- главоболие, замаяване,
- необичайни кожни усещания като изтръпване (парестезия),
- леко повишаване на кръвното налягане,
- диария,
- гадене, повръщане,

- възпаление на устата или язви в устата,
- коремна болка,
- увеличение повишение при някои резултати от чернодробни тестове,
- увеличен косопад,
- екзема, суха кожа, обрив, сърбеж,
- тендинит (болка, причинена от възпаление на мембраната, обвиваща сухожилията на краката или ръцете),
- повишаване на определени ензими в кръвта (креатин фосфокиназа),
- проблеми с нервите на ръцете или краката (периферна невропатия).

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- намаление на броя на червените кръвни клетки (анемия) и намаление на броя на тромбоцитите в кръвта (тромбоцитопения),
- намаление на нивото на калия в кръвта,
- тревожност,
- вкусови нарушения,
- уртикария (копривна треска),
- скъсване на сухожилие,
- повишаване на нивото на липидите в кръвта (холестерол и триглицериди),
- понижаване на нивото на фосфатите в кръвта.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000)

- увеличение на броя на кръвните клетки, наречени еозинофили (еозинофилия); леко намаление на броя на белите кръвни клетки (левкопения); намаление на броя на всички кръвни клетки (панцитопения),
- значително повишение на кръвно налягане,
- възпаление на белия дроб (интерстициална белодробна болест),
- повишение при някои резултати от чернодробни тестове, които могат да доведат до сериозни заболявания като хепатит и жълтеница,
- тежка инфекция, наречени сепсис, която може да бъдат фатална,
- повишаване на определени ензими в кръвта (лактат дехидрогеназа).

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- изразено намаление на броя на някои бели кръвни клетки (агранулоцитоза),
- тежки и потенциално тежки алергични реакции,
- възпаление на малките кръвоносни съдове (васкулит, включително кожен некротизиращ васкулит),
- възпаление на панкреаса (панкреатит),
- тежко чернодробно увреждане като чернодробна недостатъчност или некроза, които могат да бъдат фатални,
- тежки, понякога животозастрашаващи реакции (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе).

Други нежелани реакции като бъбречна недостатъчност, намаление на нивото на пикочна киселина в кръвта, безплодие при мъжете (което е обратимо, когато се спре лечението с това лекарство), кожен лупус (характеризиращ се с обрив/зачервяване на кожни участъци, които са изложени на светлина) и псориазис (новопоявил се или влошаващ се) също могат да се появят с неизвестна честота.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. Как да съхранявате Leflunomide ratiopharm

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху бутилката след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадаци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Leflunomide ratiopharm

- Активното вещество е лефлуномид.
Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg лефлуномид (leflunomide).
- Другите съставки са: лактоза монохидрат, частично заместена хидроксипропил целулоза, винена киселина, натриев лаурилсулфат и магнезиев стеарат в таблетно ядро, както и лецитин (соеви зърна), поли(винил алкохол), талк, титанов диоксид (E171) и ксантанова гума във филмовото покритие.

Как изглежда Leflunomide ratiopharm и какво съдържа опаковката

Leflunomide ratiopharm 20 mg филмирани таблетки са бели до почти бели и кръгли, с диаметър около 8 mm с делителна черта от едната страна на таблетката. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

Таблетките са опаковани в бутилки.

Видове опаковки от 30 или 100 филмирани таблетки в една бутилка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

ratiopharm
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия
info@ratiopharm.de

Производител

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Германия

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Luxembourg/Luxemburg
ratiopharm S.A. Luxembourg

Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

ratiopharm España, S.A.
Tel: +34 91 567 29 70

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 42 939 58 92

Ísland

Teva UK Limited, Bretland
Sími: +44 1323 501 111

Italia

Teva Italia s.r.l.
Tel: +39 02 891 798 1

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 677 849 80

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"

Tél/Tel: +35 2 40 37 27

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419 070

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228 400

Norge

ratiopharm AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Polska

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

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos
Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 424 80 00

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

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

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

Tel: +370 5 266 0203

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.