

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Leflunomide Teva 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 10 mg лефлуномид (leflunomide).

Помощни вещества *с известно действие*:

Всяка таблетка съдържа 97,25 mg лактоза монохидрат и 3,125 mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели, кръгли, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно изображение “10” от едната страна и “L” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лефлуномид е показан за лечение на възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит като “болест-модифициращо антиревматично лекарство” (БМАЛ).

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Едновременно трябва да се определят аланин аминотрансферазата (АЛАТ) или серумната глутамат-пируват трансфераза (СГПТ) и пълна кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и броя на тромбоцитите, а после да се изследват със същата честота:

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

Дозировка

- При ревматоиден артрит: лечението с лефлуномид обикновено започва с натоварваща доза от 100 mg един път дневно в продължение на 3 дни. Пропускането на натоварващата доза може да намали риска от нежелани събития (вж. точка 5.1). Препоръчителната поддържаща доза е лефлуномид 10 mg до 20 mg веднъж дневно в зависимост от тежестта (активността) на заболяването.

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

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

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Leflunomide Teva таблетки трябва да се поглъщат цели с достатъчно количество течност. Степента на абсорбция на лефлуномид не се повлиява от храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество (особено предшестваш синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с увредена чернодробна функция.
- Пациенти с тежък имунен дефицит, напр. СПИН.
- Пациенти със значително увредена костно-мозъчна функция или тежка анемия, левкопения, неутропения или тромбоцитопения, които не се дължат на ревматоидния артрит.
- Пациенти с тежки инфекции (вж. точка 4.4).
- Пациенти с умерена до тежка степен на бъбречна недостатъчност, поради недостатъчен клиничен опит при тази група пациенти.
- Пациенти с тежка хипопротеинемия, напр. нефротичен синдром.
- Бременни жени или жени с детороден потенциал, които не са използвали сигурна контрацепция по време на лечението с лефлуномид и след това докато плазмените нива на активния метаболит са над 0,02 mg/l (вж. точка 4.6). Преди започване на лечението с лефлуномид трябва да се изключи бременност.
- Кърмещи жени (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Активният метаболит на лефлуномид A771726 има дълъг полуживот, обикновено 1 до 4 седмици. Може да се развият тежки нежелани реакции (напр. хепатотоксичност, хематотоксичност или алергични реакции, вж. по-долу), дори ако лечението с лефлуномид бъде прекратено. Ето защо при поява на токсични прояви по каквато и да е друга причина, A771726 трябва да бъде елиминиран от организма максимално бързо, като за това трябва да се следва очистващата процедура. При клинична необходимост процедурата може да се повтори.

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

Чернодробни реакции

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

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

При увеличение на АЛАТ (СГПТ) от 2 до 3 пъти над горната граница на нормата, влиза в съображение намаляване на дозата от 20 mg на 10 mg и ежеседмично мониториране. Ако увеличението на АЛАТ (СГПТ) е 2 пъти над нормата и персистира или увеличението е повече от 3 пъти над нормата, приемането на лефлуномид трябва се прекрати и да се премине към очистващата процедура. Препоръчва се продължаване на мониторирането на чернодробните ензими след прекратяване на лечението с лефлуномид до намаляване на ензимните нива.

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

Тъй като активният метаболит на лефлуномид A771726 е силно свързан с белтъците и се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна секреция, плазмените нива на A771726 се очаква да бъдат повишени при пациенти с хипопротеинемия. Leflunomide Teva е противопоказан при пациенти с тежка хипопротеинемия или увредена функция на черния дроб (вж. точка 4.3)

Хематологични реакции

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

При пациенти с предшестваща анемия, левкопения и/или тромбоцитопения, а така също и при пациенти с увредена функция на костния мозък или при такива с риск към потискане на

костния мозък, рискът от хематологични нарушения е увеличен. В такива случаи трябва да се обмисли почистване (вж. по-долу) за намаляване на плазмените нива на A771726.

В случай на тежки хематологични реакции включително панцитопения, Leflunomide Teva и всяка съпътстваща миелосупресивна терапия трябва да бъде прекратена и да се започне почистваща процедура от лефлуномид.

Комбинации с друго лечение

Употребата на лефлуномид с антималярийни продукти използвани в лечението на ревматични заболявания (напр. хлорохин и хидроксихлорохин), интрамускулно или перорално злато, D-пенициламин, азатиоприн и други имunosупресори, включително инхибитори на тумор-некротизиращ фактор-алфа, до момента не е била достатъчно проучвана в рандомизирани проучвания (с изключение на метотрексат, вж. точка 4.5). Рискът свързан с комбинираната терапия и особено при дългосрочната терапия е неизвестен. Тъй като лечението може да доведе до адитивна или дори до синергично проявяваща се токсичност (напр. хепато- или хематотоксичност), комбинацията с други БМАЛС (напр. метотрексат) не се препоръчва.

Когато лефлуномид се прилага едновременно с лекарства различни от НСПВС, метаболизиращи се от CYP2C9 като фенитоин, варфарин, фенпрокумон или толбутамид, се препоръчва повишено внимание.

Преминаване на друго лечение

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

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

Кожни реакции

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

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

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

Инфекции

Известно е, че лекарствените продукти с имunosупресивни свойства – като лефлуномид – може да предразположат пациентите към инфекции, включително опортюнистични инфекции. Инфекциите може да са по-тежки по своя характер, поради което изискват ранно и енергично лечение. В случай че се появи тежка неконтролируема инфекция, може да се наложи прекратяване на лечението с лефлуномид и прилагане на процедура за почистване, както е описана по-долу.

При пациенти, получаващи лефлуномид и други имunosупресори са били докладвани редки случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ).

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

Респираторни реакции

По време на лечението с лефлуномид е било докладвано за поява на интерстициална белодробна болест (вж. точка 4.8). Рискът от появата ѝ е увеличен при пациенти с анамнеза за интерстициална белодробна болест. Интерстициалната белодробна болест е потенциално фатално състояние, което може да се появи внезапно по време на терапията. Белодробни симптоми като кашлица и диспнея може да са причина за спиране на терапията и провеждане на допълнителни изследвания при необходимост.

Периферна невропатия

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

Кръвно налягане

Артериалното налягане трябва да се контролира преди започване на лечението с лефлуномид и периодически след това.

Възпроизводство (препоръки за мъже)

Мъжете трябва да бъдат наясно за възможна медирана от мъжа фетална токсичност. По време на лечение с лефлуномид трябва да бъде гарантирана подходяща контрацепция.

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

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

Процедура на почистване

Колестирамин 3 g се прилага три пъти дневно. Като алтернатива се прилага 50 g активен въглен на прах четири пъти дневно. Продължителността на пълното почистване е обикновено 11 дни. Продължителността може да бъде модифицирана в зависимост от клинични или лабораторни промени.

Лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Увеличаване броя на нежеланите реакции може да се наблюдава при едновременното и скорошно приемане на хепатотоксични или хематотоксични лекарства или когато лечението с лефлуномид се последва от приемането на такива лекарства без период на почистване (вж. също упътването относно комбинация с други лечения, точка 4.4). Поради това се препоръчва внимателно проследяване на чернодробните ензими и хематологичните показатели в началната фаза след смяна на терапията.

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

При пациенти с ревматоиден артрит не са били наблюдавани никакви фармакокинетични взаимодействия между лефлуномид (10 до 20 mg дневно) и метотрексат (10 до 25 mg седмично).

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

Ако пациентите вече приемат нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и/или кортикостероиди, може да ги продължат след започване на лефлуномид.

Ензимите включени в метаболизма на лефлуномид и неговите метаболити не са добре известни. Проучвания *in vivo* за взаимодействие със циметидин (неспецифичен инхибитор на цитохром P450) са показали липса на значимо взаимодействие. След едновременен прием на еднократна доза лефлуномид от пациенти, приемащи многократни дози рифампицин (неспецифичен цитохром P 450 индуктор), пиковите нива на A771726 са се увеличили с 40%, докато AUC не е била значително променена. Механизмът на този ефект е неясен.

Проучвания *in vitro* са показали, че A771726 инхибира активността на цитохром P4502C9 (CYP2C9). В клинични проучвания не са били наблюдавани проблеми с безопасността при едновременно приложение на лефлуномид и НСПВС, метаболизиращи се от CYP2C9. Препоръчва се внимание когато лефлуномид се прилага заедно с други лекарства, освен НСПВС, метаболизиращи се от CYP2C9 като фенитоин, варфарин, фенпрокумон и толбутамид.

В проучване в което лефлуномид е бил прилаган заедно с трифазни орални контрацептиви, съдържащи 30 µg етинилестрадиол на здрави жени доброволки, не е било наблюдавано намаляване на контрацептивната активност на противозачатъчното средство, а фармакокинетиката на A771726 е била в предвижданите граници.

Ваксинации

Не са налични клинични данни за ефикасността и безопасността на ваксините при лечение с лефлуномид. Ваксиниране с живи атенюирани ваксини обаче не се препоръчва. Дългият полуживот на лефлуномид трябва да се има предвид когато се обсъжда приложението на живи атенюирани ваксини след спирането на Leflunomide Teva.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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

Пациентката трябва да бъде уведомена, че ако има някакво забавяне на мензиса или някаква друга причина да подозира бременност, тя трябва веднага да предупреди лекаря за провеждане на тестове за бременност и ако са положителни, лекарят и пациентката трябва да обсъдят риска за бременността. Възможно е при бързо понижаване на кръвните нива на активния метаболит чрез провеждането на процедура за елимиране на лекарството, описана по-долу, още при първото забавяне на мензиса да се намали рискът за плода от лефлуномид.

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

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

Период на изчакване

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

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

За допълнителна информация по отношение на изследването, моля обърнете се към Притежателя на Разрешението за употреба или локалния представител (вж. точка 7).

Очистваща процедура

След спиране на лечението с лефлуномид:

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

Все пак, след която и да е от двете почистващи процедури е необходимо верифицирането ѝ чрез 2 отделни теста на интервал от поне 14 дни и период на изчакване от един месец и половина между първата поява на плазмена концентрация под 0,02 mg/l и забременяването.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани, че е необходим период на изчакване от 2 години след спиране на лечението преди забременяване. Ако периодът на изчакване от до приблизително 2 години с надеждна контрацепция се счита за непрактичен, може да се има предвид профилактичното прилагане на почистваща процедура.

Двата метода на почистване с холестирамин и активен въглен на прах може да повлияят абсорбцията на естрогени и прогестагени по такъв начин, че надеждната контрацепция с перорални контрацептиви да не е гарантирана по време на почистващата процедура с холестирамин или активен въглен на прах. Препоръчва се използването на алтернативни методи за контрацепция.

Кърмене

Проучванията при животни са показали, че лефлуномид или неговите метаболити преминават в кърмата. Поради това кърмещите жени не трябва да получават лефлуномид.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При появата на нежелани лекарствени реакции като замаяност, способността на пациентите за концентрация и адекватна реакция може да бъде нарушена. В такива случаи пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират или да не работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с лефлуномид са: леко повишаване на артериалното налягане, левкопения, парестезия, главоболие, замаяност, диария, гадене, повръщане, нарушения на лигавицата на устната кухина (напр. афтозен стоматит, улцерации в устата), коремна болка, усилен косопад, екзема, обрив (включително макуло-папулозен обрив), сърбеж, суха кожа, теносиновит, повишаване на СРК, анорексия, отслабване на тегло (обикновено незначително), астения, леки алергични реакции и повишаване стойностите на чернодробните показатели (трансаминази (особено АЛАТ), по-рядко гама-ГТ, алкалната фосфатаза, билирубин).

Класификация на очакваните честоти:

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

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

Инфекции и инфестации

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

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

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

Рискът от поява на злокачествено заболяване и особено лимфопролиферативни нарушения е повишен при употребата на някои имunosупресори.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: левкопения (левкоцити $> 2\text{ G/L}$)

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

Редки: панцитопения (вероятно по антипролиферативен механизъм), левкопения (левкоцити $< 2\text{ G/L}$), еозинофилия

Много редки: агранулоцитоза

Скорошна, съпътстваща или последваща употреба на потенциално миелотоксични продукти може да е свързана с повишен риск от хематологични ефекти.

Нарушения на имунната система

Чести: леки алергични реакции

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

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: повишение на СРК

Нечести: хипокалиемия, хиперлипидемия, хипофосфатемия

Редки: повишение на LDH

С неизвестна честота: хипоурикемия

Психични нарушения

Нечести: тревожност

Нарушения на нервната система

Чести: парестезия, главоболие, замаяност, периферна невропатия

Сърдечни нарушения

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

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

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

Стомашно-чревни нарушения

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

Хепатобилиарни нарушения

Чести: повишение на стойностите на чернодробните показатели (трансаминази [особено АЛАТ], не толкова често гاما-ГТ, алкална фосфатаза, билирубин)
Редки: хепатит, жълтеница/холестаза
Много редки: тежко чернодробно увреждане като чернодробна недостатъчност и остра чернодробна некроза, която може да бъде фатална

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

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

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: тендосиновит
Нечести: руптура на сухожилие

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота: бъбречна недостатъчност

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: маргинално (обратимо) намаление на концентрацията на сперматозоидите, общия брой на сперматозоидите и подвижността им

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: анорексия, отслабване на тегло (обикновено незначително), астения

4.9 Предозиране

Симптоми

Получени са съобщения за хронично предозиране при пациенти, приемащи лефлуномид в дневни дози до пет пъти по-високи от препоръчаната и съобщения за остро предозиране при възрастни и деца. В повечето от съобщенията за предозиране не е имало докладвани нежелани лекарствени реакции. Нежеланите реакции са били в съответствие с профила на безопасност на лефлуномид: коремна болка, гадене, диария, повишение на чернодробните ензими, анемия, левкопения, пруритус и обрив.

Лечение

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

Пероралното приложение на активен въглен (суспензия, получена от прах) или чрез назогастрална сонда (50 g на всеки 6 часа в продължение на 24 часа) е довело до понижаване на плазмените концентрации на активния метаболит A771726 с 37 % за 24 часа и с 48 % за 48 часа.

При клинична необходимост процедурата по почистване може да се повтори.

Изследвания и при хемодиализа и ХАПД (хронична амбулаторна перитонеална диализа) са показали, че A771726, основният метаболит на лефлуномид не се очисти посредством диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни имуносупресори, АТС код: L04AA13.

Фармакология при хора

Лефлуномид е болест модифициращо антиревматично лекарствено средство с антипролиферативни свойства.

Фармакология при животни

Лефлуномид е ефективен при модели на артрит и други автоимунни заболявания при животни, а така също и при трансплантации, главно ако се приложи във фазата на сенсibiliзиране. Той има имуномодулиращи/имуносупресивни свойства, действа като антипролиферативно средство с противовъзпалителни свойства. Най-добър протективен ефект при животински модели на автоимунни заболявания оказва при въвеждане в ранната фаза на развитие на заболяването.

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

Механизъм на действие

Активният метаболит на лефлуномид A771726 инхибира човешкия ензим дихидрооротат дехидрогеназа и проявява антипролиферативна активност.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

Ефикасността на Leflunomide Teva при лечение на ревматоиден артрит е била доказана в 4 контролирани проучвания (1 във фаза II и 3 във фаза III). В проучване фаза II YU203 са били рандомизирани 402 пациенти с активен ревматоиден артрит, от които на плацебо 102 пациенти (n=102), на лефлуномид 5 mg 95 пациенти (n=95), на 10 mg 101 пациенти (n=101), на 25 mg/дневно 104 пациенти (n=104). Лечението е продължило 6 месеца.

Всички пациенти в проучването фаза III са приемали като начална доза 100 mg лефлуномид за три дни.

В проучването MN301 са били рандомизирани 358 пациенти с активен ревматоиден артрит, да получават лефлуномид 20 mg/дневно (n=133), сулфасалазин 2 g/дневно (n=133), или плацебо (n=92). Продължителността на лечението е била 6 месеца.

Проучването MN303 е било 6-месечно слъпо продължение на MN301 без рамото на плацебо, като в резултат на това в 12-месечния период са сравнявани лефлуномид и сулфасалазин.

Проучването MN302, 999 пациенти с активен ревматоиден артрит са били рандомизирани да получават 20 mg дневно лефлуномид (n=501) или метотрексат 7,5 mg седмично (n=498). Заместването с фолиева киселина е било вариант на избор и е приложено само при 10 % от пациентите. Лечението е продължило 12 месеца.

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

Лефлуномид в дневна доза най-малко 10 mg (10 до 25 mg в проучване YU203, 20 mg в MN301 и US301) е показал статистически значимо по-добър ефект от плацебо при намаляване на признаците и симптомите на ревматоидния артрит при всички 3 плацебо контролирани проучвания. Отговорите на лечението по класификацията на ACR (Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology)) в проучване YU203 са били 27,7 % при плацебо, 31,9 % за 5 mg, 50,5 % при 10 mg и 54,5 % при 25 mg/дневна доза. В проучвания фаза III тези отговори за лефлуномид 20 mg/дневно сравнени с плацебо са били 54,6 %, съответно 28,6 % (изпитване MN301) и 49,4 %, сравнени с 26,3 % (проучване US301). След 12 месеца на активно лечение, отговорите към лефлуномид са били 52,3 (проучване MN301/303), 50,5 % (проучване MN302) и 49,4 % (проучване US301), сравнени с тези при пациенти на сулфасалазин – 53,8 % (проучване MN301/303), и тези на метотрексат 64,8 % (проучване MN302) и 43,9 % (проучване US301). В проучване MN302 лефлуномид е бил значително по-слабо ефективен от метотрексат. В проучване US301 не са били установени значими различия между лефлуномид и метотрексат в първичните показатели за ефикасност. Не са били намерени значими различия и между ефекта на лефлуномид и сулфасалазин (проучване MN301). Ефектът от лечението с лефлуномид се е проявил след 1 месец, стабилизирал се е след 3 до 6 месеца и е продължил по време на целия курс на лечение.

Едно рандомизирано, двойно сляпо, паралелно групово проучване за неинфериорност е сравнило относителната ефикасност на две различни дневни дози лефлуномид, 10 mg и 20 mg. От получените резултати може да се направи заключението, че резултатите за ефикасност на поддържащата доза от 20 mg са били по-благоприятни, като от друга страна при доза от 10 mg резултатите за безопасност са били по-добри.

Педиатрична популация

Лефлуномид е бил проучен в едно многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, активно контролирано проучване при 94 пациенти (47 в едно рамо) с полиартикуларно засягане на ювенилен ревматоиден артрит. Пациентите са били на възраст между 3-17 години с ЮЗА с активно полиартикуларно засягане, без значение от първоначалното проявление и наличие или не на предшестващо лечение с метотрексат или лефлуномид. В това проучване натоварващата и поддържащата дози на лефлуномид са били основани на три категории според телесното тегло: < 20 kg, 20-40 kg и > 40 kg. След лечение продължило 16 седмици, различията в степента на отговор са били статистически значими в полза на метотрексат за определението за подобрене на ЮРА $\geq 30\%$ ($p = 0,02$). При отговорилите на лечението, отговорът е бил подържан за период от 48 седмици (вж. точка 4.2).

Характерът на нежеланите лекарствени реакции за лефлуномид и метотрексат е бил сходен, но използваната доза при децата с по-ниско тегло е довела до сравнително по-ниска експозиция (вж. точка 5.2). Тези данни не позволяват да се направи ефективна и безопасна препоръка за дозиране.

Постмаркетингови проучвания

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Лефлуномид бързо се трансформира в активния метаболит A771726 при първо преминаване (отворен пръстен) в чревната стена и черния дроб. В едно проучване с радиомаркиран ^{14}C -лефлуномид проведено при трима здрави доброволци, в плазмата, урината или изпражненията не е бил открит непроменен лефлуномид. В други проучвания нивата на непроменения лефлуномид в плазмата са били едва откриваеми, макар и в стойности от ng/ml. Единствения открит радиомаркиран метаболит е бил A771726. Този метаболит е отговорен за основните ефекти на лефлуномид *in vivo*.

Абсорбция

Данните от екскрецията при проучване с ^{14}C са показали, че най-малко 82 до 95 % от дозата се абсорбира. Времето до достигане на пиковите плазмени концентрации на A771726 е много вариabilно; пиковите плазмени нива може да бъдат достигнати между 1 час и 24 часа след еднократна доза. Лефлуномид може да се прилага с храна, тъй като степента на абсорбция на

гладно и след нахранване е сходна. Поради много дългия полуживот на A771726 (приблизително 2 седмици), натоварваща доза от 100 mg в продължение на 3 седмици е била използвана в клинични проучвания за по-бързо достигане на стойности на A771726 в стационарно състояние. Било е изчислено, че без натоварваща доза, за постигането на плазмени концентрации в стационарно състояние биха били необходими почти два месеца приложение. В проучване с многократно приложение при пациенти с ревматоиден артрит, фармакокинетичните показатели на A771726 са били линейни в целия дозов интервал от 5 до 25 mg. В тези проучвания клиничният ефект е бил непосредствено свързан с плазмената концентрация на A771726 и дневната доза на лефлуномид. В дозово ниво от 20 mg дневно, средната плазмена концентрация на A771726 в стационарно състояние е приблизително 35 µg/ml. При стационарно състояние плазмените нива са били по-високи от еднократната доза с около 33-35 пъти.

Разпределение

A771726 в човешката плазма се свързва в голяма степен с протеините (албумин). Несвързаната фракция на A771726 е около 0,62 %. Свързването на A771726 е линейно в диапазона на терапевтичната концентрация. Свързването на A771726 изглежда леко се понижава и е по-променливо в плазмата на пациенти с ревматоиден артрит или хронична бъбречна недостатъчност. Голямата степен на свързване с плазмените протеини би довела до изместване на други свързващи се с тях лекарства. Проучванията за взаимодействия с варфарин в клинично значими концентрации проведени *in vitro*, на ниво свързване с плазмените протеини обаче не са показали взаимодействие. Подобни проучвания са показали, че ибупрофен и диклофенак не изместват A771726, докато несвързаната фракция на A771726 се повишава 2- до 3-кратно при наличието на толбутамид. A771726 измества ибупрофен, диклофенак и толбутамид, но несвързаната фракция на тези лекарства се повишава само с 10 % до 50 %. Няма данни, че тези ефекти имат клинично значение. В съответствие с голямата степен на свързване с протеините, A771726 има нисък обем на разпределение (приблизително 11 литра). Не е било установено преференциално захващане от еритроцитите.

Биотрансформация

Лефлуномид се метаболизира до един основен (A771726) и много второстепенни метаболити, включително ТЕМА (4-трифлуорометилаланин). Метаболитната биотрансформация на лефлуномид до A771726 и последващия метаболитизъм на A771726 се контролира не само от един ензим и е било установено, че протича в микрозомните и цитозолни клетъчни фракции. Проучванията за взаимодействие с циметидин (неспецифичен инхибитор на цитохром P450) и рифампицин (неспецифичен индуктор на цитохром P450) са показали, че *in vivo* CYP ензимите са ангажирани в метаболизма на лефлуномид само в малка степен.

Елиминиране

Елиминирането на A771726 е бавно и се характеризира с очевиден клирънс от около 31 ml/h. Елиминационният полуживот при пациенти е около 2 седмици. След прилагането на доза радиомаркиран лефлуномид, радиоактивността се е излъчила в еднаква степен с изпражненията, вероятно чрез билиарна екскреция и с урината. 36 дни след еднократно приложение A771726 е бил все още откриваем в урината и изпражненията. Основните метаболити открити в урината са били глюкуронид получен от лефлуномид (предимно в 0 до 24 часови проби) и производно на оксанилиновата киселина получено от A771726. Във фекалиите се открива главно A771726.

При хора е било установено, че прием на перорална суспензия на активен въглен или холестирамин води до бързо и значително ускоряване на екскрецията на A771726 и намаляване

на плазмените нива (вж. точка 4.9). Счита се, че това се дължи на стомашно-чревен механизъм на отделяне и/или поради прекъсване на enteroхепаталния цикъл.

Бъбречно увреждане

Лефлуномид е бил приложен в еднократна перорална доза от 100 mg на 3 пациенти на хемодиализа и 3 пациенти на продължителна перитонеална диализа (ХАПД).

Фармакокинетиката на А771726 при ХАПД пациентите изглежда е била сходна с тази на здравите доброволци. По-бързо елиминиране на А771726 е било наблюдавано при пациентите на хемодиализа, което не се дължи на екстракция на лекарството по време на диализата.

Чернодробно увреждане

Няма данни относно лечение на пациенти с чернодробни увреждания. Активният метаболит А771726 се свързва в голяма степен с протеините и се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна секреция. Тези процеси могат да бъдат повлияни от чернодробната дисфункция.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на А771726 след перорално приложение на лефлуномид е била изследвана при 73 педиатрични пациенти с полиартикуларен тип ювенилен ревматоиден артрит (ЮРА), на възраст от 3 до 17 години. Резултатите от фармакокинетичния анализ на тези проучвания върху популацията са показали, че педиатричните пациенти с телесно тегло ≤ 40 kg са имали намалена системна експозиция (измерена чрез C_{ss}) на А771726, подобно на възрастните пациенти с ревматоиден артрит (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лефлуномид приложен орално и интраперитонеално е бил проучен в проучвания за остра токсичност при мишки и плъхове. Проучвания за многократно перорално прилагане на лефлуномид на мишки за период от 3 месеца, плъхове и кучета до 6 месеца и маймуни до 1 месец са показали, че главните таргетни органи за токсично увреждане са костния мозък, кръвта, гастро-интестиналният тракт, кожата, далака, тимуса и лимфните възли. Главните ефекти са били анемия, левкопения, намален брой на тромбоцитите и панмиелопатия и са отразявали основния механизъм на действие на съединението (инхибиране на ДНК синтезата). При плъхове и кучета са били открити телцата на Heinz и/или Howell-Jolly. Други ефекти установени при сърцето, черния дроб, корнеята и респираторния тракт биха могли да бъдат обяснени с инфекции, дължащи се на имunosупресията. Токсичността при животни е била наблюдавана в дози еквивалентни на терапевтичните дози при хора.

Лефлуномид не е мутагенен. Все пак, малкия метаболит TFMA (4-трифлуорометиланилин) е предизвикал кластогенност и точкови мутации *in vitro*, но за потенциалът му да предизвика подобни ефекти *in vivo* информацията е недостатъчна.

В проучвания за канцерогенност проведени при плъхове, лефлуномид не е показал канцерогенен потенциал. В едно проучване за канцерогенност при мишки, в групата с най-висока доза се е появила по-висока честота на малигнен лимфом при мъжки животни, за което

се счита, че се дължи на имуносупресивната активност на лефлуномид. При женските мишки е била отчетена по-висока честота на дозозависими бронхиоло-алвеоларни аденоми и карциноми на белите дробове. Значението на тези находки при мишки по отношение на клиничната употреба на лефлуномид е неясно.

В животински модели лефлуномид не е бил антигенен.

При плъхове и зайци в дози от терапевтичния интервал за хора, лефлуномид е бил ембриотоксичен и тератогенен и е проявил нежелани ефекти върху мъжките репродуктивни органи в проучвания за репродуктивна токсичност с многократно прилагане. Фертилитетът не е бил намален.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат

Повидон

Кросповидон тип А

Прежелатинизирано нишесте (царевично)

Талк

Силициев диоксид, колоиден безводен

Лактоза, безводна

Магнезиев стеарат

Филмово покритие на таблетката:

Титанов диоксид (E171)

Полидекстроза (E1200)

Хипромелоза (E464)

Триетилов цитрат (E1505)

Макрогол 8000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Опаковки от HDPE: 2 години

Блистери: 2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Опаковки от HDPE: Да не се съхранява над 30°C.

Блистери: Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Опаковка за таблетки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова капачка.

Опаковки от 30 и 100 филмирани таблетки.

ОРА/Алуминий/PVC – алуминиеви блистери. Опаковки от 28, 30 и 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/675/001-005

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 10 март 2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Leflunomide Teva 20 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 20 mg лефлуномид (leflunomide).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 194,5 mg лактоза монохидрат и 6,25 mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Тъмнобежови филмирани таблетки, с триъгълна форма, с вдлъбнато релефно изображение “20” от едната страна и “L” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лефлуномид е показан за лечение на възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит като “болест-модифициращо антиревматично лекарство” (БМАЛ).

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Едновременно трябва да се определят аланин аминотрансферазата (АЛАТ) или серумната глутамат-пируват трансфераза (СГПТ) и пълна кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и броя на тромбоцитите, а после да се изследват със същата честота:

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

Дозировка

- При ревматоиден артрит: лечението с лефлуномид обикновено започва с натоварваща доза от 100 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни. Пропускането на натоварващата доза може да намали риска от нежелани събития (вж. точка 5.1). Препоръчителната поддържаща доза е лефлуномид 10 mg до 20 mg веднъж дневно в зависимост от тежестта (активността) на заболяването.

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

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

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Leflunomide Teva таблетки трябва да се поглъщат цели с достатъчно количество течност. Степента на абсорбция на лефлуномид не се повлиява от храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество (особено предшестваш синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с увредена чернодробна функция.
- Пациенти с тежък имунен дефицит, напр. СПИН.
- Пациенти със значително увредена костно-мозъчна функция или тежка анемия, левкопения, неутропения или тромбоцитопения, които не се дължат на ревматоидния.
- Пациенти с тежки инфекции (вж. точка 4.4).
- Пациенти с умерена до тежка степен на бъбречна недостатъчност, поради недостатъчен клиничен опит при тази група пациенти.
- Пациенти с тежка хипопротеинемия, напр. нефротичен синдром.
- Бременни жени или жени с детороден потенциал, които не са използвали сигурна контрацепция по време на лечението с лефлуномид и след това докато плазмените нива на активния метаболит са над 0,02 mg/l (вж. точка 4.6). Преди започване на лечението с лефлуномид трябва да се изключи бременност.
- Кърмещи жени (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Активният метаболит на лефлуномид A771726 има дълъг полуживот, обикновено 1 до 4 седмици. Може да се развият тежки нежелани реакции (напр. хепатотоксичност, хематотоксичност или алергични реакции, виж по-долу), дори ако лечението с лефлуномид бъде прекратено. Ето защо при поява на токсични прояви, по каквато и да е друга причина, A771726 трябва да бъде елиминиран от организма максимално бързо, като за това трябва да се следва очистващата процедура. При клинична необходимост процедурата може да се повтори.

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

Чернодробни реакции

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

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

При увеличение на АЛАТ (СГПТ) от 2 до 3 пъти над горната граница на нормата, влиза в съображение намаляване на дозата от 20 mg на 10 mg и ежеседмично мониториране. Ако увеличението на АЛАТ (СГПТ) е 2 пъти над нормата и персистира или увеличението е повече от 3 пъти над нормата, приемането на лефлуномид трябва се прекрати и да се премине към очистващата процедура. Препоръчва се продължаване на мониторирането на чернодробните ензими след прекратяване на лечението с лефлуномид до намаляване на ензимните нива.

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

Тъй като активният метаболит на лефлуномид A771726 е силно свързан с белтъците и се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна секреция, плазмените нива на A771726 се очаква да бъдат повишени при пациенти с хипопротеинемия. Leflunomide Teva е противопоказан при пациенти с тежка хипопротеинемия или увредена функция на черния дроб (виж точка 4.3)

Хематологични реакции

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

При пациенти с предшестваща анемия, левкопения и/или тромбоцитопения, а така също и при пациенти с увредена функция на костния мозък или при такива с риск към потискане на

костния мозък, рискът от хематологични нарушения е увеличен. В такива случаи трябва да се обмисли почистване (вж. по-долу) за намаляване на плазмените нива на A771726.

В случай на тежки хематологични реакции, включително панцитопения, Leflunomide Teva и всяка съпътстваща миелосупресивна терапия трябва да бъде прекратена и да се започне почистваща процедура от лефлуномид.

Комбинации с друго лечение

Употребата на лефлуномид с антималярийни продукти използвани в лечението на ревматични заболявания (напр. хлорохин и хидроксихлорохин), интрамускулно или перорално злато, D-пенициламин, азатиоприн и други имunosупресори, включително инхибитори на тумор-некротизиращ фактор-алфа, до момента не е била достатъчно проучвана в рандомизирани изпитвания (с изключение на метотрексат, вж. точка 4.5). . Рискът свързан с комбинираната терапия и особено при дългосрочната терапия е неизвестен. Тъй като лечението може да доведе до адитивна или дори до синергично проявяваща се токсичност (напр. хепато- или хематотоксичност), комбинацията с други БМАЛС (напр. метотрексат) не се препоръчва.

Когато лефлуномид се прилага едновременно с лекарства различни от НСПВС, метаболизиращи се от CYP2C9 като фенитоин, варфарин, фенпрокумон или толбутамид, се препоръчва повишено внимание.

Преминаване на друго лечение

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

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

Кожни реакции

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

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

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

Инфекции

Известно е, че лекарствените продукти с имуносупресивни свойства – като лефлуномид – може да предразположат пациентите към инфекции, включително опортюнистични инфекции. Инфекциите може да са по-тежки по своя характер, поради което изискват ранно и енергично лечение. В случай че се появи тежка неконтролируема инфекция, може да се наложи прекратяване на лечението с лефлуномид и прилагане на процедура за почистване, както е описана по-долу.

При пациенти, получаващи лефлуномид и други имуносупресори са били докладвани редки случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ).

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

Респираторни реакции

По време на лечението с лефлуномид е било докладвано за поява на интерстициална белодробна болест (вж. точка 4.8). Рискът от появата ѝ е увеличен при пациенти с анамнеза за интерстициална белодробна болест. Интерстициалната белодробна болест е потенциално фатално състояние, което може да се появи внезапно по време на терапията. Белодробни симптоми като кашлица и диспнея може да са причина за спиране на терапията и провеждане на допълнителни изследвания при необходимост.

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

Кръвно налягане

Артериалното налягане трябва да се контролира преди започване на лечението с лефлуномид и периодически след това.

Възпроизводство (препоръки за мъже)

Мъжете трябва да бъдат наясно за възможна медирана от мъжа фетална токсичност. По време на лечение с лефлуномид трябва да бъде гарантирана подходяща контрацепция.

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

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

Процедура на почистване

Колестирамин 3 g се прилага три пъти дневно. Като алтернатива се прилага 50 g активен въглен на прах четири пъти дневно. Продължителността на пълното почистване е обикновено 11 дни. Продължителността може да бъде модифицирана в зависимост от клинични или лабораторни промени.

Лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Увеличаване броя на нежеланите реакции може да се наблюдава при едновременното и скорошно приемане на хепатотоксични или хематотоксични лекарства или когато лечението с лефлуномид се последва от приемането на такива лекарства без период на почистване (вж. също упътването относно комбинация с други лечения, точка 4.4). Поради това се препоръчва внимателно проследяване на чернодробните ензими и хематологичните показатели в началната фаза след смяна на терапията.

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

При пациенти с ревматоиден артрит не са били наблюдавани никакви фармакокинетични взаимодействия между лефлуномид (10 до 20 mg дневно) и метотрексат (10 до 25 mg седмично).

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

Ако пациентите вече приемат нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и/или кортикостероиди, може да ги продължат след започване на лефлуномид.

Ензимите включени в метаболизма на лефлуномид и неговите метаболити не са добре известни. Проучвания *in vivo* за взаимодействие със циметидин (неспецифичен инхибитор на цитохром P450) са показали липса на значимо взаимодействие. След едновременен прием на еднократна доза лефлуномид от пациенти, приемащи многократни дози рифампицин (неспецифичен цитохром P 450 индуктор), пиковите нива на A771726 са се увеличили с 40%, докато AUC не е била значително променена. Механизмът на този ефект е неясен.

Проучвания *in vitro* са показали, че A771726 инхибира активността на цитохром P450C9 (CYP2C9). В клинични проучвания не са били наблюдавани проблеми с безопасността при едновременно приложение на лефлуномид и НСПВС, метаболизиращи се от CYP2C9.

Препоръчва се внимание когато лефлуномид се прилага заедно с други лекарства, освен НСПВС, метаболизиращи се от CYP2C9 като фенитоин, варфарин, фенпрокумон и толбутамид.

В проучване в което лефлуномид е бил прилаган заедно с трифазни орални контрацептиви, съдържащи 30 µg етинилестрадиол на здрави жени доброволки, не е било наблюдавано намаляване на контрацептивната активност на противозачатъчното средство, а фармакокинетиката на A771726 е била в предвижданите граници.

Ваксинации

Не са налични клинични данни за ефикасността и безопасността на ваксините при лечение с лефлуномид. Ваксиниране с живи атенюирани ваксини обаче не се препоръчва. Дългият полуживот на лефлуномид трябва да се има предвид когато се обсъжда приложението на живи атенюирани ваксини след спирането на Leflunomide Teva.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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

Пациентката трябва да бъде уведомена, че ако има някакво забавяне на мензиса или някаква друга причина да подозира бременност, тя трябва веднага да предупреди лекаря за провеждане на тестове за бременност и ако са положителни, лекарят и пациентката трябва да обсъдят риска за бременността. Възможно е при бързо понижаване на кръвните нива на активния метаболит чрез провеждането на процедура за елимиране на лекарството, описана по-долу, още при първото забавяне на мензиса да се намали рискът за плода от лефлуномид.

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

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

Период на изчакване

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

След 2-годишен период на изчакване, плазмената концентрация на A771726 се измерва за първи път. След това плазмената концентрация на A771726 трябва да се определи отново след

интервал от поне 14 дни. Ако двете плазмените концентрации са под 0,02 mg/l, не се очаква тератогенен риск.

За допълнителна информация по отношение на изследването, моля обърнете се към Притежателя на Разрешението за употреба или локалния представител (вж. точка 7).

Очистваща процедура

След спиране на лечението с лефлуномид:

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

Все пак, след следване на която и да е от двете очистващи процедури е необходимо верифицирането ѝ чрез 2 отделни теста на интервал от поне 14 дни и период на изчакване от един месец и половина между първата поява на плазмена концентрация под 0,02 mg/l и забременяването.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани, че е необходим период на изчакване от 2 години след спиране на лечението преди забременяване. Ако периодът на изчакване от до приблизително 2 години с надеждна контрацепция се счита за непрактичен, може да се има предвид профилактичното прилагане на очистваща процедура.

Двата метода на очистване с холестирамин и активен въглен на прах може да повлияят абсорбцията на естрогени и прогестагени по такъв начин, че надеждната контрацепция с перорални контрацептиви да не е гарантирана по време на очистващата процедура с холестирамин или активен въглен на прах. Препоръчва се използването на алтернативни методи за контрацепция.

Кърмене

Проучванията при животни са показали, че лефлуномид или неговите метаболити преминават в кърмата. Поради това кърмещите жени не трябва да получават лефлуномид.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При появата на нежелани лекарствени реакции като замаяност, способността на пациентите за концентрация и адекватна реакция може да бъде нарушена. В такива случаи пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират или да не работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с лефлуномид са: леко повишаване на артериалното налягане, левкопения, парестезия, главоболие, замаяност, диария, гадене, повръщане, нарушения на лигавицата на устната кухина (напр. афтозен стоматит, улцерации в устата), коремна болка, усилен косопад, екзема, обрив (включително макуло-папулозен обрив), сърбеж, суха кожа, теносиновит, повишаване на СРК, анорексия, отслабване на тегло (обикновено незначително), астения, леки алергични реакции и повишаване стойностите на чернодробните показатели (трансаминази (особено АЛТ), по-рядко гама-ГТ, алкалната фосфатаза, билирубин).

Класификация на очакваните честоти:

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

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

Инфекции и инфестации

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

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

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

Рискът от поява на злокачествено заболяване и особено лимфопролиферативни нарушения е повишен при употребата на някои имunosупресори.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: левкопения (левкоцити $> 2\,000/\text{mm}^3$)

Нечести: анемия, лека тромбоцитопения (тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$)

Редки: панцитопения (вероятно по антипролиферативен механизъм), левкопения (левкоцити $> 2\,000/\text{mm}^3$), еозинофилия

Много редки: агранулоцитоза

Скорозна, съпътстваща или последваща употреба на потенциално миелотоксични продукти може да е свързана с повишен риск от хематологични ефекти.

Нарушения на имунната система

Чести: леки алергични реакции

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

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: повишение на СРК

Нечести: хипокалиемия, хиперлипидемия, хипофосфатемия

Редки: повишение на LDH

С неизвестна честота: хипоурикемия

Психични нарушения

Нечести: тревожност

Нарушения на нервната система

Чести: парестезия, главоболие, замаяност, периферна невропатия

Сърдечни нарушения

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

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

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

Стомашно-чревни нарушения

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

Хепатобилиарни нарушения

Чести: повишение на стойностите на чернодробните показатели (трансаминази [особено АЛАТ], не толкова често гама-ГТ, алкална фосфатаза, билирубин)
Редки: хепатит, жълтеница/холестаза
Много редки: тежко чернодробно увреждане като чернодробна недостатъчност и остра чернодробна некроза, която може да бъде фатална

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

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

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: тендосиновит
Нечести: руптура на сухожилие

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота: бъбречна недостатъчност

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: маргинално (обратимо) намаление на концентрацията на сперматозоидите, общия брой на сперматозоидите и подвижността им

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: анорексия, отслабване на тегло (обикновено незначително), астения

4.9 Предозиране

Симптоми

Получени са съобщения за хронично предозиране при пациенти, приемащи лефлуномид в дневни дози до пет пъти по-високи от препоръчаната и съобщения за остро предозиране при възрастни и деца. В повечето от съобщенията за предозиране не е имало докладвани нежелани лекарствени реакции. Нежеланите реакции са били в съответствие с профила на безопасност на лефлуномид: коремна болка, гадене, диария, повишение на чернодробните ензими, анемия, левкопения, пруритус и обрив.

Лечение

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

Пероралното приложение на активен въглен (суспензия, получена от прах) или чрез назогастрална сонда (50 g на всеки 6 часа в продължение на 24 часа) е довело до понижаване на плазмените концентрации на активния метаболит A771726 с 37 % за 24 часа и с 48 % за 48 часа.

При клинична необходимост процедурата по почистване може да се повтори.

Изследвания и при хемодиализа и ХАПД (хронична амбулаторна перитонеална диализа) са показали, че A771726, основният метаболит на лефлуномид не се очисти посредством диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни имуносупресори, АТС код: L04AA13.

Фармакология при хора

Лефлуномид е болест модифициращо антиревматично лекарствено средство с антипролиферативни свойства.

Фармакология при животни

Лефлуномид е ефективен при модели на артрит и други автоимунни заболявания при животни, а така също и при трансплантации, главно ако се приложи във фазата на сенсibiliзиране. Той има имуномодулиращи/имуносупресивни свойства, действа като антипролиферативно средство с противовъзпалителни свойства. Най-добър протективен ефект при животински модели на автоимунни заболявания оказва при въвеждане в ранната фаза на развитие на заболяването.

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

Механизъм на действие

Активният метаболит на лефлуномид A771726 инхибира човешкия ензим дихидрооротат дехидрогеназа и проявява антипролиферативна активност.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

Ефикасността на Leflunomide Teva при лечение на ревматоиден артрит е била доказана в 4 контролирани проучвания (1 във фаза II и 3 във фаза III). В проучване фаза II YU203 са били рандомизирани 402 пациенти с активен ревматоиден артрит, от които на плацебо 102 пациенти (n=102), на лефлуномид 5 mg 95 пациенти (n=95), на 10 mg 101 пациенти (n=101), на 25 mg/дневно 104 пациенти (n=104). Лечението е продължило 6 месеца.

Всички пациенти в проучването фаза III са приемали като начална доза 100 mg лефлуномид за три дни.

В проучването MN301 са били рандомизирани 358 пациенти с активен ревматоиден артрит, да получават лефлуномид 20 mg/дневно (n=133), сулфасалазин 2 g/дневно (n=133), или плацебо (n=92). Продължителността на лечението е била 6 месеца.

Проучването MN303 е било 6-месечно слъпо продължение на MN301 без рамото на плацебо, като в резултат на това в 12-месечния период са сравнявани лефлуномид и сулфасалазин.

В проучването MN302, 999 пациенти с активен ревматоиден артрит са били рандомизирани да получават 20 mg дневно лефлуномид (n=501) или метотрексат 7,5 mg седмично (n=498). Заместването с фолиева киселина е било вариант на избор и е приложено само при 10 % от пациентите. Лечение е продължило 12 месеца.

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

Лефлуномид в дневна доза най-малко 10 mg (10 до 25 mg в проучване YU203, 20 mg в MN301 и US301) е показал статистически значимо по-добър ефект от плацебо при намаляване на признаците и симптомите на ревматоидния артрит при всички 3 плацебо контролирани проучвания. Отговорите на лечението по класификацията на ACR (Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology)) в проучване YU203 са били 27,7 % при плацебо, 31,9 % за 5 mg, 50,5 % при 10 mg и 54,5 % при 25 mg/дневна доза. В проучвания фаза III тези отговори за лефлуномид 20 mg/дневно сравнени с плацебо са били 54,6 %, съответно 28,6 % (изпитване MN301) и 49,4 %, сравнени с 26,3 % (проучване US301). След 12 месеца на активно лечение, отговорите към лефлуномид са били 52,3 (проучване MN301/303), 50,5 % (проучване MN302) и 49,4 % (проучване US301), сравнени с тези при пациенти на сулфасалазин – 53,8 % (проучване MN301/303), и тези на метотрексат 64,8 % (проучване MN302) и 43,9 % (проучване US301). В проучване MN302 лефлуномид е бил значително по-слабо ефективен от метотрексат. В проучване US301 не са били установени значими различия между лефлуномид и метотрексат в първичните показатели за ефикасност. Не са били намерени значими различия и между ефекта на лефлуномид и сулфасалазин (проучване MN301). Ефектът от лечението с лефлуномид се е проявил след 1 месец, стабилизирал се е след 3 до 6 месеца и е продължил по време на целия курс на лечение.

Едно рандомизирано, двойно сляпо, паралелно групово проучване за неинфериорност е сравнило относителната ефикасност на две различни дневни дози лефлуномид, 10 mg и 20 mg. От получените резултати може да се направи заключението, че резултатите за ефикасност на поддържащата доза от 20 mg са били по-благоприятни, като от друга страна при доза от 10 mg резултатите за безопасност са били по-добри.

Педиатрична популация

Лефлуномид е бил проучен в едно многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, активно контролирано проучване при 94 пациенти (47 в едно рамо) с полиартикуларно засягане на ювенилен ревматоиден артрит. Пациентите са били на възраст между 3-17 години с ЮЗА с активно полиартикуларно засягане, без значение от първоначалното проявление и наличие или не на предшестващо лечение с метотрексат или лефлуномид. В това проучване натоварващата и поддържащата дози на лефлуномид са били основани на три категории според телесното тегло: < 20 kg, 20-40 kg и > 40 kg. След лечение продължило 16 седмици, различията в степента на отговор са били статистически значими в полза на метотрексат за определението за подобрене на ЮРА $\geq 30\%$ ($p = 0,02$). При отговорилите на лечението, отговорът е бил подържан за период от 48 седмици (вж. точка 4.2).

Характерът на нежеланите лекарствени реакции за лефлуномид и метотрексат е бил сходен, но използваната доза при децата с по-ниско тегло е довела до сравнително по-ниска експозиция (вж. точка 5.2). Тези данни не позволяват да се направи ефективна и безопасна препоръка за дозиране.

Постмаркетингови проучвания

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Лефлуномид бързо се трансформира в активния метаболит A771726 при първо преминаване (отворен пръстен) в чревната стена и черния дроб. В едно проучване с радиомаркиран ^{14}C -лефлуномид проведено при трима здрави доброволци, в плазмата, урината или изпражненията не е бил открит непроменен лефлуномид. В други проучвания нивата на непроменения лефлуномид в плазмата са били едва откриваеми, макар и в стойности от ng/ml. Единствения открит радиомаркиран метаболит е бил A771726. Този метаболит е отговорен за основните ефекти на лефлуномид *in vivo*.

Абсорбция

Данните от екскрецията при проучване с ^{14}C са показали че най-малко 82 до 95 % от дозата се абсорбира. Времето до достигане на пиковите плазмени концентрации на A771726 е много вариабилно; пиковите плазмени нива може да бъдат достигнати между 1 час и 24 часа след еднократна доза. Лефлуномид може да се прилага с храна, тъй като степента на абсорбция на

гладно и след нахранване е сходна. Поради много дългия полуживот на A771726 (приблизително 2 седмици), натоварваща доза от 100 mg в продължение на 3 седмици е била използвана в клинични проучвания за по-бързо достигане на стойности на A771726 в стационарно състояние. Било е изчислено, че без натоварваща доза, за постигането на плазмени концентрации в стационарно състояние биха били необходими почти два месеца приложение. В проучване с многократно приложение при пациенти с ревматоиден артрит, фармакокинетичните показатели на A771726 са били линейни в целия дозов интервал от 5 до 25 mg. В тези изпитвания клиничният ефект е бил непосредствено свързан с плазмената концентрация на A771726 и дневната доза на лефлуномид. В дозово ниво от 20 mg дневно, средната плазмена концентрация на A771726 в стационарно състояние е приблизително 35 µg/ml. При стационарно състояние плазмените нива са били по-високи от еднократната доза с около 33-35 пъти.

Разпределение

A771726 в човешката плазма се свързва в голяма степен с протеините (албумин). Несвързаната фракция на A771726 е около 0,62 %. Свързването на A771726 е линейно в диапазона на терапевтичната концентрация. Свързването на A771726 изглежда леко се понижава и е по-променливо в плазмата на пациенти с ревматоиден артрит или хронична бъбречна недостатъчност. Голямата степен на свързване с плазмените протеини би довела до изместване на други свързващи се с тях лекарства. Проучванията за взаимодействия с варфарин в клинично значими концентрации проведени *in vitro*, на ниво свързване с плазмените протеини обаче не са показали взаимодействие. Подобни проучвания са показали, че ибупрофен и диклофенак не изместват A771726, докато несвързаната фракция на A771726 се повишава 2- до 3-кратно при наличието на толбутамид. A771726 измества ибупрофен, диклофенак и толбутамид, но несвързаната фракция на тези лекарства се повишава само с 10 % до 50 %. Няма данни, че тези ефекти имат клинично значение. В съответствие с голямата степен на свързване с протеините, A771726 има нисък обем на разпределение (приблизително 11 литра). Не е било установено преференциално захващане от еритроцитите.

Биотрансформация

Лефлуномид се метаболизира до един основен (A771726) и много второстепенни метаболити, включително ТЕМА (4-трифлуорометилаланин). Метаболитната биотрансформация на лефлуномид до A771726 и последващия метаболизъм на A771726 се контролира не само от един ензим и е било установено, че протича в микрозомните и цитозолни клетъчни фракции. Проучванията за взаимодействие с циметидин (неспецифичен инхибитор на цитохром P450) и рифампицин (неспецифичен индуктор на цитохром P450) са показали, че *in vivo* CYP ензимите са ангажирани в метаболизма на лефлуномид само в малка степен.

Елиминиране

Елиминирането на A771726 е бавно и се характеризира с очевиден клирънс от около 31 ml/h. Елиминационният полуживот при пациенти е около 2 седмици. След прилагането на доза радиомаркиран лефлуномид, радиоактивността се е излъчила в еднаква степен с изпражненията, вероятно чрез билиарна екскреция и с урината. 36 дни след еднократно приложение A771726 е бил все още откриваем в урината и изпражненията. Основните метаболити открити в урината са били глюкуронид получен от лефлуномид (предимно в 0 до 24 часови проби) и производно на оксанилиновата киселина получено от A771726. Във фекалиите се открива главно A771726.

При хора е било установено, че приемна перорална суспензия на активен въглен или холестирамин води до бързо и значително ускоряване на екскрецията на A771726 и намаляване

на плазмените нива (вж. точка 4.9). Счита се, че това се дължи на стомашно-чревен механизъм на отделяне и/или поради прекъсване на enteroхепаталния цикъл.

Бъбречно увреждане

Лефлуномид е бил приложен в еднократна перорална доза от 100 mg на 3 пациенти на хемодиализа и 3 пациенти на продължителна перитонеална диализа (ХАПД).

Фармакокинетиката на А771726 при ХАПД пациентите изглежда е била сходна с тази на здравите доброволци. По-бързо елиминиране на А771726 е било наблюдавано при пациентите на хемодиализа, което не се дължи на екстракция на лекарството по време на диализата.

Чернодробно увреждане

Няма данни относно лечение на пациенти с чернодробни увреждания. Активният метаболит А771726 се свързва в голяма степен с протеините и се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна секреция. Тези процеси могат да бъдат повлияни от чернодробната дисфункция.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на А771726 след перорално приложение на лефлуномид е била изследвана при 73 педиатрични пациенти с полиартикуларен тип ювенилен ревматоиден артрит (ЮРА), на възраст от 3 до 17 години. Резултатите от фармакокинетичния анализ на тези проучвания върху популацията са показали, че педиатричните пациенти с телесно тегло ≤ 40 kg са имали намалена системна експозиция (измерена чрез C_{ss}) на А771726, подобно на възрастните пациенти с ревматоиден артрит (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лефлуномид приложен орално и интраперитонеално е бил проучен в проучвания за остра токсичност при мишки и плъхове. Проучвания за многократно перорално прилагане на лефлуномид на мишки за период от 3 месеца, плъхове и кучета до 6 месеца и маймуни до 1 месец са показали, че главните таргетни органи за токсично увреждане са костния мозък, кръвта, гастро-интестиналният тракт, кожата, далака, тимуса и лимфните възли. Главните ефекти са били анемия, левкопения, намален брой на тромбоцитите и панмиелопатия и са отразявали основния механизъм на действие на съединението (инхибиране на ДНК синтезата). При плъхове и кучета са били открити телцата на Heinz и/или Howell-Jolly. Други ефекти установени при сърцето, черния дроб, корнеята и респираторния тракт биха могли да бъдат обяснени с инфекции, дължащи се на имunosупресията. Токсичността при животни е била наблюдавана в дози еквивалентни на терапевтичните дози при хора.

Лефлуномид не е мутагенен. Все пак, малкия метаболит TFMA (4-трифлуорометиланилин) е предизвикал кластогенност и точкови мутации *in vitro*, но за потенциалът му да предизвика подобни ефекти *in vivo* информацията е недостатъчна.

В проучвания за канцерогенност проведени при плъхове, лефлуномид не е показал канцерогенен потенциал. В едно проучване за канцерогенност при мишки, в групата с най-висока доза се е появила по-висока честота на малигнен лимфом при мъжки животни, за което

се счита, че се дължи на имуносупресивната активност на лефлуномид. При женските мишки е била отчетена по-висока честота на дозозависими бронхиоло-алвеоларни аденоми и карциноми на белите дробове. Значението на тези находки при мишки по отношение на клиничната употреба на лефлуномид е неясно.

В животински модели лефлуномид не е бил антигенен.

При плъхове и зайци в дози от терапевтичния интервал за хора, лефлуномид е бил ембриотоксичен и тератогенен и е проявил нежелани ефекти върху мъжките репродуктивни органи в проучвания за репродуктивна токсичност с многократно прилагане. Фертилитетът не е бил намален.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Повидон
Кросповидон тип А
Прежелатинизирано нишесте (царевично)
Талк
Силициев диоксид, колоиден безводен
Лактоза, безводна
Магнезиев стеарат

Филмово покритие на таблетката:

Титанов диоксид (E171)
Хипромелоза (E464)
Макрогол 400
Железен оксид, жълт (E172)
Полисорбат (E433)
Хинолиново жълто, алуминиев лак (E104)
Индигокармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Опаковки от HDPE: 2 години
Блистери: 2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Опаковки от HDPE: Да не се съхранява над 30°C.
Блистери: Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Опаковка за таблетки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова капачка.
Опаковки от 30 и 100 филмирани таблетки.

ОРА/Алуминий/PVC – алуминиеви блистери. Опаковки от 28, 30 и 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/675/006-010

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 10 март 2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите отговорни за освобождаване на партидите

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Обединено кралство

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Франция

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

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

С. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Система за лекарствена безопасност

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

План за управление на риска (ПУР)

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

Съгласно Указание на СНМР относно Системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това, актуализиран ПУР трябва да се подава:

- При получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска
- В рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска)
- При поискване от ЕМА

■ ПДБ

Цикълът за подаване на ПДБ на Leflunomide Teva трябва да следва цикъла за подаване на ПДБ на референтния продукт Arava, ако не е определено друго.

• УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

- Кратката характеристика на продукта
- Брошура за лекаря

Брошурата за лекаря трябва да съдържа следните ключови съобщения:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА/БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Leflunomide Teva 10 mg филмирани таблетки
лефлуномид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 10 mg лефлуномид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Поглъщайте таблетките цели.
Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/675/003 28 филмирани таблетки
EU/1/11/675/004 30 филмирани таблетки
EU/1/11/675/005 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ceflunomide Teva 10 mg филмирани таблетки

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Leflunomide Teva 10 mg филмирани таблетки
лефлуномид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

LOT

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА/БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Leflunomide Teva 10 mg филмирани таблетки
лефлуномид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 10 mg лефлуномид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Поглъщайте таблетките цели.
Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/675/001 30 филмирани таблетки
EU/1/11/675/002 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levonormide Teva 10 mg филмирани таблетки

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Leflunomide Teva 10 mg филмирани таблетки
лефлуномид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 10 mg лефлуномид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 таблетки
100 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение

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

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/675/001 30 филмирани таблетки

EU/1/11/675/002 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА/БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Leflunomide Teva 20 mg филмирани таблетки
лефлуномид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 20 mg лефлуномид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Поглъщайте таблетките цели.
Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/675/008 28 филмирани таблетки
EU/1/11/675/009 30 филмирани таблетки
EU/1/11/675/010 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Leflunomide Teva 20 mg филмирани таблетки

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Leflunomide Teva 20 mg филмирани таблетки
лефлуномид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

LOT

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА/БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Leflunomide Teva 20 mg филмирани таблетки
лефлуномид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 20 mg лефлуномид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Поглъщайте таблетките цели.
Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/675/006 30 филмирани таблетки
EU/1/11/675/007 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levonormide Teva 20 mg филмирани таблетки

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Leflunomide Teva 20 mg филмирани таблетки
лефлуномид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 20 mg лефлуномид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 таблетки
100 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение

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

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/675/006 30 филмирани таблетки

EU/1/11/675/007 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Leflunomide Teva 10 mg филмирани таблетки лефлуномид (leflunomide)

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

Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.

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

Какво съдържа тази листовка:

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

1. Какво представлява Leflunomide Teva и за какво се използва

Leflunomide Teva принадлежи към група лекарства наречени антиревматични лекарства. Той съдържа активното вещество лефлуномид.

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

Ревматоидният артрит е инвалидизираща форма на артрит. Симптомите включват възпаление на ставите, подуване, затруднено движение и болка. Други симптоми, които повлияват цялото тяло включват загуба на апетит, повишена температура, загуба на енергия и анемия (недостатъчен брой червени кръвни клетки).

2. Преди да приемете Leflunomide Teva

Не приемайте Leflunomide Teva

- Ако сте **алергични** към лефлуномид (особено тежка кожна реакция, често придружена от висока температура, ставни болки, червени петна по кожата или мехури, например синдром на Stevens-Johnson) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате **чернодробни проблеми**.
- Ако страдате от тежко заболяване, което повлиява Вашата **имунна система**, например СПИН.
- Ако имате **нарушения на костния мозък** или нисък брой на червените или белите кръвни клетки или намален брой тромбоцити, вследствие на причини различни от ревматоиден артрит или псориатичен артрит.

- Ако имате **тежка инфекция**.
- Ако имате **умерени до тежки бъбречни проблеми**.
- Ако имате **много ниски нива на белтък в кръвта** (хипопротеинемия).
- Ако сте **бременна**, мислите **че може би сте бременна** или **кърмите**.

Предупреждения и предпазни мерки

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

- Ако Вие вече имате нисък брой на **червените или белите кръвни клетки** (анемия или левкопения), нисък брой тромбоцити, което може да усилва кървенето или появата на синини (тромбоцитопения), **понижена функция на костния мозък** или ако сте изложени на риск Вашият костен мозък да не функционира правилно, Вашият лекар може да Ви препоръча да приемате някои лекарства, които да ускорят отстраняването на Leflunomide Teva от Вашия организъм.
- Ако **венците Ви се подуят и набъбнат, имате язви в устата или загубите зъби** (инфекционно заболяване на устата, известно като улцерозен стоматит), консултирайте се с Вашия лекар, който може да Ви посъветва да спрете приема на Leflunomide Teva.
- Ако **преминавате към друго лекарство** за лечение на ревматоиден артрит или наскоро сте приемали лекарства, които може да са опасни за Вашия черен дроб или кръвта, Вашият лекар може да Ви посъветва да приемате някои лекарства, които ускоряват отстраняването на Leflunomide Teva от организма или може да Ви наблюдава много внимателно, когато спрете да приемате Leflunomide Teva.
- Ако някога сте имали **туберкулоза** или **интерстициална белодробна болест** (белодробно заболяване).
- Ако сте **мъж** и искате да станете баща, тъй като не може да се изключи вероятността за преминаване на Leflunomide Teva в спермата, сигурни контрацептивни мерки трябва да се прилагат по време на лечението с Leflunomide Teva. Мъжете, които желаят да станат бащи, трябва да се консултират със своя лекар, който ще им препоръча да спрат приема на Leflunomide Teva и да приемат някои лекарства, за да отстранят Leflunomide Teva бързо и в достатъчна степен от организма си. Ще е необходимо провеждане на кръвен тест, за да сте сигурни, че Leflunomide Teva е в достатъчна степен очистен от организма Ви и ще трябва да изчакате допълнително най-малко 3 месеца преди да се опитате да създавате деца.

В редки случаи Leflunomide Teva може да е причина за поява на някои проблеми в кръвта, черния дроб, белите дробове или нервите на ръцете или краката. Освен това може да предизвика някои сериозни алергични реакции или да повиши вероятността за развитие на тежка инфекция. За повече информация по този въпрос, моля прочетете точка 4 (Възможни нежелани реакции).

Преди и по време на терапията с Leflunomide Teva, Вашият лекар ще провежда **изследване на кръвта** на определени интервали от време. Това се налага, за да се контролира броя на кръвните клетки и състоянието на черния дроб. Тъй като Leflunomide Teva може да предизвика повишаване на артериалното налягане, Вашият лекар ще настоява да се измерва редовно.

Деца и юноши

Leflunomide Teva не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Leflunomide Teva

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

Особено, ако приемате което и да е от следните лекарства:

- **Всяко друго лекарство за лечение на ревматоиден артрит**, например метотрексат и азатиоприн (имуносупресори), хлороквин и хидроксихлороквин (антималарици), злато (през устата или като инжекция) и D-пенициламин. Употребата им съвместно с Leflunomide Teva не се препоръчва, тъй като може да получите по-силни нежелани реакции.
- **Колестирамин** (използван за понижаване нивата на холестерола и за лечение на сърбеж, дължащ се на жълтеница) или активен въглен, тъй като тези лекарства може да понижат количеството на Leflunomide Teva, което се усвоява в организма Ви.
- Други лекарства, които се разграждат от ензим наречен CYP2C9, например **фенитоин** (за лечение на епилепсия), **варфарин** и **фенпрокумон** (за разреждане на кръвта) и **толбутамид** (за лечение на диабет тип 2). За да разберете кои от лекарствата, които приемате се разрушават от CYP2C9, консултирайте се с Вашия лекар.

Ако вече сте на лечение с **нестероидни противовъзпалителни средства** (НСПВС) и/или **кортикостероиди**, може да продължите да ги използвате след като започнете да приемате Leflunomide Teva.

Ваксинации

Моля, консултирайте се с Вашия лекар, ако се налага да си направите каквато и да е ваксинация. Някои ваксини не трябва да се правят докато приемате Leflunomide Teva, както и за определено време след спирането му.

Leflunomide Teva с храна, напитки и алкохол

Употребата на алкохол, докато приемате Leflunomide Teva може да повиши риска от увреждане на черния дроб. Затова **не се препоръчва** по време на лечението да пиете алкохол.

Бременност и кърмене

Не приемайте Leflunomide Teva, ако сте бременна или мислите, че може би сте бременна.

Ако сте бременна или забременеете докато приемате Leflunomide Teva, рискът от раждане на бебе със сериозни вродени дефекти е повишен.

Ако все още можете да имате деца, **не трябва да приемате Leflunomide Teva, ако не използвате сигурен метод за предпазване от бременност поне 2 години след лечението.**

Тези 2 години може да бъдат намалени до няколко седмици, ако приемате лечение препоръчано Ви от Вашия лекар, което ускорява отделянето на Leflunomide Teva от Вашия организъм.

Ако мислите, че **може да сте бременна**, докато приемате Leflunomide Teva, **незабавно** се обадете на Вашия лекар за провеждане на тест за бременност. Ако сте бременна, Вашият лекар ще обсъди с Вас рисковете за бременността. Вашият лекар може да Ви препоръча лечение за отделяне на Leflunomide Teva бързо и в достатъчна степен от организма Ви. Това може да намали риска за Вашето бебе.

Ако **планирате бременност след спиране на лечението** с Leflunomide Teva, трябва да сте сигурни, че Leflunomide Teva е очистен от организма Ви преди да забременеете. Това трябва да се потвърди с изследване на кръвта. Ако Leflunomide Teva е отстранен от организма Ви в достатъчна степен, трябва да изчакате още най-малко 6 седмици преди да забременеете.

За допълнителна информация за лабораторните изследвания, моля консултирайте се с Вашия лекар.

Leflunomide Teva преминава в кърмата. Поради това **не трябва да кърмите** по време на лечението.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Leflunomide Teva може да предизвика замаяност. Това би повлияло Вашата способност за концентрация и правилна реакция. **Ако Ви се случи не шофирайте и не работете с машини.**

Leflunomide Teva съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него преди да приемате този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Leflunomide Teva

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

Лекарят, който Ви е предписал лечение с Leflunomide Teva и Ви наблюдава докато се лекувате, трябва да е специалист в лечението на ревматоиден артрит.

Обичайната начална доза е 10 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни. След това дозата е 10 mg или 20 mg веднъж дневно в зависимост от тежестта на заболяването.

Таблетките Leflunomide Teva трябва да се **поглъщат цели** с голямо количество **вода**.
Таблетките Leflunomide Teva може да се приемат със или без храна.

Преди да почувствате подобрение в състоянието си ще минат 4 до 6 седмици. Някои хора забелязват допълнително подобрение след още 4 до 6 месеца лечение.

Обикновено ще приемате Leflunomide Teva за дълъг период от време.

Ако сте приели повече от необходимата доза Leflunomide Teva

Ако Вие или някой друг е погълнал голямо количество таблетки наведнъж или мислите, че дете е погълнало някакви таблетки, веднага се обадете в най-близкия център за спешна помощ или на Вашия лекар. Моля, носете със себе си тази листовка, останали таблетки и опаковката, така че лекарите да знаят какви таблетки са погълнати.

Ако сте пропуснали да приемете Leflunomide Teva

Ако сте забравили да вземете доза, вземете я веднага след като си спомните. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Веднага се обадете на Вашия лекар и спрете употребата на Leflunomide Teva:

- Ако почувствате **слабост**, световъртеж или замаяност, или имате **задъхване**, тъй като това може да са признаци на сериозна алергична реакция.
- Ако получите **кожен обрив** или **язви в устата**, тъй като те може да са показател за тежки, понякога животозастрашаващи реакции (например синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе).

Веднага се обадете на Вашия лекар, ако получите:

- **Бледа кожа, уморяемост** или **поява на синини**, тъй като те може да показват нарушения на кръвта причинени от промяна в баланса на различните видове кръвни клетки, които променят кръвта.
- **Уморяемост, болка в корема** или **жълтеница** (жълто оцветяване на очите или кожата), тъй като те може да показват наличие на сериозни състояния като чернодробна недостатъчност, което може да е фатално.
- Каквито и да е симптоми на инфекция като **повишена температура, възпалено гърло** или **кашлица**, тъй като това лекарство може да повиши Вашата податливост към тежки инфекции, които може да са животозастрашаващи.
- **Кашлица** или **проблеми с дишането**, тъй като те може да показват възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест).
- Необичайно изтръпване, слабост или болка в ръцете или стъпалата, тъй като това може да е признак на проблеми с нервите (периферна невропатия).

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

- Леко повишение на кръвното налягане
- Намален брой бели кръвни клетки, което може да повиши вероятността за инфекция (левкопения)
- Кожна чувствителност, т.е. парене, боцкане, сърбеж или изтръпване (парестезия)
- Главоболие
- Замаяност
- Диария
- Гадене
- Повръщане
- Язви в устата или възпаление
- Коремна болка
- Усилен косопад
- Екзема
- Обрив
- Сърбеж
- Суха кожа
- Болка, подуване и чувствителност, най-често по ръцете или китките
- Повишени стойности на някои ензими в кръвта (креатинфосфокиназа)
- Загуба на апетит
- Отслабване на тегло (обикновено незначително)
- Загуба или липса на сила (слабост)
- Леки алергични реакции
- Повишени стойности на някои чернодробни показатели
- Проблеми с нервите на ръцете или краката (периферна невропатия).

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

- Намален брой червени кръвни клетки, което може да предизвика бледост на кожата или задъхване (анемия)
- Леко намаление на тромбоцитите, което повишава риска от кръвене или поява на синини
- Нарушения на вкуса
- Копривна треска (уртикария)
- Скъсване на сухожилие
- Ниски нива на калия в кръвта, което може да причини мускулна слабост, потрепвания или неравномерен сърдечен ритъм
- Повишение на нивата на мазнините в кръвта (холестерол и триглицериди)
- Намаление на нивата на фосфатите в кръвта
- Тревожност

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 до на 1000 души):

- Силно повишение на кръвното налягане
- Силно понижение на броя на кръвните клетки, което може да причини слабост, поява на синини или повишен риск от инфекции
- Силно понижение на броя на белите кръвни клетки, което прави развитието на инфекции по-вероятно (левкопения)
- Нарушения на кръвта
- Възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест), което може да е фатално
- Повишение на лактат дехидрогеназата (кръвен ензим)
- Тежки инфекции (включително сепсис), които може да са фатални
- Хепатит (възпаление на черния дроб)
- Пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от черния дроб или проблеми на кръвта (жълтеница)

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

- Инфекция, която се характеризира с висока температура, възпалено гърло, кожни лезии и изключително силно намаление на белите кръвни клетки (агранулоцитоза)
- Възпаление на задстомашната жлеза, което предизвиква силна болка в корема и гърба
- Тежки, понякога животозастрашаващи реакции (синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе)
- Тежки алергични реакции
- Възпаление на малките кръвоносни съдове (васкулит, включително кожен некротизиращ васкулит)
- Тежко чернодробно увреждане (например чернодробна недостатъчност, чернодробна некроза), която може да е фатална.

Нежелани реакции с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни):

- Бъбречна недостатъчност
- Необичайно понижение на нивата на пикочна киселина в кръвта
- Обратимо нарушение на оплодителната способност при мъже
- Кожен лупус (характеризиращ се с обрив/зачервяване на кожни участъци, които са изложени на светлина)
- Псориазис (ново появил се или влошаващ се)

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

5. Как да съхранявате Leflunomide Teva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка или фолиото, след "Годен до:/EXP:" Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

За таблетки в бутилки: Да не се съхраняват над 30°C.

За таблетки в блистери: Да не се съхраняват над 25°C.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Leflunomide Teva

- Активното вещество е лефлуномид.
 - Всяка таблетка Leflunomide Teva 10 mg филмирана таблетка съдържа 10 mg лефлуномид.
- Другите съставки са:
 - Ядро на таблетката: лактоза монохидрат, повидон, кросповидон тип А, прежелатинизирано нишесте (царевично), талк, силициев диоксид, колоиден, безводен, лактоза, безводна и магнезиев стеарат.
 - Таблетна обвивка: титанов диоксид, полидекстроза, хипромелоза, триетилов цитрат и макрогол 8000.

Как изглежда Leflunomide Teva и какво съдържа опаковката

Leflunomide Teva 10 mg филмирани таблетки са бели, кръгли филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно изображение "10" от едната страна и "L" от другата.

Leflunomide Teva в бутилки са в опаковки от 30 и 100 филмирани таблетки.

Leflunomide Teva в блистери са в опаковки от 28, 30 и 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производители:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Унгария

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Обединено кралство

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Франция

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé

Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy

Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +(39) 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvija

Tel: +371 67 784 980

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda

Tel: (351) 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L

Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +(44) 1977 628500

Дата на последно преразглеждане на листовката:

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

Листовка: информация за потребителя

Leflunomide Teva 20 mg филмирани таблетки лефлуномид (leflunomide)

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

Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.

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

Какво съдържа тази листовка:

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

1. Какво представлява Leflunomide Teva и за какво се използва

Leflunomide Teva принадлежи към група лекарства наречени антиревматични лекарства. Той съдържа активното вещество лефлуномид.

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

Ревматоидният артрит е инвалидизираща форма на артрит. Симптомите включват възпаление на ставите, подуване, затруднено движение и болка. Други симптоми, които повлияват цялото тяло включват загуба на апетит, повишена температура, загуба на енергия и анемия (недостатъчен брой червени кръвни клетки).

2. Преди да приемете Leflunomide Teva

Не приемайте Leflunomide Teva

- Ако сте **алергични** към лефлуномид (особено тежка кожна реакция, често придружена от висока температура, ставни болки, червени петна по кожата или мехури, например синдром на Stevens-Johnson) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате **чернодробни проблеми**.
- Ако страдате от тежко заболяване, което повлиява Вашата **имунна система**, например СПИН.
- Ако имате **нарушения на костния мозък** или нисък брой на червените или белите кръвни клетки или намален брой тромбоцити, вследствие на причини различни от ревматоиден артрит или псориатичен артрит.

- Ако имате **тежка инфекция**.
- Ако имате **умерени до тежки бъбречни проблеми**.
- Ако имате **много ниски нива на белтък в кръвта** (хипопротеинемия).
- Ако сте **бременна**, мислите **че може би сте бременна** или **кърмите**.

Предупреждения и предпазни мерки

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

- Ако Вие вече имате нисък брой на **червените или белите кръвни клетки** (анемия или левкопения), нисък брой тромбоцити, което може да усилва кървенето или появата на синини (тромбоцитопения), **понижена функция на костния мозък** или ако сте изложени на риск Вашият костен мозък да не функционира правилно, Вашият лекар може да Ви препоръча да приемате някои лекарства, които да ускорят отстраняването на Leflunomide Teva от Вашия организъм.
- Ако **венците Ви се надуват и набъбнат, имате язви в устата или загубите зъби** (инфекционно заболяване на устата, известно като улцерозен стоматит), консултирайте се с Вашия лекар, който може да Ви посъветва да спрете приема на Leflunomide Teva.
- Ако **преминавате към друго лекарство** за лечение на ревматоиден артрит или наскоро сте приемали лекарства, които може да са опасни за Вашия черен дроб или кръвта, Вашият лекар може да Ви посъветва да приемате някои лекарства, които ускоряват отстраняването на Leflunomide Teva от организма или може да Ви наблюдава много внимателно, когато спрете да приемате Leflunomide Teva.
- Ако някога сте имали **туберкулоза** или **интерстициална белодробна болест** (белодробно заболяване).
- Ако сте **мъж** и искате да станете баща. Тъй като не може да се изключи вероятността за преминаване на Leflunomide Teva в спермата, сигурни контрацептивни мерки трябва да се прилагат по време на лечението с Leflunomide Teva. Мъжете, които желаят да станат бащи, трябва да се консултират със своя лекар, който ще им препоръча да спрат приема на Leflunomide Teva и да приемат някои лекарства, за да отстранят Leflunomide Teva бързо и в достатъчна степен от организма си. Ще е необходимо провеждане на кръвен тест, за да сте сигурни, че Leflunomide Teva е в достатъчна степен очистен от организма Ви и ще трябва да изчакате допълнително най-малко 3 месеца преди да се опитате да създавате деца.

В редки случаи Leflunomide Teva може да е причина за поява на някои проблеми с кръвта, черния дроб, белите дробове или нервите на ръцете или краката. Освен това може да предизвика някои сериозни алергични реакции или да повиши вероятността за развитие на тежка инфекция. За повече информация по този въпрос, моля прочетете точка 4 (Възможни нежелани реакции).

Преди и по време на терапията с Leflunomide Teva, Вашият лекар ще провежда **изследване на кръвта** на определени интервали от време. Това се налага, за да се контролира броя на кръвните клетки и състоянието на черния дроб. Тъй като Leflunomide Teva може да предизвика повишаване на артериалното налягане, Вашият лекар ще настоява да се измерва редовно.

Деца и юноши

Leflunomide Teva не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Leflunomide Teva

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

Особено, ако приемате което и да е от следните лекарства:

- **Всяко друго лекарство за лечение на ревматоиден артрит**, например метотрексат и азатиоприн (имуносупресори), хлороквин и хидроксихлороквин (антималарици), злато (през устата или като инжекция) и D-пенициламин. Употребата им съвместно с Leflunomide Teva не се препоръчва, тъй като може да получите по-силни нежелани реакции.
- **Колестирамин** (използван за понижаване нивата на холестерола и за лечение на сърбеж, дължащ се на жълтеница) или активен въглен, тъй като тези лекарства може да понижат количеството на Leflunomide Teva, което се усвоява в организма Ви.
- Други лекарства, които се разграждат от ензим наречен CYP2C9, например **фенитоин** (за лечение на епилепсия), **варфарин** и **фенпрокумон** (за разреждане на кръвта) и **толбутамид** (за лечение на диабет тип 2). За да разберете кои от лекарствата, които приемате се разрушават от CYP2C9, консултирайте се с Вашия лекар.

Ако вече сте на лечение с **нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)** и/или **кортикостероиди**, може да продължите да ги използвате след като започнете да приемате Leflunomide Teva.

Ваксинации

Моля, консултирайте се с Вашия лекар, ако се налага да си направите каквато и да е ваксинация. Някои ваксини не трябва да се правят, докато приемате Leflunomide Teva, както и за определено време след спирането му.

Leflunomide Teva с храна, напитки и алкохол

Употребата на алкохол, докато приемате Leflunomide Teva може да повиши риска от увреждане на черния дроб. Затова **не се препоръчва** по време на лечението да пиете алкохол.

Бременност и кърмене

Не приемайте Leflunomide Teva, ако сте бременна или мислите, че може би сте бременна.

Ако сте бременна или забременеете докато приемате Leflunomide Teva, рискът от раждане на бебе със сериозни вродени дефекти е повишен.

Ако все още можете да имате деца, **не трябва да приемате Leflunomide Teva, ако не използвате сигурен метод за предпазване от бременност поне 2 години след лечението.**

Тези 2 години може да бъдат намалени до няколко седмици, ако приемате лечение препоръчано Ви от Вашия лекар, което ускорява отделянето на Leflunomide Teva от Вашия организъм.

Ако мислите, че **може да сте бременна**, докато приемате Leflunomide Teva, **незабавно** се обадете на Вашия лекар за провеждане на тест за бременност. Ако сте бременна, Вашият лекар ще обсъди с Вас рисковете за бременността. Вашият лекар може да Ви препоръча лечение за отделяне на Leflunomide Teva бързо и в достатъчна степен от организма Ви. Това може да намали риска за Вашето бебе.

Ако **планирате бременност след спиране на лечението** с Leflunomide Teva, трябва да сте сигурни, че Leflunomide Teva е очистен от организма Ви преди да забременеете. Това трябва да се потвърди с изследване на кръвта. Ако Leflunomide Teva е отстранен от организма Ви в достатъчна степен, трябва да изчакате още най-малко 6 седмици преди да забременеете.

За допълнителна информация за лабораторните изследвания, моля консултирайте се с Вашия лекар.

Leflunomide Teva преминава в кърмата. Поради това **не трябва да кърмите** по време на лечението.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Leflunomide Teva може да предизвика замаяност. Това би повлияло Вашата способност за концентрация и правилна реакция. **Ако Ви се случи не шофирайте и не работете с машини.**

Leflunomide Teva съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него преди да приемате този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Leflunomide Teva

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

Лекарят, който Ви е предписал лечение с Leflunomide Teva и Ви наблюдава докато се лекувате, трябва да е специалист в лечението на ревматоиден артрит.

Обичайната начална доза е 10 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни. След това дозата е 10 mg или 20 mg веднъж дневно в зависимост от тежестта на заболяването.

Таблетките Leflunomide Teva трябва да се **поглъщат цели** с голямо количество **вода**.
Таблетките Leflunomide Teva може да се приемат със или без храна.

Преди да почувствате подобрение в състоянието си ще минат 4 до 6 седмици. Някои хора забелязват допълнително подобрение след още 4 до 6 месеца лечение.

Обикновено ще приемате Leflunomide Teva за дълъг период от време.

Ако сте приели повече от необходимата доза Leflunomide Teva

Ако Вие или някой друг е погълнал голямо количество таблетки наведнъж или мислите, че дете е погълнало някакви таблетки, веднага се обадете в най-близкия център за спешна помощ или на Вашия лекар. Моля, носете със себе си тази листовка, останали таблетки и опаковката, така че лекарите да знаят какви таблетки са погълнати.

Ако сте пропуснали да приемете Leflunomide Teva

Ако сте забравили да вземете доза, вземете я веднага след като си спомните. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Веднага се обадете на Вашия лекар и спрете употребата на Leflunomide Teva:

- Ако почувствате **слабост**, световъртеж или замаяност, или имате **задъхване**, тъй като това може да са признаци на сериозна алергична реакция.
- Ако получите **кожен обрив** или **язви в устата**, тъй като те може да са показател за тежки, понякога животозастрашаващи реакции (например синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе).

Веднага се обадете на Вашия лекар, ако получите:

- Бледа кожа, уморяемост или поява на синини, тъй като те може да показват нарушения на кръвта причинени от промяна в баланса на различните видове кръвни клетки, които променят кръвта.
- **Уморяемост, болка в корема** или **жълтеница** (жълто оцветяване на очите или кожата), тъй като те може да показват наличие на сериозни състояния като чернодробна недостатъчност, което може да е фатално.
- Каквито и да е симптоми на инфекция като **повишена температура, възпалено гърло** или **кашлица**, тъй като това лекарство може да повиши Вашата податливост към тежки инфекции, които може да са животозастрашаващи.
- **Кашлица** или **проблеми с дишането**, тъй като те може да показват възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест).
- Необичайно изтръпване, слабост или болка в ръцете или стъпалата, тъй като това може да е признак на проблеми с нервите (периферна невропатия).

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

- Леко повишение на кръвното налягане
- Намален брой бели кръвни клетки, което може да повиши вероятността за инфекция (левкопения)
- Кожна чувствителност, т.е. парене, боцкане, сърбеж или изтръпване (парестезия)
- Главоболие
- Замаяност
- Диария
- Гадене
- Повръщане
- Язви в устата или възпаление
- Коремна болка
- Усилен косопад
- Екзема
- Обрив
- Сърбеж
- Суха кожа
- Болка, подуване и чувствителност, най-често по ръцете или китките
- Повишени стойности на някои ензими в кръвта (креатинфосфокиназа)
- Загуба на апетит
- Отслабване на тегло (обикновено незначително)
- Загуба или липса на сила (слабост)
- Леки алергични реакции
- Повишени стойности на някои чернодробни показатели
- Проблеми с нервите на ръцете или краката (периферна невропатия).

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

- Намален брой червени кръвни клетки, което може да предизвика бледост на кожата или задъхване (анемия)
- Леко намаление на тромбоцитите, което повишава риска от кървене или поява на синини
- Нарушения на вкуса
- Копривна треска (уртикария)

- Скъсване на сухожилие
- Ниски нива на калия в кръвта, което може да причини мускулна слабост, потрепвания или неравномерен сърдечен ритъм
- Повишение на нивата на мазнините в кръвта (холестерол и триглицериди)
- Намаление на нивата на фосфатите в кръвта
- Тревожност

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 до 1000 души):

- Силно повишение на кръвното налягане
- Силно понижение на броя на кръвните клетки, което може да причини слабост, поява на синини или повишен риск от инфекции
- Силно понижение на броя на белите кръвни клетки, което прави развитието на инфекции по-вероятно (левкопения)
- Нарушения на кръвта
- Възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест), което може да е фатално
- Повишение на лактат дехидрогеназата (кръвен ензим)
- Тежки инфекции (включително сепсис), които може да са фатални
- Хепатит (възпаление на черния дроб)
- Пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от черния дроб или проблеми на кръвта (жълтеница)

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

- Инфекция, която се характеризира с висока температура, възпалено гърло, кожни лезии и изключително силно намаление на белите кръвни клетки (агранулоцитоза)
- Възпаление на задстомашната жлеза, което предизвиква силна болка в корема и гърба
- Тежки, понякога животозастрашаващи реакции (синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе)
- Тежки алергични реакции
- Възпаление на малките кръвоносни съдове (васкулит, включително кожен некротизиращ васкулит)
- Тежко чернодробно увреждане (например чернодробна недостатъчност, чернодробна некроза), която може да е фатална.

Нежелани реакции с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни):

- Бъбречна недостатъчност
- Необичайно понижение на нивата на пикочна киселина в кръвта
- Обратимо нарушение на оплодителната способност при мъже
- Кожен лупус (характеризиращ се с обрив/зачервяване на кожни участъци, които са изложени на светлина)
- Псориазис (ново появил се или влошаващ се)

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

5. Как да съхранявате Leflunomide Teva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка или фолиото, след "Годен до:/EXP:" Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

За таблетки в бутилки: Да не се съхраняват над 30°C.
За таблетки в блистери: Да не се съхраняват над 25°C.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Leflunomide Teva

- Активното вещество е лефлуномид.
 - Всяка таблетка Leflunomide Teva 10 mg филмирана таблетка съдържа 10 mg лефлуномид.
- Другите съставки са:
 - Ядро на таблетката: лактоза монохидрат, повидон, кросповидон тип А, прежелатинизирано нишесте (царевично), талк, силициев диоксид, колоиден, безводен, лактоза, безводна и магнезиев стеарат.
 - Таблетна обвивка: титанов диоксид, полидекстроза, хипромелоза, триетилов цитрат и макрогол 8000.

Как изглежда Leflunomide Teva и какво съдържа опаковката

Leflunomide Teva 10 mg филмирани таблетки са бели, кръгли филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно изображение "10" от едната страна и "L" от другата.

Leflunomide Teva в бутилки са в опаковки от 30 и 100 филмирани таблетки.
Leflunomide Teva в блистери са в опаковки от 28, 30 и 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производители:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Унгария

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park

Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Обединено кралство

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Франция

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

Дата на последно преразглеждане на листовката:

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