

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Leflunomide medac 10 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg leflunomidu.

*Substancje pomocnicze:*

Każda tabletki powlekana zawiera 78 mg laktozy i 0,06 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekana.

Tabletki powlekana barwy białej lub prawie białej, okrągła, o średnicy około 6 mm.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leflunomid wskazany jest w leczeniu u dorosłych pacjentów z:

- czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów jako produkt leczniczy należący do grupy leków przeciwreumatycznych, modyfikujących przebieg choroby (ang. DMARD – *Disease-Modifying Antirheumatic Drug*).

Niedawne lub równoczesne leczenie pacjenta produktami leczniczymi z grupy DMARD (np. metotreksat), wykazującymi hepatotoksyczne lub hematotoksyczne działanie może zwiększać zagrożenie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; dlatego też decyzję o rozpoczęciu stosowania leflunomidu należy poprzedzić wnikliwą analizą spodziewanych korzyści w stosunku do możliwych zagrożeń.

Co więcej, zastąpienie leflunomidu innym produktem leczniczym z grupy DMARD bez przeprowadzenia procedury wymywania (patrz punkt 4.4), może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nawet po długim czasie od momentu zmiany produktu leczniczego.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno być prowadzone i nadzorowane przez specjalistów mających doświadczenie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Należy kontrolować aktywność aminotransferazy alaninowej - AlAT (transferazy glutaminowopirogronowej surowicy - SGPT) oraz morfologię krwi, w tym obraz białych krwinek i liczbę płytek, równocześnie i z jednakową częstością:

- przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem
- co dwa tygodnie przez pierwszych sześć miesięcy terapii
- a następnie co 8 tygodni (patrz punkt 4.4).

*Dawkowanie*

- W reumatoidalnym zapaleniu stawów: leczenie leflunomidem rozpoczyna się zwykle od dawki początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby. Pominięcie dawki początkowej może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 5.1).  
Zalecana dawka podtrzymująca w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosi 10 do 20 mg jeden raz na dobę. Pacjenci mogą rozpocząć leczenie leflunomidem od dawki 10 mg lub 20 mg, w zależności od ciężkości (aktywności) choroby.

Działanie terapeutyczne widoczne jest zwykle po 4 do 6 tygodniach i stan pacjenta może ulegać dalszej poprawie przez 4 do 6 miesięcy.

Nieznaczna niewydolność nerek nie powoduje konieczności dostosowania dawki.

Dostosowanie dawki nie jest również konieczne u pacjentów powyżej 65. roku życia.

#### Populacja dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Leflunomide medac nie jest zalecany do leczenia pacjentów poniżej 18 lat, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (ang. JRA - *Juvenile Rheumatoid Arthritis*) nie były badane (patrz punkt 5.1 i 5.2).

#### *Sposób podawania*

Tabletki produktu leczniczego Leflunomide medac należy połykać w całości, popijając tabletkę odpowiednią ilością płynu. Przyjmowanie produktu leczniczego Leflunomide medac w trakcie posiłku nie wpływa na jego wchłanianie.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną (szczególnie chorzy, u których wystąpiły w przeszłości: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, rumień wielopostaciowy), orzeszki ziemne lub soję lub nadwrażliwość na inną substancję wchodzącą w skład produktu leczniczego,
- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby,
- Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności np. AIDS,
- Pacjenci ze znacznym zaburzeniem czynności szpiku lub znaczną anemią, leukopenią, neutropenią czy trombocytopenią wywołanymi przez inne czynniki niż reumatoidalne,
- Pacjenci z ciężkimi zakażeniami (patrz punkt 4.4),
- Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek, ponieważ brak wystarczających danych klinicznych o stosowaniu produktu leczniczego w tej grupie pacjentów,
- Pacjenci z ciężką hipoproteinemią np. w zespole nerczycowym,
- Kobiety ciężarne lub w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji w czasie leczenia leflunomidem i po zakończeniu leczenia tak długo, aż stężenie czynnego metabolitu w surowicy zmniejszy się do wartości nie większej niż 0,02 mg/l (patrz punkt 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem należy wykluczyć ciążę,
- Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Nie zaleca się równoczesnego podawania innych produktów leczniczych z grupy DMARD wykazujących hepatotoksyczne lub hematotoksyczne działanie (np. metotreksat).

Czynny metabolit leflunomidu A771726 ma długi biologiczny okres półtrwania, wynoszący zwykle 1 do 4 tygodni. Nawet po zaprzestaniu leczenia leflunomidem mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane (np. uszkodzenie wątroby, toksyczne działanie na układ krwiotwórczy lub reakcje alergiczne, patrz poniżej). W przypadku wystąpienia takich działań lub w innych przypadkach gdy A771726 musi być szybko usunięty z organizmu należy zastosować procedurę wymywania. Procedura może być powtórzona jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Procedura wymywania i inne zalecone działania w przypadku niezamierzonej ciąży, patrz punkt 4.6.

#### *Reakcje dotyczące wątroby*

Znane są bardzo rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby, włącznie tym zgony, występujące podczas leczenia leflunomidem. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii. Przypadki, o których mowa miały miejsce często, jeśli równocześnie podawano pacjentom inne leki o działaniu hepatotoksycznym. Bardzo istotne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących monitorowania pacjentów w trakcie leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem oraz z taką samą częstością, jak kontrole morfologii (co dwa tygodnie), należy kontrolować aktywność AIAT (SGPT) w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii i następnie w odstępach 8-tygodniowych.

W przypadku, kiedy aktywność AIAT (SGPT) jest 2 do 3 razy większa niż górna granica normy należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego z 20 mg do 10 mg i monitorować w odstępie tygodniowym. Jeżeli aktywność AIAT (SGPT) utrzymuje się na poziomie 2 razy wyższym od górnej granicy normy lub jest więcej niż 3 razy większa od górnej granicy normy należy przerwać podawanie leflunomidu i rozpocząć procedurę wymywania. Po przerwaniu podawania leflunomidu zaleca się dalsze monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych do momentu uzyskania prawidłowych wyników.

W trakcie stosowania leflunomidu nie wolno spożywać alkoholu ze względu na możliwość wystąpienia dodatkowego działania uszkadzającego wątrobę.

Ponieważ czynny metabolit leflunomidu A771726 w dużym stopniu wiąże się z białkami, jest metabolizowany przez wątrobę i wydzielany z żółcią można oczekiwać, że jego stężenie w osoczu u pacjentów z hipoproteinemią będzie zwiększone. Ciężka hipoproteinemia lub zaburzenie czynności wątroby stanowi przeciwskazanie do stosowania produktu leczniczego Leflunomide medac (patrz punkt 4.3).

#### *Reakcje dotyczące układu krwiotwórczego*

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem, co 2 tygodnie przez pierwsze 6 miesięcy stosowania produktu leczniczego, a następnie co 8 tygodni musi być przeprowadzone równoczesne badanie aktywności AIAT z badaniem morfologii krwi, w tym oznaczenia całkowitej liczby i obrazu białych krwinek oraz liczby płytek krwi.

Ryzyko wystąpienia zaburzeń hematologicznych jest większe u pacjentów, u których przed leczeniem występowała niedokrwistość, leukopenia i (lub) trombocytopenia, a także u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku jak również u zagrożonych ryzykiem zahamowania czynności szpiku. Jeżeli takie zaburzenia wystąpią należy rozważyć możliwość przeprowadzenia procesu wymywania w celu zmniejszenia stężenia A771726 w osoczu.

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, konieczne jest przerwanie podawania produktu leczniczego Leflunomide medac i innych stosowanych równocześnie leków o działaniu hamującym czynność szpiku oraz rozpoczęcie procedury wymywania.

### *Jednoczesne stosowanie z innymi lekami*

Nie przeprowadzono randomizowanych badań dotyczących stosowania leflunomidu z lekami przeciwmalarycznymi stosowanymi w chorobach reumatycznych (np. chlorochina i hydroksychlorochina), preparatami złota podawanymi doustnie lub domięśniowo, D-penicylaminą, azatiopryną i innymi lekami immunosupresyjnymi w tym inhibitorami czynnika martwicy nowotworów TNF- $\alpha$  (z wyjątkiem metotreksatu, patrz punkt 4.5). Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem powyższych produktów leczniczych jest nieznane, szczególnie w przypadku długotrwałej terapii. Jednoczesne podawanie leflunomidu z innymi produktami leczniczymi należącymi do grupy DMARD (np. metotreksat) nie jest zalecane, ponieważ takie postępowanie terapeutyczne może prowadzić do wystąpienia addytywnego lub nawet synergistycznego działania toksycznego (np. działanie hepato- lub hematotoksyczne).

Zaleca się ostrożność podczas równoczesnego stosowania leflunomidu z produktami leczniczymi innymi niż niesteroidowe leki przeciwzapalne, metabolizowanymi przez CYP2C9, takimi jak fenytoina, warfaryna, fenpropakumon i tolbutamid.

### *Zamiana na inny produkt leczniczy*

Ponieważ leflunomid przez długi czas utrzymuje się w organizmie, zamiana na inny produkt leczniczy z tej samej grupy DMARD (np. metotreksat) bez przeprowadzenia procedury - wymywania może zwiększyć ryzyko wystąpienia działania addytywnego (np. interakcja kinetyczna, działanie toksyczne na narządy) nawet po długim czasie od zmiany produktu leczniczego.

Podobnie stosowane niedawno leczenie produktami leczniczymi działającymi toksycznie na wątrobę lub układ krwiotwórczy (np. metotreksat) może nasilać działania niepożądane. Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem należy wnikliwie ocenić stosunek spodziewanych korzyści do możliwych zagrożeń i zaleca się dokładne monitorowanie pacjenta w pierwszym okresie po zmianie produktu leczniczego.

### *Reakcje skórne*

W przypadku wystąpienia wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej należy przerwać leczenie leflunomidem.

Znane są doniesienia o bardzo rzadko występujących przypadkach zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka u pacjentów leczonych leflunomidem. Wystąpienie zmian skórnych lub zmian na błonach śluzowych, które budzą obawę przekształcenia w wyżej opisane ciężkie reakcje, wymaga przerwania podawania produktu Leflunomide medac oraz innych produktów leczniczych mogących mieć związek z reakcją. Natychmiast należy wdrożyć procedurę wymywania leflunomidu. W takich przypadkach istotna jest całkowita eliminacja produktu leczniczego z organizmu i przeciwwskazane jest ponowne podawanie leflunomidu (patrz punkt 4.3).

### *Zakażenia*

Wiadomo, że produkty lecznicze o właściwościach immunosupresyjnych – jak leflunomid, mogą zwiększać podatność pacjentów na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne. Infekcje te mogą mieć ciężki przebieg i powodować konieczność wczesnego i intensywnego leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkiego, nie poddającego się leczeniu zakażenia konieczne może być przerwanie stosowania leflunomidu i wdrożenie procedury wymywania jak opisano poniżej.

Odnotowano rzadkie przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. PML-*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*), u pacjentów stosujących jednocześnie leflunomid z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Należy rozważyć ryzyko wystąpienia gruźlicy. U pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wystąpienia gruźlicy należy rozważyć wykonanie próby tuberkulinowej.

#### *Reakcje dotyczące układu oddechowego*

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas leczenia leflunomidem śródmiąższowych chorób płuc (patrz punkt 4.8). Ryzyko ich wystąpienia jest większe u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc w wywiadzie. Śródmiąższowe choroby płuc, które w trakcie terapii mogą rozwinąć się w postaci ostrej, są chorobami stanowiącymi potencjalne zagrożenie życia. Pojawienie się objawów ze strony układu oddechowego, takich jak kaszel i duszność, może stanowić powód odstawienia produktu leczniczego i wdrożenia odpowiedniego postępowania diagnostycznego.

#### *Ciśnienie krwi*

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem u pacjenta należy kontrolować ciśnienie krwi, badania takie należy również wykonywać w trakcie leczenia.

#### *Prokreacja (zalecenia dla mężczyzn)*

Mężczyzn należy uprzedzić o możliwości przenoszenia przez męski układ rozrodczy toksycznego działania leflunomidu na płód. Dlatego podczas leczenia powinni także stosować skuteczną antykoncepcję.

Brak dokładnych danych o możliwości przenoszenia przez męski układ rozrodczy działania toksycznego na płód.

Nie prowadzono odnośnych badań z udziałem zwierząt. By zmniejszyć ryzyko do minimum, mężczyzna planujący ojcostwo powinien przerwać przyjmowanie leflunomidu i przez co najmniej 11 dni przyjmować 8 g cholestyraminy 3 razy na dobę lub 50 g sproszkowanego węgla aktywowanego 4 razy na dobę.

W obu przypadkach należy wtedy pierwszy raz oznaczyć stężenie A771726 w osoczu i powtórzyć oznaczenie po upływie co najmniej 14 dni. Jeżeli w obu oznaczeniach stężenie jest mniejsze niż 0,02 mg/l i nie podwyższa się przez co najmniej 3 miesiące, to ryzyko toksycznego działania na płód jest bardzo małe.

#### *Procedura wymywania*

Podaje się 8 g cholestyraminy 3 razy na dobę. Alternatywnie można podać 50 g sproszkowanego węgla aktywowanego 4 razy na dobę. Czas całkowitego usuwania produktu leczniczego wynosi zwykle 11 dni i może ulec zmianie w zależności od obrazu klinicznego lub wyników badań laboratoryjnych.

#### *Laktoza*

Leflunomide medac zawiera laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy, nie należy stosować tego produktu leczniczego.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

Nasilenie objawów niepożądanych może wystąpić, jeżeli produkty lecznicze działające toksycznie na wątrobę lub układ krwiotwórczy podawane były w krótkim okresie przed lub równocześnie z leflunomidem albo gdy takie produkty lecznicze zastosowano po leczeniu leflunomidem, nie przestrzegając okresu wymywania (patrz także zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z

innymi lekami, punkt 4.4). Dlatego też w początkowym okresie po zmianie produktów leczniczych zaleca się ściśle monitorowanie parametrów enzymów wątrobowych i hematologicznych.

W małym badaniu z udziałem 30 pacjentów, którym podawano równocześnie leflunomid (w dawce 10 do 20 mg/dobę) i metotreksat (w dawce 10 do 25 mg/tydzień) - u 5 pacjentów wystąpiło dwu do trzykrotne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. U wszystkich 5 pacjentów aktywność enzymów wątrobowych wróciła do normy; w dwóch przypadkach bez konieczności przerwania podawania obu produktów leczniczych, w pozostałych trzech po odstawieniu leflunomidu. U innych 5 pacjentów wystąpiło ponad trzykrotne, w stosunku do normy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Także u tych pacjentów nieprawidłowości ustąpiły, w 2 przypadkach bez konieczności przerwania podawania obu produktów leczniczych, w 3 przypadkach po odstawieniu leflunomidu.

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między leflunomidem (10 do 20 mg/dobę) i metotreksatem (10 do 25 mg/tydzień) podawanych pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Zaleca się by chorym leczonym leflunomidem nie podawać cholestyraminy lub węgla aktywowanego, ponieważ prowadzi to do szybkiego zmniejszenia w osoczu stężenia A771726 (czynny metabolit leflunomidu, patrz także punkt 5). Wydaje się, że mechanizm ten polega na przerwaniu krążenia jelitowo-wątrobowego metabolitu i (lub) usuwaniu A771726 z przewodu pokarmowego.

Pacjentowi leczonemu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i (lub) kortykosteroidami można dołączyć do terapii leflunomid nie przerywając dotychczasowego leczenia.

Enzymy biorące udział w metabolizmie leflunomidu i jego metabolitów nie są dokładnie poznane. W badaniach *in vivo* wykazano brak interakcji z cymetydyną (niespecyficzny inhibitor cytochromu P-450). Podanie pojedynczej dawki leflunomidu osobom otrzymującym wielokrotne dawki ryfampicyny (niespecyficzny aktywator cytochromu P-450) spowodowało zwiększenie stężenia A771726 o blisko 40 %, przy czym AUC nie uległo znaczącej zmianie. Mechanizm tego działania jest niejasny.

W badaniach *in vitro* wykazano, że A771726 hamuje aktywność cytochromu P-450 2C9 (CYP2C9). W badaniach klinicznych nie obserwowano żadnych niepokojących objawów podczas jednoczesnego stosowania leflunomidu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi metabolizowanymi przez CYP2C9. Zaleca się ostrożność, gdy leflunomid stosuje się równocześnie z innymi niż niesteroidowe leki przeciwzapalne, lekami metabolizowanymi przez CYP2C9 takimi jak fenytoina, warfaryna, fenpropionon i tolbutamid.

W badaniach z udziałem zdrowych ochotniczek, którym podawano jednocześnie leflunomid i doustną trójfazową pigułkę antykoncepcyjną zawierającą 30 µg etynyloestradolu nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności pigułki antykoncepcyjnej ani zmiany parametrów farmakokinetycznych A771726.

### *Szczepienia*

Brak danych klinicznych o skuteczności i bezpieczeństwie szczepień podczas leczenia leflunomidem. Nie zaleca się więc szczepień szczepionkami zawierającymi żywe atenuowane szczepy drobnoustrojów. Planując podanie szczepionki zawierającej żywe szczepy już po odstawieniu produktu Leflunomide medac należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania leflunomidu.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### *Ciąża*

Przypuszcza się, że czynny metabolit leflunomidu A771726 może wywoływać ciężkie wady wrodzone. Leflunomide medac jest przeciwwskazana do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i do 2 lat po okresie leczenia (patrz „okres oczekiwania” poniżej) lub do 11 dni po okresie leczenia (patrz skrócona „procedura wymywania ” poniżej).

Pacjentce należy zalecić, by w przypadku opóźnienia miesiączki lub jakichkolwiek przesłanek wskazujących na ciążę, niezwłocznie zgłosiła się do lekarza i przeprowadziła test ciążowy. W przypadku potwierdzenia ciąży lekarz musi przedyskutować z pacjentką, jakie jest zagrożenie dla ciąży. Jest możliwe, że szybkie zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu we krwi poprzez wdrożenie opisanej poniżej procedury eliminacji, zaraz po stwierdzeniu opóźnienia miesiączki, może zmniejszyć ryzyko dla płodu.

W małym badaniu prospektywnym u kobiet (n=64), które nieumyślnie zaszły w ciążę podczas stosowania lefludomidu i stosowały go przez okres nie dłuższy niż 3 tygodnie po zapłodnieniu i zostały poddane procedurze wymywania, nie zaobserwowano znaczących różnic (p=0,13) w całkowitym wskaźniku poważnych zaburzeń strukturalnych płodu (5,4%) w porównaniu do dwóch grup badanych kobiet (4,2% w grupie ciężarnych chorych kobiet [n=108] i 4,2 % w grupie ciężarnych, zdrowych kobiet [n=78]).

Kobietom, które leczone są leflunomidem, a chcą zająć w ciążę zaleca się jedną z poniższych metod postępowania, zapewniających nie narażenie płodu na toksyczne działanie A771726 (osiągnięcie stężenia metabolitu w osoczu mniejszego niż 0,02 mg/l).

#### *Okres oczekiwania*

Zmniejszenie stężenia metabolitu A771726 w osoczu do wartości mniejszej niż 0,02 mg/l następuje po długim czasie. Można oczekiwać osiągnięcia takiego stężenia metabolitu po około 2 latach od zakończenia leczenia leflunomidem.

Po dwuletnim okresie oczekiwania mierzy się po raz pierwszy stężenie A771726 w osoczu. Następnego takiego pomiaru dokonuje się po co najmniej 14 dniach. Jeżeli wyniki stężenia obu pomiarów są mniejsze niż 0,02 mg/l nie ma zagrożenia teratogennym działaniem produktu leczniczego.

By uzyskać więcej informacji dotyczących wykonywania pomiaru należy skontaktować się z wytwórcą produktu lub jego miejscowym przedstawicielem (patrz punkt 7).

#### *Procedura wymywania*

Po zaprzestaniu leczenia leflunomidem:

- cholestyramina 8 g podawana 3 razy na dobę przez 11 dni,
- alternatywnie 50 g węgla aktywowanego w proszku podawanego 4 razy na dobę przez 11 dni

Oprócz postępowania przyspieszającego eliminację produktu leczniczego z organizmu zaleca się przeprowadzenie 2 pomiarów stężenia czynnego metabolitu w osoczu w odstępie 14 dni, a także okres karencji wynoszący półtora miesiąca od momentu, w którym pierwszy raz stężenie metabolitu w osoczu wynosiło nie więcej niż 0,02 mg/l i wtedy można planować zajście w ciążę.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o 2 letnim okresie, który musi upłynąć od zakończenia leczenia leflunomidem do planowanego zajścia w ciążę. Jeżeli 2 letni okres oczekiwania, podczas którego musi być stosowana skuteczna antykoncepcja jest zbyt długi, zaleca się przeprowadzenie postępowania przyspieszającego osiągnięcie bezpiecznego stężenia produktu leczniczego w osoczu.



Zarówno cholestyramina jak i sproszkowany węgiel aktywowany mogą wpływać na wchłanianie estrogenów oraz progestagenów, stąd stosowanie hormonalnej antykoncepcji w tym czasie może być zawodne. Zaleca się stosowanie w tym okresie alternatywnych metod antykoncepcji.

#### *Laktacja*

Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że leflunomid i jego metabolity przenikają do mleka matki. Kobiety karmiące nie mogą w związku z tym stosować leflunomidu.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W przypadku występowania takich objawów niepożądanych jak zawroty głowy, zaburzeniu może ulec zdolność koncentracji i szybkość reakcji. Pacjenci, u których występują takie działania, nie powinni prowadzić samochodu ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej występujące działania niepożądane po zastosowaniu leflunomidu to: łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi, leukopenia, parastezja, ból głowy, zawroty głowy, biegunka, nudności, wymioty, zaburzenia błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej), ból brzucha, wypadanie włosów, wyprysk, wysypka (włączając wysypkę grudkowo - plamkową), świąd, suchość skóry, zapalenie pochewki ścięgna, wzrost kinazy kreatynowej (CK), anoreksja, spadek masy ciała (zazwyczaj nieznaczny), osłabienie, łagodne reakcje alergiczne i wzrost parametrów wątrobowych (aminotransferaz - głównie AlAT, rzadziej gamma-GT, fosfatazy zasadowej, bilirubiny).

Klasyfikacja spodziewanej częstości występowania:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

#### *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*

Rzadko: ciężkie zakażenia w tym posocznica, które mogą prowadzić do zgonu

Podobnie jak inne środki lecznicze o właściwościach immunosupresyjnych leflunomid może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (patrz także punkt 4.4). Może się zwiększać zapadalność na różne infekcje (szczególnie nieżyt nosa, zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc).

#### *Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*

Ryzyko wystąpienia nowotworu łagodnego, szczególnie zaburzenia limfoproliferatywnego, zwiększa się w wyniku stosowania czynników immunosupresyjnych.

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Często: leukopenia (leukocyty  $> 2$  G/l)

Niezbyt często: niedokrwistość, łagodna trombocytopenia (płytki  $< 100$  G/l)

Rzadko: niedokrwistość aplastyczna (prawdopodobnie spowodowana mechanizmem antyproliferatywnym), leukopenia (leukocyty  $< 2$  G/l), eozynofilia

Bardzo rzadko: agranulocytoza

Poprzedzające, równoczesne lub następujące po podawaniu leflunomidu stosowanie produktów o możliwym działaniu mielotoksycznym może być związane z większym ryzykiem występowania niepożądanych reakcji hematologicznych.

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Często: łagodne reakcje alergiczne  
Bardzo rzadko: ciężkie reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, zapalenie naczyń, w tym zapalenie naczyń z martwicą skóry

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Często: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK)  
Niezbyt często: hipokaliemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia  
Rzadko: zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH)  
Częstość nieznana: hipourykemia

#### *Zaburzenia psychiczne*

Niezbyt często: niepokój

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często: parestezja, ból głowy, zawroty głowy  
Bardzo rzadko: neuropatia obwodowa

#### *Zaburzenia serca*

Często: łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi  
Rzadko: poważny wzrost ciśnienia tętniczego krwi

#### *Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Rzadko: śródmiąższowe choroby płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc), które mogą prowadzić do zgonu

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Często: biegunka, nudności, wymioty, jadłowstręt, choroby śluzówki jamy ustnej (np. aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej), bóle brzucha  
Niezbyt często: zaburzenia smaku  
Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy, zwłaszcza AlAT, rzadziej gamma-glutamylotransferazy, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny)  
Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczkacholestaza  
Bardzo rzadko: ciężkie uszkodzenie wątroby takie jak niewydolność wątroby i ostra martwica wątroby, które mogą prowadzić do zgonu

#### *Zaburzenia skóry i tkanki łącznej*

Często: nasilenie wypadania włosów, wyprysk, wysypka (w tym wysypka grudkowopłamkowa), świąd, suchość skóry  
Niezbyt często: pokrzywka  
Bardzo rzadko: toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Często: zapalenie pochewek ścięgien  
Niezbyt często: zerwanie ścięgna

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Częstość nieznana: niewydolność nerek

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Częstość nieznana: minimalne (odwracalne) zmniejszenie stężenia plemników, całkowitej ilości i ruchliwości plemników

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Często: anoreksja, zmniejszenie masy ciała ( zazwyczaj nieznaczny), osłabienie

## **4.9 Przedawkowanie**

*Objawy*

Istnieją doniesienia o przypadkach przewlekłego przedawkowania u pacjentów przyjmujących produkt Leflunomide medac w dawkach dobowych do pięć razy większych niż zalecana dawka dobową, oraz doniesienia o ostrym przedawkowaniu u dorosłych i dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie zgłoszono występowania zdarzeń niepożądanych. Następujące zdarzenia niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa leflunomidu: bóle brzucha, nudności, biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, niedokrwistość, leukopenia, świąd i wysypka.

*Postępowanie*

W przypadku przedawkowania lub zatrucia zaleca się podawanie cholestyraminy lub węgla aktywowanego w celu przyspieszenia eliminacji leflunomidu. Trzem zdrowym ochotnikom podawano doustnie cholestyraminę w dawce 8 g trzy razy na dobę. Stężenie A771726 zmniejszyło się po 24 godzinach o 40 % a po 48 godzinach od 49 do 65 %.

Podanie doustnie lub przez zgłąbniak nosowo-żołądkowy węgla aktywowanego (zawiesina zrobiona z proszku; 50 g co 6 godzin przez 24 godziny) zmniejszyło stężenie czynnego metabolitu A771726 o 37 % w ciągu 24 godzin i o 48 % w ciągu 48 godzin.

Proces eliminacji (wymywania) można powtórzyć, jeżeli stan kliniczny pacjenta tego wymaga.

Badania z zastosowaniem hemodializy i CAPD (ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej) wykazują, że A771726, główny metabolit leflunomidu, nie poddaje się dializie.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA13

*Farmakologia u ludzi*

Leflunomid jest produktem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby, o właściwościach antyproliferacyjnych.

*Farmakologia u zwierząt*

Skuteczność leflunomidu potwierdzono w badaniach na zwierzęcych modelach zapalenia stawów oraz innych chorób autoimmunologicznych i transplantacji, szczególnie, gdy był podawany w fazie uwrażliwienia. Leflunomid ma właściwości immunomodulujące i immunosupresyjne, działa antyproliferacyjnie i wykazuje właściwości przeciwzapalne. Leflunomid wykazuje najlepsze działanie ochronne w odniesieniu do zwierzęcego modelu choroby autoimmunologicznej, szczególnie gdy podaje się go we wczesnej fazie choroby.

*In vivo* jest szybko i prawie całkowicie metabolizowany do A771726, który jest czynny *in vitro* i prawdopodobnie odpowiedzialny za działanie terapeutyczne.

*Sposób działania*

A771726 jest czynnym metabolitem leflunomidu, hamuje aktywność występującego u ludzi enzymu dehydrogenazy dihydroorotanu (DHODH) i wykazuje właściwości antyproliferacyjne.

### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

Skuteczność działania produktu Leflunomide medac w reumatoidalnym zapaleniu stawów wykazano w 4 kontrolowanych badaniach klinicznych (1 fazy II i 3 fazy III). Randomizowane badanie fazy II - YU203, obejmujące 402 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów trwało 6 miesięcy. Placebo otrzymywało 102 pacjentów, leflunomid w dawce 5 mg/dobę - 95, leflunomid w dawce 10 mg/dobę - 101, a leflunomid w dawce 25 mg/dobę - 104 pacjentów. Czas trwania leczenia wynosił 6 miesięcy.

Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniach III fazy otrzymywali przez 3 doby dawkę początkową leflunomidu wynoszącą -100 mg/dobę.

Randomizowane badanie MN301 objęło 358 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 133 pacjentów, sulfasalazynę w dawce 2 g/dobę 133 pacjentów, placebo 92 pacjentów. Leczenie trwało 6 miesięcy.

Badanie MN303, prowadzone metodą ślepej próby, było kontynuacją badania MN301. W badaniu tym nie podawano pacjentom placebo. Porównywano działanie leflunomidu z sulfasalazyną stosowanych przez 12 miesięcy.

Randomizowane badanie MN302 z udziałem 999 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 501 pacjentów, metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień, podwyższonej do 15 mg/tydzień otrzymywało 498 pacjentów. Badanie trwało 12 miesięcy. Dodatkowe podawanie soli kwasu foliowego nie było obowiązkowe i objęło 10 % uczestników badania.

Randomizowane badanie US301 z udziałem 482 pacjentów z czynną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów prowadzono przez 12 miesięcy. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 182 pacjentów, metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień, zwiększonej do 15 mg/tydzień 182 pacjentów, placebo 118 pacjentów. Wszyscy uczestnicy badania otrzymywali foliany w dawce 1 mg dwa razy na dobę.

We wszystkich 3 kontrolowanych badaniach klinicznych leflunomid w dawce dobowej co najmniej 10 mg (10 do 25 mg w badaniu YU203, 20 mg w badaniach MN301 i US301) zmniejszał lepiej niż placebo objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów w stopniu istotnym statystycznie. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wg ACR (ang. *American College of Rheumatology*) w badaniu YU203 wynosił 27,7 % po placebo; 31,9 % po 5 mg leflunomidu, 50,5 % po 10 mg produktu leczniczego oraz 54,5 % po 25 mg leflunomidu na dobę. W badaniach III fazy, wskaźnik odpowiedzi wg ACR dla leflunomidu w dawce 20 mg/dobę w porównaniu z placebo wynosił odpowiednio 54,6 % i 28,6 % (badanie MN301) oraz 49,4 % w porównaniu z 26,3 % (badanie US 301). Po 12 miesiącach podawania leflunomidu wskaźnik odpowiedzi wg ACR wynosił 52,3 % (badanie MN301/303), 50,5 % (badanie MN302) i 49,4 % (badanie US 301) w porównaniu do 53,8 % (badanie MN301/302) u pacjentów leczonych sulfasalazyną, 64,8 % (badanie MN302) i 43,9 % (badanie US301) u pacjentów leczonych metotreksatem. W badaniu MN302 leflunomid był znacząco mniej skuteczny niż metotreksat. W badaniu US301 nie obserwowano znamienych różnic między głównymi parametrami świadczącymi o skuteczności leflunomidu i metotreksatu. Nie obserwowano różnic między leflunomidem i sulfasalazyną (badanie MN301). Działanie leflunomidu było widoczne po 1 miesiącu, stabilizowało się po 3 do 6 miesiącach i trwało przez cały czas leczenia.

Badanie randomizowane, nie dające preferencji żadnej z badanych grup, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby w ocenie grup równoległych, przeprowadzono dla porównania skuteczności dwóch różnych dawek podtrzymujących leflunomidu, 10 mg i 20 mg. Z rezultatów można wnioskować, że wyniki skuteczności były bardziej korzystne po zastosowaniu dawki podtrzymującej 20 mg, z drugiej strony wyniki bezpieczeństwa stosowania wskazują na większe bezpieczeństwo dawki podtrzymującej 10 mg na dobę.

### *Dzieci i młodzież*

Lefludomid badano w jednym wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną u 94 pacjentów (47 w każdym ramieniu) z wielostawowym młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA). Pacjenci byli w wieku od 3 do 17 lat z czynnym JRA z zajęciem wielu stawów niezależnie od rodzaju początku choroby i nie przyjmowali wcześniej metotreksatu ani leflunomidu.

W badaniu dawka początkowa i podtrzymująca zostały ustalone w trzech kategoriach wagowych <20 kg, 20-40 kg i > 40 kg. Po 16 tygodniach leczenia obserwowano statystycznie znaczącą skuteczność terapii metotreksatem JRA. Definicja poprawy (ang. DOI - *Definition of Improvement*)  $\geq 30\%$  ( $p=0,02$ ). U pacjentów działanie utrzymywało się przez 48 tygodni (patrz punkt 4.2). Schemat działań niepożądanych leflunomidu i metotreksatu wydaje się być podobny ale dawki stosowane u pacjentów z mniejszą wagą ciała powodowały relatywnie mniejszą ekspozycję (patrz punkt 5.2). Te dane nie pozwalają na rekomendowanie skutecznej i bezpiecznej dawki.

#### *Badania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu*

W randomizowanym badaniu oceniano współczynnik odpowiedzi klinicznej u pacjentów nieleczonych lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) ( $n=121$ ) z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy otrzymywali 20 mg lub 100 mg leflunomidu w dwóch równoległych grupach podczas wstępnej trzydniowej fazy podwójnie ślepej próby. Po fazie wstępnej rozpoczęła się trzymiesięczna podtrzymująca faza otwartej próby, podczas której obie grupy pacjentów otrzymywały leflunomid w dawce 20 mg na dobę. Nie zaobserwowano narastającej korzyści całkowitej w badanej populacji po zastosowaniu dawki początkowej. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania otrzymane z obu leczonych grup były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania leflunomidu; niemniej jednak częstotliwość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych była wyższa u pacjentów otrzymujących dawkę początkową 100 mg leflunomidu.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Leflunomid szybko przekształca się w czynny metabolit A771726 w trakcie metabolizmu pierwszego przejścia (otwarcie pierścienia) zachodzącego w ścianie jelit i wątrobie. W badaniach z udziałem 3 zdrowych ochotników, którym podano znakowany radioizotopem  $^{14}\text{C}$ -leflunomid nie wykryto w osoczu, moczu czy kale niezmienionego leflunomidu. W innych badaniach wykrywano czasami w osoczu nie zmieniony leflunomid, ale w stężeniach rzędu ng/ml.

Jedynym wykrywanym metabolitem był znakowany radioaktywnie A771726. Metabolit ten jest odpowiedzialny za wszystkie działania *in vivo* Leflunomide medac.

#### *Wchłanianie*

Wyniki badań z produktem znakowanym izotopem  $^{14}\text{C}$  wskazują, że co najmniej 82 do 95 % dawki produktu leczniczego ulega wchłanianiu. Czas, w którym osiągnęte jest najwyższe stężenie metabolitu A771726 w osoczu jest różny; po podaniu pojedynczej dawki może on wynosić od 1 do 24 godzin. Leflunomid można podawać w czasie posiłków, ponieważ stopień wchłaniania jest podobny po podawaniu produktu leczniczego po jedzeniu i na czczo. Ze względu na bardzo długi okres półtrwania A771726 (około 2 tygodnie) w badaniach klinicznych stosowano dawkę nasycającą 100 mg leflunomidu przez 3 doby, aby szybko osiągnąć stan równowagi metabolitu w osoczu. Ocenia się, że bez stosowania dawki nasycającej (uderzeniowej), stałe stężenie metabolitu w osoczu byłoby osiągnęte po blisko 2 miesiącach. W badaniach klinicznych, w których podawano chorym z reumatoidalnym zapaleniem stawów wielokrotne dawki produktu leczniczego, parametry farmakokinetyczne metabolitu A771726 wykazywały liniowość w zakresie dawek 5-25 mg. Badania te wykazały ścisłą zależność między wynikiem klinicznym, a stężeniem metabolitu A771726 w osoczu i podaną dawką dobową leflunomidu. Po podawaniu dawek rzędu 20 mg/dobę, średnie stężenie A771726 w osoczu w stanie równowagi wynosiło około 35  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . W stanie równowagi stężenie metabolitu w osoczu kumulowało się około 33-35 razy w stosunku do podania dawki pojedynczej.

#### *Dystrybucja*

U ludzi w osoczu, A771726 intensywnie wiąże się z białkami osocza (albuminami). Wolna frakcja metabolitu A771726 wynosi około 0,62 %. Wiązanie A771726 z białkami przebiega liniowo w zakresie terapeutycznych dawek produktu leczniczego. Wiązanie A771726 z białkami było zmniejszone i bardziej zróżnicowane u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub przewlekłą niewydolnością nerek. A771726 wiąże się w dużym stopniu z białkami i może prowadzić do wypierania z tych połączeń innych produktów leczniczych. Jednakże w badaniach *in vitro*, dotyczących wiązania produktu leczniczego z białkami osocza nie wykazano interakcji z warfaryną w stężeniach stosowanych klinicznie. W podobnych badaniach wykazano, że ibuprofen i diklofenak nie wypierają A771726 z połączeń z białkami, natomiast w obecności tolbutamidu wolna frakcja A771726 zwiększa się dwu - do trzykrotnie. Metabolit A771726 wypiera ibuprofen, diklofenak i tolbutamid, ale wolne frakcje tych produktów leczniczych zwiększają się tylko o 10 do 50 %. Nie ma danych wskazujących na kliniczne znaczenie tych działań. Mała pozorna objętość dystrybucji (około 11 litrów) koreluje ze znacznym stopniem wiązania A771726 z białkami. Brak preferencyjnego wychwytu produktu leczniczego przez erytrocyty.

### *Metabolizm*

Leflunomid jest metabolizowany do jednego głównego metabolitu A771726 i wielu o mniejszym znaczeniu, włączając w to TFMA (4-trifluorometyloanilina). Biotransformacja leflunomidu do A771726 i dalszy metabolizm A771726 nie jest kontrolowany przez jeden enzym i odbywa się w mikrosomach i cytoplazmie komórek. Badania interakcji z cymetydyną (niespecyficzny inhibitor cytochromu P-450) i ryfampicyną (niespecyficzny aktywator cytochromu P-450) wskazują, że *in vivo* enzymy CYP tylko w niewielkim stopniu biorą udział w metabolizmie leflunomidu.

### *Eliminacja*

Wydalenie A771726 jest powolne i charakteryzuje je wartość klirensu wynosząca około 31 ml/godz. Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów wynosi w przybliżeniu 2 tygodnie. Po podaniu dawki znakowanego izotopem leflunomidu, radioaktywność wydalana była równomiernie zarówno w kale, prawdopodobnie poprzez wydzielanie z żółcią, jak i w moczu. Metabolit A771726 można było wykryć w moczu i kale po 36 dniach od podania pojedynczej dawki. Główne metabolity wydalane w moczu to glukuronidowe produkty pochodne leflunomidu (oznaczane w próbkach pobieranych od czasu 0 do 24 godzin) oraz pochodne A771726. Głównym metabolitem wydalonym z kałem był A771726.

Wykazano, że podanie człowiekowi doustnie zawiesiny węgla aktywowanego lub cholestyraminy prowadzi do szybkiego i znacznego zwiększenia wydalania A771726 oraz zmniejszenia jego stężenia w osoczu (patrz punkt 4.9) Wydaje się, że jest to wywołane mechanizmem usuwania metabolitu z przewodu pokarmowego i (lub) przerwania krążenia jelitowo-wątrobowego metabolitu.

### *Farmakokinetyka w przypadku niewydolności nerek*

Leflunomid podano w dawce jednorazowej 100 mg trzem chorym poddanym hemodializie i 3 pacjentom poddanym dializie otrzewnowej (ang. CAPD - *Continuous Peritoneal Dialysis*). Farmakokinetyka A771726 u pacjentów poddawanych CAPD była podobna, jak u ochotników. U pacjentów hemodializowanych zaobserwowano szybszą eliminację A771726, co nie było spowodowane usuwaniem produktu leczniczego podczas dializy.

### *Farmakokinetyka w przypadku niewydolności wątroby*

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Czynny metabolit A771726 w dużym stopniu wiąże się z białkami i ulega metabolizmowi w wątrobie, a następnie jest wydalany z żółcią. Procesy te mogą być zaburzone w przypadku zaburzeń czynności wątroby.

### *Właściwości farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży*

Właściwości farmakokinetyczne związku A771726 po podaniu lefludomidu zbadano w grupie 73 dzieci i młodzieży z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA) z zajęciem wielu stawów, w wieku od 3 do 17 lat. Wyniki analizy parametrów farmakokinetycznych w populacji, w tych badaniach wykazały zmniejszenie ekspozycji układowej (mierzonej jako C<sub>ss</sub>) na związek A 771726 wśród dzieci i młodzieży o masie ciała ≤40 kg, w porównaniu z dorosłymi pacjentami z reumatoidalnym zapaleniem stawów (patrz punkt 4.2).

*Właściwości farmakokinetyczne u osób w podeszłym wieku*

Dane farmakokinetyczne dotyczące osób w podeszłym wieku (>65 lat) są ograniczone, ale zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi u osób dorosłych w młodszym wieku.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Toksyczność ostrą leflunomidu badano podając produkt leczniczy drogą doustną i dootrzewnową myszom i szczurom. Wielokrotne doustne podawanie leflunomidu przez 3 miesiące myszom, przez 6 miesięcy szczurom i psom oraz przez 1 miesiąc małpom pozwoliło na ustalenie, że narządami narażonymi na toksyczne działanie są szpik, krew, układ pokarmowy, skóra, śledziona, grasica i węzły chłonne.

Skutkami działania toksycznego były: niedokrwistość, leukopenia, zmniejszona liczba płytek, choroby szpiku; wynikały one z podstawowego mechanizmu działania związku (hamowanie syntezy DNA). U szczurów i psów znaleziono ciała Heinza i (lub) Howell-Jolly'ego. Inne działania na serce, wątrobę, rogówkę i drogi oddechowe można wytłumaczyć zakażeniem będącym wynikiem immunosupresji. Działanie toksyczne stwierdzano u zwierząt, którym podawano dawki produktu leczniczego równe dawkom terapeutycznym stosowanym u ludzi.

Nie stwierdzono by leflunomid wywierał działanie mutagenne. Jeden z metabolitów, TFMA (4-trifluorometyloanilina) powodował *in vitro* uszkodzenia chromosomów i mutacje punktowe, brak jednak dostatecznych informacji by odnieść te dane do działania *in vivo*.

W badaniach na szczurach leflunomid nie wykazywał działania rakotwórczego. W badaniach rakotwórczości na myszach zauważono zwiększenie częstości występowania chłoniaka złośliwego u samców, u których stosowano największe dawki leflunomidu. Działanie to ma prawdopodobnie związek z immunosupresyjnymi właściwościami leflunomidu. U samic myszy stwierdzono, zależną od dawki, większą częstość występowania gruczolaka oskrzelikowo-pęcherzykowego i raka płuca. Znaczenie wyników otrzymanych w badaniach na myszach w klinicznym zastosowaniu leflunomidu nie jest jasne.

Leflunomid badany na zwierzęcych modelach nie wykazywał własności antygenowych. Stosowany w wielokrotnych dawkach w zakresie dawek terapeutycznych dla ludzi, leflunomid wykazywał działanie embriotoksyczne i teratogenne u szczurów i królików oraz wywierał niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze. Płodność nie ulegała zmniejszeniu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna  
hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona  
kwas winowy  
sodu laurylosiarczan  
magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

lecytyna,sojowa  
alkohol poliwinylowy  
talk  
tytanu dwutlenek (E171)  
guma ksantan

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

HDPE - butelka o pojemności 40 ml, z szeroką szyjką, z zakrętką i pojemnikiem z substancją pochłaniającą wilgoć (biały żel krzemionkowy), zawierająca 30, 60, 90 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Fehlandtstr. 3  
20354 Hamburg  
Niemcy

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/10/637/001 (10 mg, 30 tabletek)  
EU/1/10/637/002 (10 mg, 60 tabletek)  
EU/1/10/637/003 (10 mg, 90 tabletek)  
EU/1/10/637/004 (10 mg, 100 tabletek)

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 27 lipiec 2010.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO.**



Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide medac 20 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg leflunomidu.

*Substancje pomocnicze:*

Każda tabletki powlekana zawiera 152 mg laktozy i 0,12 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Tabletki powlekana barwy białej lub prawie białej, okrągła, o średnicy 8 mm oraz z oznaczeniem podziału z jednej strony tabletki. Tabletkę można podzielić na połowy.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leflunomid wskazany jest w leczeniu u dorosłych pacjentów z:

- czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów jako produkt leczniczy należący do grupy leków przeciwreumatycznych, modyfikujących przebieg choroby (ang. DMARD – *Disease-Modifying Antirheumatic Drug*).

Niedawne lub równoczesne leczenie pacjenta produktami leczniczymi z grupy DMARD (np. metotreksat), wykazującymi hepatotoksyczne lub hematotoksyczne działanie może zwiększać zagrożenie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; dlatego też decyzję o rozpoczęciu stosowania leflunomidu należy poprzedzić wnikliwą analizą spodziewanych korzyści w stosunku do możliwych zagrożeń.

Co więcej, zastąpienie leflunomidu innym produktem leczniczym z grupy DMARD bez przeprowadzenia procedury wymywania (patrz punkt 4.4), może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nawet po długim czasie od momentu zmiany produktu leczniczego.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone i nadzorowane przez specjalistów mających doświadczenie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Należy kontrolować aktywność aminotransferazy alaninowej - AlAT (transferazy glutaminowopirogronowej surowicy - SGPT) oraz morfologię krwi, w tym obraz białych krwinek i liczbę płytek, równocześnie i z jednakową częstością:

- przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem
- co dwa tygodnie przez pierwszych sześć miesięcy terapii
- a następnie co 8 tygodni (patrz punkt 4.4).

*Dawkowanie*

- W reumatoidalnym zapaleniu stawów: leczenie leflunomidem rozpoczyna się zwykle od dawki początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby. Pomińnięcie dawki początkowej może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 5.1).  
Zalecana dawka podtrzymująca w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosi 10 do 20 mg jeden raz na dobę. Pacjenci mogą rozpocząć leczenie leflunomidem od dawki 10 mg lub 20 mg, w zależności od ciężkości (aktywności) choroby.

Działanie terapeutyczne widoczne jest zwykle po 4 do 6 tygodniach i stan pacjenta może ulegać dalszej poprawie przez 4 do 6 miesięcy.

Nieznaczna niewydolność nerek nie powoduje konieczności dostosowania dawki.

Dostosowanie dawki nie jest również konieczne u pacjentów powyżej 65. roku życia.

#### Populacja dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Leflunomide medac nie jest zalecany do leczenia pacjentów poniżej 18 lat, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (ang. JRA - *Juvenile Rheumatoid Arthritis*) nie były badane (patrz punkt 5.1 i 5.2).

#### *Sposób podawania*

Tabletki produktu leczniczego Leflunomide medac należy połykać w całości, popijając tabletkę odpowiednią ilością płynu. Przyjmowanie produktu leczniczego Leflunomide medac w trakcie posiłku nie wpływa na jego wchłanianie.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną (szczególnie chorzy, u których wystąpiły w przeszłości: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, rumień wielopostaciowy), orzeszki ziemne lub soję lub nadwrażliwość na inną substancję wchodzącą w skład produktu leczniczego,
- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby,
- Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności np. AIDS,
- Pacjenci ze znacznym zaburzeniem czynności szpiku lub znaczną anemią, leukopenią, neutropenią czy trombocytopenią wywołanymi przez inne czynniki niż reumatoidalne,
- Pacjenci z ciężkimi zakażeniami (patrz punkt 4.4),
- Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek, ponieważ brak wystarczających danych klinicznych o stosowaniu produktu leczniczego w tej grupie pacjentów,
- Pacjenci z ciężką hipoproteinemią np. w zespole nerczycowym,
- Kobiety ciężarne lub w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji w czasie leczenia leflunomidem i po zakończeniu leczenia tak długo, aż stężenie czynnego metabolitu w surowicy zmniejszy się do wartości nie większej niż 0,02 mg/l (patrz punkt 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem należy wykluczyć ciążę,
- Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Nie zaleca się równoczesnego podawania innych produktów leczniczych z grupy DMARD wykazujących hepatotoksyczne lub hematotoksyczne działanie (np. metotreksat).

Czynny metabolit leflunomidu A771726 ma długi biologiczny okres półtrwania, wynoszący zwykle 1 do 4 tygodni. Nawet po zaprzestaniu leczenia leflunomidem mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane (np. uszkodzenie wątroby, toksyczne działanie na układ krwiotwórczy lub reakcje alergiczne, patrz poniżej). W przypadku wystąpienia takich działań lub w innych przypadkach gdy A771726 musi być szybko usunięty z organizmu należy zastosować procedurę wymywania. Procedura może być powtórzona jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Procedura wymywania i inne zalecone działania w przypadku niezamierzonej ciąży, patrz punkt 4.6.

#### *Reakcje dotyczące wątroby*

Znane są bardzo rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby, włącznie tym zgony, występujące podczas leczenia leflunomidem. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii. Przypadki, o których mowa miały miejsce często, jeśli równocześnie podawano pacjentom inne leki o działaniu hepatotoksycznym. Bardzo istotne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących monitorowania pacjentów w trakcie leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem oraz z taką samą częstością, jak kontrole morfologii (co dwa tygodnie), należy kontrolować aktywność AIAT (SGPT) w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii i następnie w odstępach 8-tygodniowych.

W przypadku, kiedy aktywność AIAT (SGPT) jest 2 do 3 razy większa niż górna granica normy należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego z 20 mg do 10 mg i monitorować w odstępie tygodniowym. Jeżeli aktywność AIAT (SGPT) utrzymuje się na poziomie 2 razy wyższym od górnej granicy normy lub jest więcej niż 3 razy większa od górnej granicy normy należy przerwać podawanie leflunomidu i rozpocząć procedurę wymywania. Po przerwaniu podawania leflunomidu zaleca się dalsze monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych do momentu uzyskania prawidłowych wyników.

W trakcie stosowania leflunomidu nie wolno spożywać alkoholu ze względu na możliwość wystąpienia dodatkowego działania uszkadzającego wątrobę.

Ponieważ czynny metabolit leflunomidu A771726 w dużym stopniu wiąże się z białkami, jest metabolizowany przez wątrobę i wydzielany z żółcią można oczekiwać, że jego stężenie w osoczu u pacjentów z hipoproteinemią będzie zwiększone. Ciężka hipoproteinemia lub zaburzenie czynności wątroby stanowi przeciwskazanie do stosowania produktu leczniczego Leflunomide medac (patrz punkt 4.3).

#### *Reakcje dotyczące układu krwiotwórczego*

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem, co 2 tygodnie przez pierwsze 6 miesięcy stosowania produktu leczniczego, a następnie co 8 tygodni musi być przeprowadzone równoczesne badanie aktywności AIAT z badaniem morfologii krwi, w tym oznaczenia całkowitej liczby i obrazu białych krwinek oraz liczby płytek krwi.

Ryzyko wystąpienia zaburzeń hematologicznych jest większe u pacjentów, u których przed leczeniem występowała niedokrwistość, leukopenia i (lub) trombocytopenia, a także u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku jak również u zagrożonych ryzykiem zahamowania czynności szpiku. Jeżeli takie zaburzenia wystąpią należy rozważyć możliwość przeprowadzenia procesu wymywania w celu zmniejszenia stężenia A771726 w osoczu.

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, konieczne jest przerwanie podawania produktu leczniczego Leflunomide medac i innych stosowanych równocześnie leków o działaniu hamującym czynność szpiku oraz rozpoczęcie procedury wymywania.

### *Jednoczesne stosowanie z innymi lekami*

Nie przeprowadzono randomizowanych badań dotyczących stosowania leflunomidu z lekami przeciwmalarycznymi stosowanymi w chorobach reumatycznych (np. chlorochina i hydroksychlorochina), preparatami złota podawanymi doustnie lub domięśniowo, D-penicylaminą, azatiopryną i innymi lekami immunosupresyjnymi w tym inhibitorami czynnika martwicy nowotworów TNF- $\alpha$  (z wyjątkiem metotreksatu, patrz punkt 4.5). Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem powyższych produktów leczniczych jest nieznane, szczególnie w przypadku długotrwałej terapii. Jednoczesne podawanie leflunomidu z innymi produktami leczniczymi należącymi do grupy DMARD (np. metotreksat) nie jest zalecane, ponieważ takie postępowanie terapeutyczne może prowadzić do wystąpienia addytywnego lub nawet synergistycznego działania toksycznego (np. działanie hepato- lub hematotoksyczne).

Zaleca się ostrożność podczas równoczesnego stosowania leflunomidu z produktami leczniczymi innymi niż niesteroidowe leki przeciwzapalne, metabolizowanymi przez CYP2C9, takimi jak fenytoina, warfaryna, fenpropakumon i tolbutamid.

### *Zamiana na inny produkt leczniczy*

Ponieważ leflunomid przez długi czas utrzymuje się w organizmie, zamiana na inny produkt leczniczy z tej samej grupy DMARD (np. metotreksat) bez przeprowadzenia procedury - wymywania może zwiększyć ryzyko wystąpienia działania addytywnego (np. interakcja kinetyczna, działanie toksyczne na narządy) nawet po długim czasie od zmiany produktu leczniczego.

Podobnie stosowane niedawno leczenie produktami leczniczymi działającymi toksycznie na wątrobę lub układ krwiotwórczy (np. metotreksat) może nasilać działania niepożądane. Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem należy wnikliwie ocenić stosunek spodziewanych korzyści do możliwych zagrożeń i zaleca się dokładne monitorowanie pacjenta w pierwszym okresie po zmianie produktu leczniczego.

### *Reakcje skórne*

W przypadku wystąpienia wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej należy przerwać leczenie leflunomidem.

Znane są doniesienia o bardzo rzadko występujących przypadkach zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka u pacjentów leczonych leflunomidem. Wystąpienie zmian skórnych lub zmian na błonach śluzowych, które budzą obawę przekształcenia w wyżej opisane ciężkie reakcje, wymaga przerwania podawania produktu Leflunomide medac oraz innych produktów leczniczych mogących mieć związek z reakcją. Natychmiast należy wdrożyć procedurę wymywania leflunomidu. W takich przypadkach istotna jest całkowita eliminacja produktu leczniczego z organizmu i przeciwwskazane jest ponowne podawanie leflunomidu (patrz punkt 4.3).

### *Zakażenia*

Wiadomo, że produkty lecznicze o właściwościach immunosupresyjnych – jak leflunomid, mogą zwiększać podatność pacjentów na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne. Infekcje te mogą mieć ciężki przebieg i powodować konieczność wczesnego i intensywnego leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkiego, nie poddającego się leczeniu zakażenia konieczne może być przerwanie stosowania leflunomidu i wdrożenie procedury wymywania jak opisano poniżej.

Odnotowano rzadkie przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *PML-Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*), u pacjentów stosujących jednocześnie leflunomid z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Należy rozważyć ryzyko wystąpienia gruźlicy. U pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wystąpienia gruźlicy należy rozważyć wykonanie próby tuberkulinowej.

#### *Reakcje dotyczące układu oddechowego*

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas leczenia leflunomidem śródmiąższowych chorób płuc (patrz punkt 4.8). Ryzyko ich wystąpienia jest większe u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc w wywiadzie. Śródmiąższowe choroby płuc, które w trakcie terapii mogą rozwinąć się w postaci ostrej, są chorobami stanowiącymi potencjalne zagrożenie życia. Pojawienie się objawów ze strony układu oddechowego, takich jak kaszel i duszność, może stanowić powód odstawienia produktu leczniczego i wdrożenia odpowiedniego postępowania diagnostycznego.

#### *Ciśnienie krwi*

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem u pacjenta należy kontrolować ciśnienie krwi, badania takie należy również wykonywać w trakcie leczenia.

#### *Prokreacja (zalecenia dla mężczyzn)*

Mężczyzn należy uprzedzić o możliwości przenoszenia przez męski układ rozrodczy toksycznego działania leflunomidu na płód. Dlatego podczas leczenia powinni także stosować skuteczną antykoncepcję.

Brak dokładnych danych o możliwości przenoszenia przez męski układ rozrodczy działania toksycznego na płód.

Nie prowadzono odnośnych badań z udziałem zwierząt. By zmniejszyć ryzyko do minimum, mężczyzna planujący ojcostwo powinien przerwać przyjmowanie leflunomidu i przez co najmniej 11 dni przyjmować 8 g cholestyraminy 3 razy na dobę lub 50 g sproszkowanego węgla aktywowanego 4 razy na dobę.

W obu przypadkach należy wtedy pierwszy raz oznaczyć stężenie A771726 w osoczu i powtórzyć oznaczenie po upływie co najmniej 14 dni. Jeżeli w obu oznaczeniach stężenie jest mniejsze niż 0,02 mg/l i nie podwyższa się przez co najmniej 3 miesiące, to ryzyko toksycznego działania na płód jest bardzo małe.

#### *Procedura wymywania*

Podaje się 8 g cholestyraminy 3 razy na dobę. Alternatywnie można podać 50 g sproszkowanego węgla aktywowanego 4 razy na dobę. Czas całkowitego usuwania produktu leczniczego wynosi zwykle 11 dni i może ulec zmianie w zależności od obrazu klinicznego lub wyników badań laboratoryjnych.

#### *Laktoza*

Leflunomide medac zawiera laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy, nie należy stosować tego produktu leczniczego.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

Nasilenie objawów niepożądanych może wystąpić, jeżeli produkty lecznicze działające toksycznie na wątrobę lub układ krwiotwórczy podawane były w krótkim okresie przed lub równocześnie z leflunomidem albo gdy takie produkty lecznicze zastosowano po leczeniu leflunomidem, nie przestrzegając okresu wymywania (patrz także zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z

innymi lekami, punkt 4.4). Dlatego też w początkowym okresie po zmianie produktów leczniczych zaleca się ściśle monitorowanie parametrów enzymów wątrobowych i hematologicznych.

W małym badaniu z udziałem 30 pacjentów, którym podawano równocześnie leflunomid (w dawce 10 do 20 mg/dobę) i metotreksat (w dawce 10 do 25 mg/tydzień) - u 5 pacjentów wystąpiło dwu do trzykrotne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. U wszystkich 5 pacjentów aktywność enzymów wątrobowych wróciła do normy; w dwóch przypadkach bez konieczności przerwania podawania obu produktów leczniczych, w pozostałych trzech po odstawieniu leflunomidu. U innych 5 pacjentów wystąpiło ponad trzykrotne, w stosunku do normy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Także u tych pacjentów nieprawidłowości ustąpiły, w 2 przypadkach bez konieczności przerwania podawania obu produktów leczniczych, w 3 przypadkach po odstawieniu leflunomidu.

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między leflunomidem (10 do 20 mg/dobę) i metotreksatem (10 do 25 mg/tydzień) podawanych pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Zaleca się by chorym leczonym leflunomidem nie podawać cholestyraminy lub węgla aktywowanego, ponieważ prowadzi to do szybkiego zmniejszenia w osoczu stężenia A771726 (czynny metabolit leflunomidu, patrz także punkt 5). Wydaje się, że mechanizm ten polega na przerwaniu krążenia jelitowo-wątrobowego metabolitu i (lub) usuwaniu A771726 z przewodu pokarmowego.

Pacjentowi leczonemu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i (lub) kortykosteroidami można dołączyć do terapii leflunomid nie przerywając dotychczasowego leczenia.

Enzymy biorące udział w metabolizmie leflunomidu i jego metabolitów nie są dokładnie poznane. W badaniach *in vivo* wykazano brak interakcji z cymetydyną (niespecyficzny inhibitor cytochromu P-450). Podanie pojedynczej dawki leflunomidu osobom otrzymującym wielokrotne dawki ryfampicyny (niespecyficzny aktywator cytochromu P-450) spowodowało zwiększenie stężenia A771726 o blisko 40 %, przy czym AUC nie uległo znaczącej zmianie. Mechanizm tego działania jest niejasny.

W badaniach *in vitro* wykazano, że A771726 hamuje aktywność cytochromu P-450 2C9 (CYP2C9). W badaniach klinicznych nie obserwowano żadnych niepokojących objawów podczas jednoczesnego stosowania leflunomidu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi metabolizowanymi przez CYP2C9. Zaleca się ostrożność, gdy leflunomid stosuje się równocześnie z innymi niż niesteroidowe leki przeciwzapalne, lekami metabolizowanymi przez CYP2C9 takimi jak fenytoina, warfaryna, fenpropionon i tolbutamid.

W badaniach z udziałem zdrowych ochotniczek, którym podawano jednocześnie leflunomid i doustną trójfazową pigułkę antykoncepcyjną zawierającą 30 µg etynyloestradolu nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności pigułki antykoncepcyjnej ani zmiany parametrów farmakokinetycznych A771726.

### *Szczepienia*

Brak danych klinicznych o skuteczności i bezpieczeństwie szczepień podczas leczenia leflunomidem. Nie zaleca się więc szczepień szczepionkami zawierającymi żywe atenuowane szczepy drobnoustrojów. Planując podanie szczepionki zawierającej żywe szczepy już po odstawieniu produktu Leflunomide medac należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania leflunomidu.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### *Ciąża*

Przypuszcza się, że czynny metabolit leflunomidu A771726 może wywoływać ciężkie wady wrodzone. Leflunomide medac jest przeciwwskazana do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i do 2 lat po okresie leczenia (patrz „okres oczekiwania” poniżej) lub do 11 dni po okresie leczenia (patrz skrócona „procedura wymywania ” poniżej).

Pacjentce należy zalecić, by w przypadku opóźnienia miesiączki lub jakichkolwiek przesłanek wskazujących na ciążę, niezwłocznie zgłosiła się do lekarza i przeprowadziła test ciążowy. W przypadku potwierdzenia ciąży lekarz musi przedyskutować z pacjentką, jakie jest zagrożenie dla ciąży. Jest możliwe, że szybkie zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu we krwi poprzez wdrożenie opisanej poniżej procedury eliminacji, zaraz po stwierdzeniu opóźnienia miesiączki, może zmniejszyć ryzyko dla płodu.

W małym badaniu prospektywnym u kobiet (n=64), które nieumyślnie zaszły w ciążę podczas stosowania lefludomidu i stosowały go przez okres nie dłuższy niż 3 tygodnie po zapłodnieniu i zostały poddane procedurze wymywania, nie zaobserwowano znaczących różnic (p=0,13) w całkowitym wskaźniku poważnych zaburzeń strukturalnych płodu (5,4%) w porównaniu do dwóch grup badanych kobiet (4,2% w grupie ciężarnych chorych kobiet [n=108] i 4,2 % w grupie ciężarnych, zdrowych kobiet [n=78]).

Kobietom, które leczone są leflunomidem, a chcą zająć w ciążę zaleca się jedną z poniższych metod postępowania, zapewniających nie narażenie płodu na toksyczne działanie A771726 (osiągnięcie stężenia metabolitu w osoczu mniejszego niż 0,02 mg/l).

#### *Okres oczekiwania*

Zmniejszenie stężenia metabolitu A771726 w osoczu do wartości mniejszej niż 0,02 mg/l następuje po długim czasie. Można oczekiwać osiągnięcia takiego stężenia metabolitu po około 2 latach od zakończenia leczenia leflunomidem.

Po dwuletnim okresie oczekiwania mierzy się po raz pierwszy stężenie A771726 w osoczu. Następnego takiego pomiaru dokonuje się po co najmniej 14 dniach. Jeżeli wyniki stężenia obu pomiarów są mniejsze niż 0,02 mg/l nie ma zagrożenia teratogennym działaniem produktu leczniczego.

By uzyskać więcej informacji dotyczących wykonywania pomiaru należy skontaktować się z wytwórcą produktu lub jego miejscowym przedstawicielem (patrz punkt 7).

#### *Procedura wymywania*

Po zaprzestaniu leczenia leflunomidem:

- cholestyramina 8 g podawana 3 razy na dobę przez 11 dni,
- alternatywnie 50 g węgla aktywowanego w proszku podawanego 4 razy na dobę przez 11 dni

Oprócz postępowania przyspieszającego eliminację produktu leczniczego z organizmu zaleca się przeprowadzenie 2 pomiarów stężenia czynnego metabolitu w osoczu w odstępie 14 dni, a także okres karencji wynoszący półtora miesiąca od momentu, w którym pierwszy raz stężenie metabolitu w osoczu wynosiło nie więcej niż 0,02 mg/l i wtedy można planować zajście w ciążę.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o 2 letnim okresie, który musi upłynąć od zakończenia leczenia leflunomidem do planowanego zajścia w ciążę. Jeżeli 2 letni okres oczekiwania, podczas którego musi być stosowana skuteczna antykoncepcja jest zbyt długi, zaleca się przeprowadzenie postępowania przyspieszającego osiągnięcie bezpiecznego stężenia produktu leczniczego w osoczu.



Zarówno cholestyramina jak i sproszkowany węgiel aktywowany mogą wpływać na wchłanianie estrogenów oraz progestagenów, stąd stosowanie hormonalnej antykoncepcji w tym czasie może być zawodne. Zaleca się stosowanie w tym okresie alternatywnych metod antykoncepcji.

### *Laktacja*

Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że leflunomid i jego metabolity przenikają do mleka matki. Kobiety karmiące nie mogą w związku z tym stosować leflunomidu.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W przypadku występowania takich objawów niepożądanych jak zawroty głowy, zaburzeniu może ulec zdolność koncentracji i szybkość reakcji. Pacjenci, u których występują takie działania, nie powinni prowadzić samochodu ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

## **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej występujące działania niepożądane po zastosowaniu leflunomidu to: łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi, leukopenia, parastezja, ból głowy, zawroty głowy, biegunka, nudności, wymioty, zaburzenia błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej), ból brzucha, wypadanie włosów, wyprysk, wysypka (włączając wysypkę grudkowo - plamkową), świąd, suchość skóry, zapalenie pochewki ścięgna, wzrost kinazy kreatynowej (CK), anoreksja, spadek masy ciała (zazwyczaj nieznaczny), osłabienie, łagodne reakcje alergiczne i wzrost parametrów wątrobowych (aminotransferaz - głównie AlAT, rzadziej gamma-GT, fosfatazy zasadowej, bilirubiny).

Klasyfikacja spodziewanej częstości występowania:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

### *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*

Rzadko: ciężkie zakażenia w tym posocznica, które mogą prowadzić do zgonu

Podobnie jak inne środki lecznicze o właściwościach immunosupresyjnych leflunomid może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (patrz także punkt 4.4). Może się zwiększać zapadalność na różne infekcje (szczególnie nieżyt nosa, zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc).

### *Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*

Ryzyko wystąpienia nowotworu łagodnego, szczególnie zaburzenia limfoproliferatywnego, zwiększa się w wyniku stosowania czynników immunosupresyjnych.

### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Często: leukopenia (leukocyty  $> 2$  G/l)

Niezbyt często: niedokrwistość, łagodna trombocytopenia (płytki  $< 100$  G/l)

Rzadko: niedokrwistość aplastyczna (prawdopodobnie spowodowana mechanizmem antyproliferatywnym), leukopenia (leukocyty  $< 2$  G/l), eozynofilia

Bardzo rzadko: agranulocytoza

Poprzedzające, równoczesne lub następujące po podawaniu leflunomidu stosowanie produktów o możliwym działaniu mielotoksycznym może być związane z większym ryzykiem występowania niepożądanych reakcji hematologicznych.

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Często: łagodne reakcje alergiczne  
Bardzo rzadko: ciężkie reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, zapalenie naczyń, w tym zapalenie naczyń z martwicą skóry

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Często: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK)  
Niezbyt często: hipokaliemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia  
Rzadko: zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH)  
Częstość nieznana: hipourykemia

#### *Zaburzenia psychiczne*

Niezbyt często: niepokój

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często: parestezja, ból głowy, zawroty głowy  
Bardzo rzadko: neuropatia obwodowa

#### *Zaburzenia serca*

Często: łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi  
Rzadko: poważny wzrost ciśnienia tętniczego krwi

#### *Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Rzadko: śródmiąższowe choroby płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc), które mogą prowadzić do zgonu

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Często: biegunka, nudności, wymioty, jadłowstręt, choroby śluzówki jamy ustnej (np. aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej), bóle brzucha  
Niezbyt często: zaburzenia smaku  
Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy, zwłaszcza AlAT, rzadziej gamma-glutamylotransferazy, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny)  
Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczkacholestaza  
Bardzo rzadko: ciężkie uszkodzenie wątroby takie jak niewydolność wątroby i ostra martwica wątroby, które mogą prowadzić do zgonu

#### *Zaburzenia skóry i tkanki łącznej*

Często: nasilenie wypadania włosów, wyprysk, wysypka (w tym wysypka grudkowopłamkowa), świąd, suchość skóry  
Niezbyt często: pokrzywka  
Bardzo rzadko: toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Często: zapalenie pochewek ścięgien  
Niezbyt często: zerwanie ścięgna

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Częstość nieznana: niewydolność nerek

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Częstość nieznana: minimalne (odwracalne) zmniejszenie stężenia plemników, całkowitej ilości i ruchliwości plemników

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Często: anoreksja, zmniejszenie masy ciała ( zazwyczaj nieznaczny), osłabienie

## **4.9 Przedawkowanie**

*Objawy*

Istnieją doniesienia o przypadkach przewlekłego przedawkowania u pacjentów przyjmujących produkt Leflunomide medac w dawkach dobowych do pięć razy większych niż zalecana dawka dobową, oraz doniesienia o ostrym przedawkowaniu u dorosłych i dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie zgłoszono występowania zdarzeń niepożądanych. Następujące zdarzenia niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa leflunomidu: bóle brzucha, nudności, biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, niedokrwistość, leukopenia, świąd i wysypka.

*Postępowanie*

W przypadku przedawkowania lub zatrucia zaleca się podawanie cholestyraminy lub węgla aktywowanego w celu przyspieszenia eliminacji leflunomidu. Trzem zdrowym ochotnikom podawano doustnie cholestyraminę w dawce 8 g trzy razy na dobę. Stężenie A771726 zmniejszyło się po 24 godzinach o 40 % a po 48 godzinach od 49 do 65 %.

Podanie doustnie lub przez zgłąbniak nosowo-żołądkowy węgla aktywowanego (zawiesina zrobiona z proszku; 50 g co 6 godzin przez 24 godziny) zmniejszyło stężenie czynnego metabolitu A771726 o 37 % w ciągu 24 godzin i o 48 % w ciągu 48 godzin.

Proces eliminacji (wymywania) można powtórzyć, jeżeli stan kliniczny pacjenta tego wymaga.

Badania z zastosowaniem hemodializy i CAPD (ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej) wykazują, że A771726, główny metabolit leflunomidu, nie poddaje się dializie.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA13

*Farmakologia u ludzi*

Leflunomid jest produktem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby, o właściwościach antyproliferacyjnych.

*Farmakologia u zwierząt*

Skuteczność leflunomidu potwierdzono w badaniach na zwierzęcych modelach zapalenia stawów oraz innych chorób autoimmunologicznych i transplantacji, szczególnie, gdy był podawany w fazie uwrażliwienia. Leflunomid ma właściwości immunomodulujące i immunosupresyjne, działa antyproliferacyjnie i wykazuje właściwości przeciwzapalne. Leflunomid wykazuje najlepsze działanie ochronne w odniesieniu do zwierzęcego modelu choroby autoimmunologicznej, szczególnie gdy podaje się go we wczesnej fazie choroby.

*In vivo* jest szybko i prawie całkowicie metabolizowany do A771726, który jest czynny *in vitro* i prawdopodobnie odpowiedzialny za działanie terapeutyczne.

*Sposób działania*

A771726 jest czynnym metabolitem leflunomidu, hamuje aktywność występującego u ludzi enzymu dehydrogenazy dihydroorotanu (DHODH) i wykazuje właściwości antyproliferacyjne.

### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

Skuteczność działania produktu Leflunomide medac w reumatoidalnym zapaleniu stawów wykazano w 4 kontrolowanych badaniach klinicznych (1 fazy II i 3 fazy III). Randomizowane badanie fazy II - YU203, obejmujące 402 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów trwało 6 miesięcy. Placebo otrzymywało 102 pacjentów, leflunomid w dawce 5 mg/dobę - 95, leflunomid w dawce 10 mg/dobę - 101, a leflunomid w dawce 25 mg/dobę - 104 pacjentów. Czas trwania leczenia wynosił 6 miesięcy.

Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniach III fazy otrzymywali przez 3 doby dawkę początkową leflunomidu wynoszącą -100 mg/dobę.

Randomizowane badanie MN301 objęło 358 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 133 pacjentów, sulfasalazynę w dawce 2 g/dobę 133 pacjentów, placebo 92 pacjentów. Leczenie trwało 6 miesięcy.

Badanie MN303, prowadzone metodą ślepej próby, było kontynuacją badania MN301. W badaniu tym nie podawano pacjentom placebo. Porównywano działanie leflunomidu z sulfasalazyną stosowanych przez 12 miesięcy.

Randomizowane badanie MN302 z udziałem 999 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 501 pacjentów, metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień, podwyższonej do 15 mg/tydzień otrzymywało 498 pacjentów. Badanie trwało 12 miesięcy. Dodatkowe podawanie soli kwasu foliowego nie było obowiązkowe i objęło 10 % uczestników badania.

Randomizowane badanie US301 z udziałem 482 pacjentów z czynną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów prowadzono przez 12 miesięcy. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 182 pacjentów, metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień, zwiększonej do 15 mg/tydzień 182 pacjentów, placebo 118 pacjentów. Wszyscy uczestnicy badania otrzymywali foliany w dawce 1 mg dwa razy na dobę.

We wszystkich 3 kontrolowanych badaniach klinicznych leflunomid w dawce dobowej co najmniej 10 mg (10 do 25 mg w badaniu YU203, 20 mg w badaniach MN301 i US301) zmniejszał lepiej niż placebo objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów w stopniu istotnym statystycznie. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wg ACR (ang. *American College of Rheumatology*) w badaniu YU203 wynosił 27,7 % po placebo; 31,9 % po 5 mg leflunomidu, 50,5 % po 10 mg produktu leczniczego oraz 54,5 % po 25 mg leflunomidu na dobę. W badaniach III fazy, wskaźnik odpowiedzi wg ACR dla leflunomidu w dawce 20 mg/dobę w porównaniu z placebo wynosił odpowiednio 54,6 % i 28,6 % (badanie MN301) oraz 49,4 % w porównaniu z 26,3 % (badanie US 301). Po 12 miesiącach podawania leflunomidu wskaźnik odpowiedzi wg ACR wynosił 52,3 % (badanie MN301/303), 50,5 % (badanie MN302) i 49,4 % (badanie US 301) w porównaniu do 53,8 % (badanie MN301/302) u pacjentów leczonych sulfasalazyną, 64,8 % (badanie MN302) i 43,9 % (badanie US301) u pacjentów leczonych metotreksatem. W badaniu MN302 leflunomid był znacząco mniej skuteczny niż metotreksat. W badaniu US301 nie obserwowano znamienych różnic między głównymi parametrami świadczącymi o skuteczności leflunomidu i metotreksatu. Nie obserwowano różnic między leflunomidem i sulfasalazyną (badanie MN301). Działanie leflunomidu było widoczne po 1 miesiącu, stabilizowało się po 3 do 6 miesiącach i trwało przez cały czas leczenia.

Badanie randomizowane, nie dające preferencji żadnej z badanych grup, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby w ocenie grup równoległych, przeprowadzono dla porównania skuteczności dwóch różnych dawek podtrzymujących leflunomidu, 10 mg i 20 mg. Z rezultatów można wnioskować, że wyniki skuteczności były bardziej korzystne po zastosowaniu dawki podtrzymującej 20 mg, z drugiej strony wyniki bezpieczeństwa stosowania wskazują na większe bezpieczeństwo dawki podtrzymującej 10 mg na dobę.

### *Dzieci i młodzież*

Lefludomid badano w jednym wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną u 94 pacjentów (47 w każdym ramieniu) z wielostawowym młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA). Pacjenci byli w wieku od 3 do 17 lat z czynnym JRA z zajęciem wielu stawów niezależnie od rodzaju początku choroby i nie przyjmowali wcześniej metotreksatu ani leflunomidu.

W badaniu dawka początkowa i podtrzymująca zostały ustalone w trzech kategoriach wagowych <20 kg, 20-40 kg i > 40 kg. Po 16 tygodniach leczenia obserwowano statystycznie znaczącą skuteczność terapii metotreksatem JRA. Definicja poprawy (ang. DOI - *Definition of Improvement*)  $\geq 30\%$  ( $p=0,02$ ). U pacjentów działanie utrzymywało się przez 48 tygodni (patrz punkt 4.2). Schemat działań niepożądanych leflunomidu i metotreksatu wydaje się być podobny ale dawki stosowane u pacjentów z mniejszą wagą ciała powodowały relatywnie mniejszą ekspozycję (patrz punkt 5.2). Te dane nie pozwalają na rekomendowanie skutecznej i bezpiecznej dawki.

#### *Badania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu*

W randomizowanym badaniu oceniano współczynnik odpowiedzi klinicznej u pacjentów nieleczonych lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) ( $n=121$ ) z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy otrzymywali 20 mg lub 100 mg leflunomidu w dwóch równoległych grupach podczas wstępnej trzydniowej fazy podwójnie ślepej próby. Po fazie wstępnej rozpoczęła się trzymiesięczna podtrzymująca faza otwartej próby, podczas której obie grupy pacjentów otrzymywały leflunomid w dawce 20 mg na dobę. Nie zaobserwowano narastającej korzyści całkowitej w badanej populacji po zastosowaniu dawki początkowej. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania otrzymane z obu leczonych grup były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania leflunomidu; niemniej jednak częstotliwość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych była wyższa u pacjentów otrzymujących dawkę początkową 100 mg leflunomidu.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Leflunomid szybko przekształca się w czynny metabolit A771726 w trakcie metabolizmu pierwszego przejścia (otwarcie pierścienia) zachodzącego w ścianie jelit i wątrobie. W badaniach z udziałem 3 zdrowych ochotników, którym podano znakowany radioizotopem  $^{14}\text{C}$ -leflunomid nie wykryto w osoczu, moczu czy kale niezmienionego leflunomidu. W innych badaniach wykrywano czasami w osoczu nie zmieniony leflunomid, ale w stężeniach rzędu ng/ml.

Jedynym wykrywanym metabolitem był znakowany radioaktywnie A771726. Metabolit ten jest odpowiedzialny za wszystkie działania *in vivo* Leflunomide medac.

#### *Wchłanianie*

Wyniki badań z produktem znakowanym izotopem  $^{14}\text{C}$  wskazują, że co najmniej 82 do 95 % dawki produktu leczniczego ulega wchłanianiu. Czas, w którym osiągnęte jest najwyższe stężenie metabolitu A771726 w osoczu jest różny; po podaniu pojedynczej dawki może on wynosić od 1 do 24 godzin. Leflunomid można podawać w czasie posiłków, ponieważ stopień wchłaniania jest podobny po podawaniu produktu leczniczego po jedzeniu i na czczo. Ze względu na bardzo długi okres półtrwania A771726 (około 2 tygodnie) w badaniach klinicznych stosowano dawkę nasycającą 100 mg leflunomidu przez 3 doby, aby szybko osiągnąć stan równowagi metabolitu w osoczu. Ocenia się, że bez stosowania dawki nasycającej (uderzeniowej), stałe stężenie metabolitu w osoczu byłoby osiągnęte po blisko 2 miesiącach. W badaniach klinicznych, w których podawano chorym z reumatoidalnym zapaleniem stawów wielokrotne dawki produktu leczniczego, parametry farmakokinetyczne metabolitu A771726 wykazywały liniowość w zakresie dawek 5-25 mg. Badania te wykazały ścisłą zależność między wynikiem klinicznym, a stężeniem metabolitu A771726 w osoczu i podaną dawką dobową leflunomidu. Po podawaniu dawek rzędu 20 mg/dobę, średnie stężenie A771726 w osoczu w stanie równowagi wynosiło około 35  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . W stanie równowagi stężenie metabolitu w osoczu kumulowało się około 33-35 razy w stosunku do podania dawki pojedynczej.

#### *Dystrybucja*

U ludzi w osoczu, A771726 intensywnie wiąże się z białkami osocza (albuminami). Wolna frakcja metabolitu A771726 wynosi około 0,62 %. Wiązanie A771726 z białkami przebiega liniowo w zakresie terapeutycznych dawek produktu leczniczego. Wiązanie A771726 z białkami było zmniejszone i bardziej zróżnicowane u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub przewlekłą niewydolnością nerek. A771726 wiąże się w dużym stopniu z białkami i może prowadzić do wypierania z tych połączeń innych produktów leczniczych. Jednakże w badaniach *in vitro*, dotyczących wiązania produktu leczniczego z białkami osocza nie wykazano interakcji z warfaryną w stężeniach stosowanych klinicznie. W podobnych badaniach wykazano, że ibuprofen i diklofenak nie wypierają A771726 z połączeń z białkami, natomiast w obecności tolbutamidu wolna frakcja A771726 zwiększa się dwu - do trzykrotnie. Metabolit A771726 wypiera ibuprofen, diklofenak i tolbutamid, ale wolne frakcje tych produktów leczniczych zwiększają się tylko o 10 do 50 %. Nie ma danych wskazujących na kliniczne znaczenie tych działań. Mała pozorna objętość dystrybucji (około 11 litrów) koreluje ze znacznym stopniem wiązania A771726 z białkami. Brak preferencyjnego wychwytu produktu leczniczego przez erytrocyty.

### *Metabolizm*

Leflunomid jest metabolizowany do jednego głównego metabolitu A771726 i wielu o mniejszym znaczeniu, włączając w to TFMA (4-trifluorometyloanilina). Biotransformacja leflunomidu do A771726 i dalszy metabolizm A771726 nie jest kontrolowany przez jeden enzym i odbywa się w mikrosomach i cytoplazmie komórek. Badania interakcji z cymetydyną (niespecyficzny inhibitor cytochromu P-450) i ryfampicyną (niespecyficzny aktywator cytochromu P-450) wskazują, że *in vivo* enzymy CYP tylko w niewielkim stopniu biorą udział w metabolizmie leflunomidu.

### *Eliminacja*

Wydalenie A771726 jest powolne i charakteryzuje je wartość klirensu wynosząca około 31 ml/godz. Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów wynosi w przybliżeniu 2 tygodnie. Po podaniu dawki znakowanego izotopem leflunomidu, radioaktywność wydalana była równomiernie zarówno w kale, prawdopodobnie poprzez wydzielanie z żółcią, jak i w moczu. Metabolit A771726 można było wykryć w moczu i kale po 36 dniach od podania pojedynczej dawki. Główne metabolity wydalane w moczu to glukuronidowe produkty pochodne leflunomidu (oznaczane w próbkach pobieranych od czasu 0 do 24 godzin) oraz pochodne A771726. Głównym metabolitem wydalonym z kałem był A771726.

Wykazano, że podanie człowiekowi doustnie zawiesiny węgla aktywowanego lub cholestyraminy prowadzi do szybkiego i znacznego zwiększenia wydalania A771726 oraz zmniejszenia jego stężenia w osoczu (patrz punkt 4.9) Wydaje się, że jest to wywołane mechanizmem usuwania metabolitu z przewodu pokarmowego i (lub) przerwania krążenia jelitowo-wątrobowego metabolitu.

### *Farmakokinetyka w przypadku niewydolności nerek*

Leflunomid podano w dawce jednorazowej 100 mg trzem chorym poddanym hemodializie i 3 pacjentom poddanym dializie otrzewnowej (ang. CAPD - *Continuous Peritoneal Dialysis*). Farmakokinetyka A771726 u pacjentów poddawanych CAPD była podobna, jak u ochotników. U pacjentów hemodializowanych zaobserwowano szybszą eliminację A771726, co nie było spowodowane usuwaniem produktu leczniczego podczas dializy.

### *Farmakokinetyka w przypadku niewydolności wątroby*

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Czynny metabolit A771726 w dużym stopniu wiąże się z białkami i ulega metabolizmowi w wątrobie, a następnie jest wydalany z żółcią. Procesy te mogą być zaburzone w przypadku zaburzeń czynności wątroby.

### *Właściwości farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży*

Właściwości farmakokinetyczne związku A771726 po podaniu lefludomidu zbadano w grupie 73 dzieci i młodzieży z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA) z zajęciem wielu stawów, w wieku od 3 do 17 lat. Wyniki analizy parametrów farmakokinetycznych w populacji, w tych badaniach wykazały zmniejszenie ekspozycji układowej (mierzonej jako C<sub>ss</sub>) na związek A 771726 wśród dzieci i młodzieży o masie ciała ≤40 kg, w porównaniu z dorosłymi pacjentami z reumatoidalnym zapaleniem stawów (patrz punkt 4.2).

*Właściwości farmakokinetyczne u osób w podeszłym wieku*

Dane farmakokinetyczne dotyczące osób w podeszłym wieku (>65 lat) są ograniczone, ale zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi u osób dorosłych w młodszym wieku.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Toksyczność ostrą leflunomidu badano podając produkt leczniczy drogą doustną i dootrzewnową myszom i szczurom. Wielokrotne doustne podawanie leflunomidu przez 3 miesiące myszom, przez 6 miesięcy szczurom i psom oraz przez 1 miesiąc małpom pozwoliło na ustalenie, że narządami narażonymi na toksyczne działanie są szpik, krew, układ pokarmowy, skóra, śledziona, grasica i węzły chłonne.

Skutkami działania toksycznego były: niedokrwistość, leukopenia, zmniejszona liczba płytek, choroby szpiku; wynikały one z podstawowego mechanizmu działania związku (hamowanie syntezy DNA). U szczurów i psów znaleziono ciała Heinza i (lub) Howell-Jolly'ego. Inne działania na serce, wątrobę, rogówkę i drogi oddechowe można wytłumaczyć zakażeniem będącym wynikiem immunosupresji. Działanie toksyczne stwierdzano u zwierząt, którym podawano dawki produktu leczniczego równe dawkom terapeutycznym stosowanym u ludzi.

Nie stwierdzono by leflunomid wywierał działanie mutagenne. Jeden z metabolitów, TFMA (4-trifluorometyloanilina) powodował *in vitro* uszkodzenia chromosomów i mutacje punktowe, brak jednak dostatecznych informacji by odnieść te dane do działania *in vivo*.

W badaniach na szczurach leflunomid nie wykazywał działania rakotwórczego. W badaniach rakotwórczości na myszach zauważono zwiększenie częstości występowania chłoniaka złośliwego u samców, u których stosowano największe dawki leflunomidu. Działanie to ma prawdopodobnie związek z immunosupresyjnymi właściwościami leflunomidu. U samic myszy stwierdzono, zależną od dawki, większą częstość występowania gruczolaka oskrzelikowo-pęcherzykowego i raka płuca. Znaczenie wyników otrzymanych w badaniach na myszach w klinicznym zastosowaniu leflunomidu nie jest jasne.

Leflunomid badany na zwierzęcych modelach nie wykazywał własności antygenowych. Stosowany w wielokrotnych dawkach w zakresie dawek terapeutycznych dla ludzi, leflunomid wykazywał działanie embriotoksyczne i teratogenne u szczurów i królików oraz wywierał niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze. Płodność nie ulegała zmniejszeniu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna  
hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona  
kwas winowy  
sodu laurylosiarczan  
magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

lecytyna,sojowa  
alkohol poliwinylowy  
talk  
tytanu dwutlenek (E171)  
guma ksantan

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

HDPE - butelka o pojemności 40 ml, z szeroką szyjką, z zakrętką i pojemnikiem z substancją pochłaniającą wilgoć (biały żel krzemionkowy), zawierająca 15, 30, 60, 90 lub 100 tabletek powlekanych w pojemniku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Fehlandtstr. 3  
20354 Hamburg  
Niemcy

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/10/637/005 (20 mg, 15 tabletek)  
EU/1/10/637/006 (20 mg, 30 tabletek)  
EU/1/10/637/007 (20 mg, 60 tabletek)  
EU/1/10/637/008 (20 mg, 90 tabletek)  
EU/1/10/637/009 (20 mg, 100 tabletek)

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 27 lipiec 2010.



**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO.**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(YCH) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebriiggenkamp 15  
DE-48159 Münster  
Niemcy

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Fehlandtstr. 3  
20354 Hamburg  
Niemcy

Miejsce wytwarzania:  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### **• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

### **• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien zapewnić pracownikom opieki zdrowotnej przepisującym Leflunomide medac dostępność do:

- Charakterystyki Produktu Leczniczego
- Karty informującej

Karta informująca powinna zawierać następujące kluczowe informacje:

- O ryzyku poważnego uszkodzenia wątroby i konieczności kontrolowania aktywności AlAT (SGPT). Karta informująca powinna zawierać dane o zmniejszeniu dawki, przerwaniu leczenia i procedurach wymywania.
- O stwierdzonym zagrożeniu wystąpienia ciężkich działań niepożądanych hepato- lub hematotoksyczności podczas równoczesnego stosowania produktów leczniczych z grupy DMARD (np. metotreksat),
- O ryzyku teratogenicznego działania, w związku z czym należy zapobiegać ciąży dopóki stężenie leflunomidu w osoczu nie osiągnie odpowiedniej wartości. Lekarze i pacjenci powinni wiedzieć, że mogą uzyskać informacje dotyczące wymywania leflunomidu po skontaktowaniu się z wytwórcą.
- O ryzyku wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, oraz o przeciwwskazaniu stosowania u pacjentów z zaburzeniami odporności.
- O konieczności informowania pacjentów o ryzyku wystąpienia poważnych działań niepożądanych podczas stosowania leflunomidu i o stosowaniu środków ostrożności.

- **INNE WARUNKI**

*System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych*

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawionej w Module 1.8.1 o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

*Plan zarządzania ryzykiem*

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 05 z dnia 10 styczeń 2011 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. Risk Management Plan), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use

Zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report)..

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane zostaną nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji (dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka)
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków

*PSURy*

Plan składania raportów PSUR powinien być zgodny z planem składania raportów PSUR dla produktu referencyjnego, jeśli nie określono inaczej.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE/BUTELKA**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Leflunomide medac 10 mg tabletki powlekane  
Leflunomide medac 20 mg tabletki powlekane

Leflunomid

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg leflunomidu.  
Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg leflunomidu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Produkt leczniczy zawiera laktozę i lecytynę sojową (inne informacje, patrz ulotka).

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

tabletki powlekane  
30 tabletek powlekanych  
60 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych

15 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
60 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych

#### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Fehlandtstr. 3  
20354 Hamburg  
Niemcy

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/10/637/001 (10 mg, 30 tabletek)  
EU/1/10/637/002 (10 mg, 60 tabletek)  
EU/1/10/637/003 (10 mg, 90 tabletek)  
EU/1/10/637/004 (10 mg, 100 tabletek)

EU/1/10/637/005 (20 mg, 15 tabletek)  
EU/1/10/637/006 (20 mg, 30 tabletek)  
EU/1/10/637/007 (20 mg, 60 tabletek)  
EU/1/10/637/008 (20 mg, 90 tabletek)  
EU/1/10/637/009 (20 mg, 100 tabletek)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Leflunomide medac 10 mg  
Leflunomide medac 20 mg



## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

### **BUTELKA**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Leflunomide medac 10 mg tabletki powlekane  
Leflunomide medac 20 mg tabletki powlekane

Leflunomid

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg leflunomidu  
Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg leflunomidu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Produkt leczniczy zawiera laktozę i lecytynę (inne informacje, patrz ulotka).

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

tabletki powlekane  
30 tabletek powlekanych  
60 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych

15 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
60 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych

#### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Fehlandtstr. 3  
20354 Hamburg  
Niemcy

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/10/637/001 (10 mg, 30 tabletek)  
EU/1/10/637/002 (10 mg, 60 tabletek)  
EU/1/10/637/003 (10 mg, 90 tabletek)  
EU/1/10/637/004 (10 mg, 100 tabletek)

EU/1/10/637/005 (20 mg, 15 tabletek)  
EU/1/10/637/006 (20 mg, 30 tabletek)  
EU/1/10/637/007 (20 mg, 60 tabletek)  
EU/1/10/637/008 (20 mg, 90 tabletek)  
EU/1/10/637/009 (20 mg, 100 tabletek)

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### Leflunomide medac 10 mg tabletki powlekane Leflunomid

#### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Leflunomide medac i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Leflunomide medac
3. Jak stosować lek Leflunomide medac
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Leflunomide medac
6. Inne informacje

### 1. CO TO JEST LEK LEFLUNOMIDE MEDAC I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Leflunomide medac zawiera substancję czynną leflunomid, który należy do grupy leków przeciwreumatycznych.

Lek Leflunomide medac stosuje się u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów.

Objawy reumatoidalnego zapalenia stawów obejmują zapalenie stawów, obrzęki, trudności w ruszaniu oraz ból. Inne objawy, które atakują całe ciało to utrata apetytu, gorączka, utrata energii oraz niedokrwistość (utrata czerwonych krwinek).

### 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU LEFLUNOMIDE MEDAC

#### Kiedy nie stosować leku Leflunomide medac

- jeśli pacjent kiedykolwiek miał uczulenie na leflunomid (szczególnie ciężkie reakcje skórne, często z towarzyszącą gorączką, bólem stawu, czerwonymi plamami skóry lub pęcherzami (np. zespół Stevensa-Johnsona), orzeszki ziemne lub soję lub którykolwiek z pozostałych składników leku Leflunomide medac,
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności **wątroby**,
- jeśli u pacjenta występują umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności **nerek**,
- jeśli u pacjenta występuje znaczne zmniejszenie stężenia **białka we krwi** (hipoproteinemia),
- jeśli u pacjenta współistnieją choroby **zmniejszające odporność** organizmu takie jak niektóre zakażenia (np. AIDS),
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności **szpiku** lub gdy liczba krwinek czerwonych, białych albo płytek krwi jest znacznie zmniejszona,
- jeśli u pacjenta występują **ciężkie zakażenia**,
- jeśli pacjentka jest w **ciąży** lub w przypadku podejrzenia, że pacjentka jest w ciąży, lub w okresie karmienia piersią.

### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Leflunomide medac**

- jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na **gruźlicę** lub **śródmiąższową chorobę płuc** (choroba płuc),
- jeśli pacjent jest **mężczyzną**, który planuje ojcostwo. Nie można wykluczyć, że Leflunomide medac przenika do nasienia i może wpływać na płód, pacjenci przyjmujący lek Leflunomide medac powinni stosować skuteczną antykoncepcję. Mężczyzna planujący ojcostwo powinien skontaktować się z lekarzem, który może doradzić przerwanie stosowania Leflunomide medac i zalecić leki przyspieszające wydalanie leku Leflunomide medac z organizmu. Skuteczne wydalanie leku Leflunomide medac musi być potwierdzone odpowiednimi badaniami krwi, a decyzję o ojcostwie można podjąć nie wcześniej niż po 3 miesiącach od tego momentu.

Leflunomide medac może powodować zaburzenia obrazu krwinek, czynności wątroby i płuc. Może także wywołać poważne reakcje alergiczne lub zwiększyć ryzyko wystąpienia poważnego zakażenia. Więcej informacji na ten temat patrz punkt 4 (Możliwe działania niepożądane).

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Leflunomide medac, a także podczas jego stosowania, lekarz prowadzący powinien zlecić w regularnych odstępach czasu **badanie krwi** w celu kontrolowania obrazu krwinek oraz czynności wątroby. Należy również kontrolować regularnie ciśnienie krwi, ponieważ lek Leflunomide medac może powodować jego podwyższenie.

### **Stosowanie u dzieci**

Leku Leflunomide medac nie zaleca się stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

### **Stosowanie z innymi lekami**

Należy poinformować lekarza o wszystkich lekach aktualnie lub ostatnio stosowanych, również o tych wydawanych bez recepty.

Jest to szczególnie istotne gdy zażywane są:

- inne leki stosowane w **reumatoidalnym zapaleniu stawów**, takie jak leki przeciwmalaryczne (np. chlorochina i hydroksychlorochina), leki zawierające złoto stosowane domięśniowo lub doustnie, D-penicylamina, azatiopryna i inne leki immunosupresyjne (np. metotreksat).
- **cholestyramina (stosowana w leczeniu zwiększonego stężenia lipidów) i węgiel aktywowany**, wymienione leki mogą zmniejszać wiązania leku Leflunomide medac przez organizm.
- **fenytonina** (stosowana w padaczce), **warfaryna** lub **fenprokumon** (stosowane w celu zmniejszenia lepkości krwi) lub **tolbutamid** (stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2), wymienione leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Pacjent stosujący niesteroidowe **leki przeciwzapalne (NLPZ)** i (lub) **kortykosteroidy** może po rozpoczęciu przyjmowania leku Leflunomide medac kontynuować leczenie tymi lekami.

### **Szczepienia**

W przypadku planowania szczepień należy poradzić się lekarza. Jeżeli stosuje się lek Leflunomide medac, a także przez pewien czas po zakończeniu terapii tym lekiem, nie należy poddawać się szczepieniom.

### **Stosowanie leku Leflunomide medac z jedzeniem i pićm**

Leflunomide medac może być stosowany z posiłkiem lub bez posiłku.

Podczas leczenia lekiem Leflunomide medac zalecane jest powstrzymanie się od spożywania napojów alkoholowych. Picie alkoholu w czasie terapii lekiem Leflunomide medac może nasilać ewentualne uszkodzenie wątroby.

### **Ciąża i karmienie piersią**

**Nie** stosować leku Leflunomide medac w **ciąży** lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży. Jeśli podczas stosowania leku Leflunomide medac kobieta jest w ciąży lub planuje zajście w ciążę wzrasta ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych u dziecka. U kobiet w wieku rozrodczym nie wolno stosować leku Leflunomide medac, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji.

Jeżeli kobieta planuje zajście w ciążę po zakończeniu leczenia lekiem Leflunomide medac, powinna wcześniej poinformować o tym lekarza prowadzącego. Po zakończeniu terapii lekiem Leflunomide medac należy odczekać 2 lata, czas ten można jednak skrócić do kilku tygodni, przyjmując leki przyspieszające wydalanie leku Leflunomide medac z organizmu.

W każdym przypadku należy przeprowadzić odpowiednie badania krwi, by upewnić się, czy eliminacja leku Leflunomide medac była wystarczająco skuteczna, a po uzyskaniu prawidłowego wyniku badania krwi i po miesięcznym okresie karencji można planować ciążę.

By uzyskać więcej informacji na temat testu laboratoryjnego należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Zaleca się **natychmiastowe** poinformowanie lekarza i wykonanie badań ciążowych w przypadku podejrzenia ciąży u kobiety leczonej lekiem Leflunomide medac lub, gdy nie minęły 2 lata od zakończenia terapii. Jeżeli wyniki badań potwierdzą ciążę, pacjentka musi przedyskutować z lekarzem problem zagrożenia jakie leczenie lekiem Leflunomide medac stanowi dla płodu. Lekarz może zalecić zastosowanie leków, które szybko i skutecznie wydalą lek Leflunomide medac z organizmu.

W okresie **karmienia piersią nie** stosować leku Leflunomide medac gdyż leflunomid przenika do mleka matki.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Leflunomide medac może powodować zawroty głowy, które mogą upośledzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji. Pacjentowi nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli występują u niego takie objawy.

#### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Leflunomide medac**

Leflunomide medac zawiera **laktozę**. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Leflunomide medac zawiera lecytynę sojową. Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.

### **3. JAK STOSOWAĆ LEK LEFLUNOMIDE MEDAC**

Lek Leflunomide medac należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana początkowa dawka leku Leflunomide medac to 100 mg raz na dobę podawana przez pierwsze trzy doby. Następnie, u większości chorych, skuteczne jest dawkowanie:

- w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów: 10 lub 20 mg leku Leflunomide medac na dobę, w zależności od ciężkości choroby.

Tabletkę należy **polykać w całości**, popijając dużą ilością **wody**.

Odczuwalna poprawa stanu zdrowia może nastąpić po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Niektórzy pacjenci odczuwają dalszą poprawę po 4 do 6 miesiącach leczenia.

Lek Leflunomide medac przeznaczony jest do podawania przez długi czas.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Leflunomide medac**

W przypadku omyłkowego zażycia większej niż zalecana dawki leku Leflunomide medac należy skontaktować się z lekarzem lub postarać się uzyskać inną medyczną poradę. Jeżeli jest to możliwe, wskazane byłoby zabranie ze sobą opakowania z lekiem, by pokazać je lekarzowi.

#### **Pominięcie zastosowania leku Leflunomide medac**

W przypadku pominięcia jednej dawki leku należy przyjąć ją zaraz po uświadomieniu sobie tego faktu, o ile nie zbliża się pora następnej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem produktu należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Leflunomide medac może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Powiadom **niezwłocznie** lekarza i przerwij stosowanie leku Leflunomide medac gdy:

- wystąpi **osłabienie**, łagodne bóle i zawroty głowy lub **problemy z oddychaniem**, które mogą oznaczać wystąpienie poważnej reakcji alergicznej,
- pojawi się **wysypka skórna** lub **owrzodzenie jamy ustnej**, co może być początkiem poważnych objawów chorobowych (np. zespół Stevens-Johnson, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy).

Powiadom **niezwłocznie** lekarza w przypadku gdy:

- wystąpią objawy takie jak **bladość**, **uczucie zmęczenia**, zwiększona skłonność do zakażeń lub **siniaków**, co może być sygnałem występowania zaburzeń w obrazie krwi,
- wystąpią objawy takie jak **uczucie zmęczenia**, **bóle brzucha** lub **żółtaczka** (wystąpienie żółtego zabarwienia skóry lub oczu), mogą wskazywać na poważne choroby jak niewydolność wątroby, które mogą prowadzić do zgonu,
- wystąpią objawy **infekcji** takie jak **gorączka**, **ból gardła** lub **kaszel** mogące zwiększać ryzyko pojawienia się poważnych infekcji, które mogą zagrażać życiu
- wystąpi **kaszel** lub **problemy z oddychaniem** mogące spowodować zapalenie płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc).

#### **Często (dotyczące 1 do 10 pacjentów na 100)**

- niewielkie zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia),
- łagodne reakcje alergiczne,
- utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała (zwykle nieznaczne),
- osłabienie (astenia),
- bóle i zawroty głowy,
- nietypowe wrażenia czuciowe takie jak mrowienie (parestezje),
- łagodny wzrost ciśnienia tętniczego,
- biegunka,
- nudności, wymioty,
- zapalenie jamy ustnej lub owrzodzenie jamy ustnej,
- ból brzucha,
- wzrost niektórych parametrów czynności wątroby,
- zwiększone wypadanie włosów,
- wyprysk, suchość skóry, rumień i świąd skóry,
- zapalenie ścięgna (ból spowodowany zapaleniem błony otaczającej ścięgna zwykle w okolicy stóp i rąk),
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi (kinaza kreatynowa).

#### **Niezbyt często (dotyczące 1 do 10 pacjentów na 1 000)**

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość) i zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia),
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi,

- niepokój,
- zaburzenia smaku,
- pokrzywka (wysypka pokrzywkowa),
- zerwanie ścięgna,
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi (cholesterol, triglicerydy),
- zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi.

#### **Rzadko (dotyczące 1 do 10 pacjentów na 10 000)**

- zwiększenie liczby eozynofiliów we krwi nazywane eozynofilia (eosinophilia), łagodne zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia) oraz zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów krwinek (pancytopenia),
- poważny wzrost ciśnienia tętniczego,
- zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc),
- poważne zwiększenie niektórych parametrów czynności wątroby, mogących prowadzić do ciężkich zaburzeń czynności wątroby takich jak zapalenie wątroby i żółtaczką,
- ciężkie infekcje zwane posocznicą, zagrażające życiu,
- wzrost niektórych enzymów we krwi (dehydrogenaza moczanowa).

#### **Bardzo rzadko (dotyczące mniej niż 1 pacjenta na 10 000)**

- zmniejszenie ilości białych krwinek (agranulocytoza),
- ciężkie i potencjalnie groźne reakcje alergiczne,
- zapalenie drobnych naczyń (*vasculitis*, w tym zapalenie naczyń z martwicą skóry),
- zaburzenia w obrębie nerwów kończyn górnych i dolnych (neuropatia obwodowa),
- zapalenie trzustki (*pancreatitis*),
- poważne nieprawidłowości w niektórych parametrach czynności wątroby, mogące prowadzić do ciężkich uszkodzeń wątroby lub martwicy, które mogą zakończyć się zgonem,
- ciężkie, czasem zagrażające życiu reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy).

Inne działania niepożądane takie jak niewydolności nerek, zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi i niepłodność u mężczyzn (ustępująca po zaprzestaniu leczenia lekiem Leflunomide medac) mogą pojawiać z nieznaną częstością występowania.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK LEFLUNOMIDE MEDAC**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

Nie należy stosować leku Leflunomide medac po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i butelce po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. INNE INFORMACJE**

### **Co zawiera lek Leflunomide medac**

- Substancją czynną jest Leflunomid.



- 1 tabletka Leflunomide medac 10 mg tabletki powlekane zawiera 10 mg leflunomidu.
- Inne składniki leku to: w skład rdzenia tabletki wchodzi: laktoza jednowodna, hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona, kwas winowy, sodu laurylosiarczan i magnezu stearynian, w skład otoczki wchodzi: lecytyna, sojowa, alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek (E171) i guma ksantan.

### **Jak wygląda lek Leflunomide medac i co zawiera opakowanie**

Leflunomide medac 10 mg tabletki powlekane są barwy białej lub prawie białej i są okrągłe, o średnicy około 6 mm.

Tabletki pakowane są w butelki.

Leflunomide medac 10 mg tabletki powlekane: Dostępne są opakowania zawierające 30, 60, 90 lub 100 tabletek powlekanych w butelce.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Fehlandtstr. 3  
20354 Hamburg  
Niemcy

### **Wytwórca**

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Niemcy

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Fehlandtstr. 3  
20354 Hamburg  
Niemcy

Miejsce wytwarzania:  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

Lamepro B.V.  
Tél/Tel: +31 162 51 49 04  
Leflunomide@medac.eu

#### **Κύπρος**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika / Slovenská republika**

medac GmbH organizacni slozka

Tel: +420 543 233 857

Leflunomid@medac.eu

**Danmark / Norge / Sverige**

Medac

Tlf: +46 340 64 54 70

Leflunomid@medac.eu

**Deutschland**

medac GmbH

Tel: +49 4103 8006 0

Leflunomid@medac.eu

**Eesti / Latvija / Lietuva**

ViaSana

Tel: +370 5 2788 414

Leflunomide@medac.eu

**Ελλάδα**

HOSPITAL LINE A.E.

Τηλ: + 30 210 2510776

Leflunomide@medac.eu

**España**

Laboratorios Gebro Pharma, S.A.

Tel: +34 93 205 86 86

Leflunomida@medac.eu

**France**

medac GmbH

Tél: + 49 4103 8006 0

Leflunomide@medac.eu

**Ireland**

medac GmbH

Tel: + 49 4103 8006 0

Leflunomide@medac.eu

**Ísland**

medac GmbH

Sími: + 49 4103 8006 0

Leflunomide@medac.eu

**Italia**

medac GmbH

Tel: + 49 4103 8006 0

Leflunomide@medac.eu

**Magyarország**

medac GmbH

Tel: + 49 4103 8006 0

Leflunomide@medac.eu

**Malta**

medac GmbH

Tel: + 49 4103 8006 0

Leflunomide@medac.eu

**Nederland**

medac GmbH

Tel: + 49 4103 8006 0

Leflunomide@medac.eu

**Österreich**

medac GmbH

Tel: + 49 4103 8006 0

Leflunomide@medac.eu

**Polska**

medacGmbH Sp. z.o.o.

Tel: + 48 22 430 00 30

Leflunomid@medac.eu

**Portugal**

medac GmbH - Sucursal em Portugal

Tel: + 351 21 410 75 83

Leflunomida@medac.eu

**România**

First Pharma Services S.R.L.

Tel: +40 31 416 30 58

Leflunomide@medac.eu

**Slovenija**

medac GmbH

Tel: + 49 4103 8006 0

Leflunomid@medac.eu

**Suomi/Finland**

medac GmbH sivuliike suomessa

Puh/Tel: +358 10 420 4000

Leflunomide@medac.eu

**United Kingdom**

medac UK

Tel: +44 (0)1786458086

Leflunomide@medac.eu

**Data zatwierdzenia ulotki**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### Leflunomide medac 20 mg tabletki powlekane Leflunomid

#### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Leflunomide medac i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Leflunomide medac
3. Jak stosować lek Leflunomide medac
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Leflunomide medac
6. Inne informacje

### 1. CO TO JEST LEK LEFLUNOMIDE MEDAC I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Leflunomide medac zawiera substancję czynną leflunomid, który należy do grupy leków przeciwreumatycznych.

Lek Leflunomide medac stosuje się u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów.

Objawy reumatoidalnego zapalenia stawów obejmują zapalenie stawów, obrzęki, trudności w ruszaniu oraz ból. Inne objawy, które atakują całe ciało to utrata apetytu, gorączka, utrata energii oraz niedokrwistość (utrata czerwonych krwinek).

### 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU LEFLUNOMIDE MEDAC

#### Kiedy nie stosować leku Leflunomide medac

- w przypadku uczulenia (nadwrażliwości) na leflunomid (szczególnie ciężkie reakcje skórne, często z towarzyszącą gorączką, bólem stawu, czerwonymi plamami skóry lub pęcherzami (np. zespół Stevensa-Johnsona), orzeszki ziemne lub soję lub którykolwiek z pozostałych składników leku Leflunomide medac,
- w przypadku zaburzenia czynności **wątroby**,
- w przypadku umiarkowanej do ciężkiej niewydolności **nerek**,
- w przypadku znacznego obniżenia stężenia **białka we krwi** (hipoproteinemia),
- w przypadku współistnienia chorób **zmniejszających odporność** organizmu takich jak niektóre zakażenia (np. AIDS),
- w przypadku zaburzenia czynności **szpiku** lub gdy liczba krwinek czerwonych, białych albo płytek krwi jest znacznie zmniejszona,
- w przypadku **ciężkich zakażeń**,
- w **ciąży** lub w przypadku podejrzenia, że pacjentka jest w ciąży, lub w okresie karmienia piersią.

### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Leflunomide medac**

- jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na **gruźlicę** lub **śródmiąższową chorobę płuc** (choroba płuc),
- jeśli pacjent jest **mężczyzną**, który planuje ojcostwo. Nie można wykluczyć, że Leflunomide medac przenika do nasienia i może wpływać na płód, pacjenci przyjmujący lek Leflunomide medac powinni stosować skuteczną antykoncepcję. Mężczyzna planujący ojcostwo powinien skontaktować się z lekarzem który może doradzić przerwanie stosowania Leflunomide medac i zalecić leki przyspieszające wydalanie leku Leflunomide medac z organizmu. Skuteczne wydalanie leku musi być potwierdzone odpowiednimi badaniami krwi a decyzję o ojcostwie można podjąć nie wcześniej niż po 3 miesiącach od tego momentu.

Leflunomide medac może powodować zaburzenia obrazu krwinek, czynności wątroby i płuc. Może także wywołać poważne reakcje alergiczne lub zwiększyć ryzyko wystąpienia poważnego zakażenia. Więcej informacji na ten temat patrz punkt 4 (Możliwe działania niepożądane).

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Leflunomide medac, a także podczas jego stosowania, lekarz prowadzący powinien zlecić w regularnych odstępach czasu **badanie krwi** w celu kontrolowania obrazu krwinek oraz czynności wątroby. Należy również kontrolować regularnie ciśnienie krwi, ponieważ lek Leflunomide medac może powodować jego podwyższenie.

### **Stosowanie u dzieci**

Leku Leflunomide medac nie stosuje się u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

### **Stosowanie z innymi lekami**

Należy poinformować lekarza o wszystkich lekach aktualnie stosowanych i o tych, które były przyjmowane niedawno, także o lekach nabywanych bez recepty.

Jest to szczególnie istotne gdy zażywane są:

- inne leki stosowane w **reumatoidalnym zapaleniu** stawów, takie jak leki przeciwmalaryczne (np. chlorochina i hydroksychlorochina), preparaty złota stosowane domięśniowo lub doustnie, D-penicylamina, azatiopryna i inne leki immunosupresyjne (np. metotreksat).
- **cholestyramina** (stosowana w leczeniu podwyższonego stężenia lipidów w surowicy krwi) i **węgiel aktywowany**, wymienione leki mogą zmniejszać wiązania leku Leflunomide medac z białkami i przez to zmniejszać jego działanie.
- **fenytonina** (stosowana w padaczce), **warfaryna** lub **fenprokumon** (stosowane w celu zmniejszenia lepkości krwi) lub **tolbutamid** (stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2), wymienione leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Chory stosujący niesteroidowe **leki przeciwzapalne** (NLPZ) i (lub) **kortykosteroidy** może po rozpoczęciu przyjmowania leku Leflunomide medac kontynuować leczenie tymi lekami.

### **Szczepienia**

W przypadku planowania szczepień należy poradzić się lekarza. Jeżeli stosuje się lek Leflunomide medac, a także przez pewien czas po zakończeniu terapii tym lekiem, nie należy poddawać się szczepieniom.

### **Stosowanie leku Leflunomide medac z jedzeniem i pićm**

Leflunomide medac może być stosowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Podczas leczenia lekiem Leflunomide medac zalecane jest powstrzymanie się od spożywania napojów alkoholowych, które mogą prowadzić do uszkodzenia wątroby. Picie alkoholu w czasie terapii lekiem Leflunomide medac może nasilać ewentualne uszkodzenie wątroby.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie stosować leku Leflunomide medac w **ciąży** lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży. Jeśli podczas stosowania leku Leflunomide medac kobieta jest w ciąży lub planuje zajście w ciążę wzrasta ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych u dziecka. U kobiet w wieku rozrodczym nie wolno stosować leku Leflunomide medac, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji.

Jeżeli kobieta planuje zajście w ciążę po zakończeniu leczenia lekiem Leflunomide medac, powinna wcześniej poinformować o tym lekarza prowadzącego. Po zakończeniu terapii lekiem Leflunomide medac należy odczekać 2 lata, czas ten można jednak skrócić do kilku tygodni, przyjmując leki przyspieszające wydalanie leku Leflunomide medac z organizmu.

W każdym przypadku należy przeprowadzić odpowiednie badania krwi, by upewnić się, czy eliminacja leku była wystarczająco skuteczna. Po uzyskaniu prawidłowego wyniku badania krwi i po miesięcznym okresie karencji można planować ciążę.

By uzyskać więcej informacji na temat testu laboratoryjnego należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Zaleca się **natychmiastowe** poinformowanie lekarza i wykonanie badań ciążyowych w przypadku podejrzenia ciąży u kobiety leczonej lekiem Leflunomide medac lub, gdy nie minęły 2 lata od zakończenia terapii. Jeżeli wyniki badań potwierdzą ciążę, pacjentka musi przedyskutować z lekarzem problem zagrożenia jakie leczenie lekiem Leflunomide medac stanowi dla płodu. Lekarz może zalecić zastosowanie leków, które szybko i skutecznie wydadą lek Leflunomide medac z organizmu.

W okresie **karmienia piersią nie należy** stosować leku Leflunomide medac gdyż leflunomid przenika do mleka matki.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Leflunomide medac może powodować zawroty głowy, które mogą upośledzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji. Pacjentowi nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli występują u niego takie objawy.

#### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Leflunomide medac**

Leflunomide medac zawiera **laktozę**. Jeżeli pacjent ma problemy z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zaburzeniami wchłaniania glukozy – galaktozy, powinien skontaktować się z lekarzem przed zażyciem tego produktu leczniczego.

Leflunomide medac zawiera lecytynę sojową. Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.

### **3. JAK STOSOWAĆ LEK LEFLUNOMIDE MEDAC**

Lek Leflunomide medac należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana początkowa dawka leku Leflunomide medac to 100 mg raz na dobę podawana przez pierwsze trzy doby. Od czwartej doby, u większości chorych, skuteczne są dawki:

- w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów: 10 lub 20 mg leku Leflunomide medac na dobę, w zależności od ciężkości choroby.

Tabletkę należy **polykać w całości**, popijając dużą ilością **wody**.

Odczuwalna poprawa stanu zdrowia może nastąpić po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Część chorych odczuwa dalszą poprawę po 4 do 6 miesiącach leczenia.

Lek Leflunomide medac przeznaczony jest do podawania przez długi czas.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Leflunomide medac**

W przypadku omyłkowego zażycia większej niż zalecana dawki leku Leflunomide medac należy skontaktować się z lekarzem lub postarać się uzyskać inną medyczną poradę. Jeżeli jest to możliwe, wskazane byłoby zabranie ze sobą opakowania z lekiem, by pokazać je lekarzowi.

#### **Pominięcie zastosowania leku Leflunomide medac**

W przypadku pominięcia jednej dawki leku należy przyjąć ją zaraz po uświadomieniu sobie tego faktu, o ile nie zbliża się pora następnej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem produktu należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Leflunomide medac może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Powiadom **niewłocznie** lekarza i przerwij stosowanie leku Leflunomide medac gdy:

- wystąpi **osłabienie**, łagodne bóle i zawroty głowy lub **problemy z oddychaniem**, które mogą oznaczać wystąpienie poważnej reakcji alergicznej,
- pojawi się **wysypka skórna** lub **owrzodzenie jamy ustnej**, co może być początkiem poważnych objawów chorobowych (np. zespół Stevens-Johnson, martwica toksycznorozpływna naskórka, rumień wielopostaciowy).

Powiadom **niewłocznie** lekarza w przypadku gdy:

- wystąpią objawy takie jak **bladość**, **uczucie zmęczenia**, zwiększona skłonność do zakażeń lub **siniaków**, co może być sygnałem występowania zaburzeń w obrazie krwi,
- wystąpią objawy takie jak **uczucie zmęczenia**, **bóle brzucha** lub **żółtaczkę** (wystąpienie żółtego zabarwienia skóry lub oczu), które mogą prowadzić do zgonu,
- wystąpią objawy **infekcji** takie jak **gorączka**, **ból gardła** lub **kaszel** mogące zwiększać ryzyko pojawienia się poważnych infekcji,
- wystąpi **kaszel** lub **problemy z oddychaniem** mogące spowodować zapalenie płuc (śródmiaższowe zapalenie płuc).

#### **Często (dotyczące 1 do 10 pacjentów na 100)**

- niewielkie zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia),
- łagodne reakcje alergiczne,
- utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała (zwykle nieznaczne),
- osłabienie (astenia),
- bóle i zawroty głowy,
- nietypowe wrażenia czuciowe takie jak mrowienie (parestezje),
- łagodny wzrost ciśnienia tętniczego,
- biegunka,
- nudności, wymioty,
- zapalenie jamy ustnej lub owrzodzenie jamy ustnej,
- bóle brzucha,
- wzrost niektórych parametrów czynności wątroby,
- zwiększone wypadanie włosów,
- wyprysk, suchość skóry, rumień i świąd skóry,
- zapalenie ścięgna (ból spowodowany zapaleniem błony otaczającej ścięgna zwykle w okolicy stóp i rąk),
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi (kinaza kreatynowa).

#### **Niezbyt często (dotyczące 1 do 10 pacjentów na 1 000)**

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość) i zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia),
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi,
- niepokój,
- zaburzenia smaku,
- pokrzywka (wysypka pokrzywkowa),
- zerwanie ścięgna,
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi (cholesterol, triglicerydy),
- zmniejszenie stężenia fosforanów.

#### **Rzadko (dotyczące 1 do 10 pacjentów na 10 000)**

- zwiększenie liczby eozynofiliów we krwi nazywane eozynofilia (eosinophilia), łagodne zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia) oraz zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów krwinek (pancytopenia),
- poważny wzrost ciśnienia tętniczego,
- zapalenie płuc (śródmiaższowa choroba płuc),
- poważne zwiększenie niektórych parametrów czynności wątroby, mogących prowadzić do ciężkich zaburzeń czynności wątroby takich jak zapalenie wątroby i żółtaczką,
- ciężkie infekcje zwane posocznicą, zagrażające życiu,
- wzrost niektórych enzymów we krwi (dehydrogenaza moczanowa).

#### **Bardzo rzadko (dotyczące mniej niż 1 pacjenta na 10 000)**

- zmniejszenie ilości białych krwinek (agranulocytoza),
- ciężkie i potencjalnie groźne reakcje alergiczne,
- zapalenie drobnych naczyń (*vasculitis*, w tym zapalenie naczyń z martwicą skóry),
- zaburzenia w obrębie nerwów kończyn górnych i dolnych (neuropatia obwodowa),
- zapalenie trzustki (*pancreatitis*),
- poważne nieprawidłowości w niektórych parametrach czynności wątroby, mogące prowadzić do ciężkich uszkodzeń wątroby lub martwicy, które mogą zakończyć się zgonem,
- ciężkie, czasem zagrażające życiu reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy).

Inne działania niepożądane takie jak niewydolności nerek, zmniejszenie poziomu kwasu moczowego we krwi i niepłodność u mężczyzn (ustępująca po zaprzestaniu leczenia lekiem Leflunomide medac) mogą pojawiać z nieznaną częstością występowania.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK LEFLUNOMIDE MEDAC**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

Nie należy stosować leku Leflunomide medac po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i butelce po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. INNE INFORMACJE**

## Co zawiera lek Leflunomide medac

- Substancją czynną jest Leflunomid.  
1 tabletka Leflunomide medac 20 mg tabletki powlekane zawiera 20 mg leflunomidu.
- Inne składniki leku to: w skład rdzenia tabletki wchodzi: laktoza jednowodna, hydroksypropyloceluloza z mniejszą liczbą podstawników, kwas winowy, laurylosiarczan sodu i stearynian magnezu, w skład otoczki wchodzi: lecytyna (sojowa), poli(alkohol winylowy), talk, tytanu dwutlenek (E171) i guma ksantanowa.

## Jak wygląda lek Leflunomide medac i co zawiera opakowanie

Leflunomide medac 20 mg tabletki powlekane są barwy białej lub białawej i okrągłe, o średnicy około 8 mm, z oznaczeniem podziału z jednej strony tabletki. Tabletkę można podzielić na połowy.

Tabletki pakowane są w butelki.

Leflunomide medac 20 mg tabletki powlekane: Dostępne są opakowania zawierające 15, 30, 60, 90 lub 100 tabletek powlekanych w butelce.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być w obrocie.

## Podmiot odpowiedzialny

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Fehlandtstr. 3  
20354 Hamburg  
Niemcy

## Wytwórca

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Niemcy

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Fehlandtstr. 3  
20354 Hamburg  
Niemcy

Miejsce wytwarzania:  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**  
Lamepro B.V.  
Tél/Tel: +31 162 51 49 04  
Leflunomide@medac.eu

**Κύπρος**  
medac GmbH  
Τηλ: + 49 4103 8006 0  
Leflunomide@medac.eu

**България**  
medac GmbH

**Luxembourg/Luxemburg**  
medac GmbH



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

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

**Danmark / Norge / Sverige**  
Medac  
Tlf: +46 340 64 54 70  
Leflunomid@medac.eu

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

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

**Ελλάδα**  
HOSPITAL LINE A.E.  
Τηλ: + 30 210 2510776  
Leflunomide@medac.eu

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

**France**  
medac GmbH  
Tél: + 49 4103 8006 0  
Leflunomide@medac.eu

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

**Ísland**  
medac GmbH  
Sími: + 49 4103 8006 0  
Leflunomide@medac.eu

**Italia**  
medac GmbH  
Tel: + 49 4103 8006 0  
Leflunomide@medac.eu

Tél/Tel: +49 4103 8006 0  
Leflunomide@medac.eu

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

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

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

**Österreich**  
medac GmbH  
Tel: + 49 4103 8006 0  
Leflunomide@medac.eu

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

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

**România**  
First Pharma Services S.R.L.  
Tel: +40 31 416 30 58  
Leflunomide@medac.eu

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

**Suomi/Finland**  
medac GmbH sivuliike suomessa  
Puh/Tel: +358 10 420 4000  
Leflunomide@medac.eu

**United Kingdom**  
medac UK  
Tel: +44 (0)1786458086  
Leflunomide@medac.eu

**Data zatwierdzenia ulotki**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu/>.