

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Leflunomide Teva 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg λεφλουνομίδης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε δισκίο περιέχει 97,25 mg λακτόζη μονοϋδρική και 3,125 mg λακτόζη άνυδρη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκά, στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, στη μία πλευρά των οποίων είναι χαραγμένο το «10» και στην άλλη το «L».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η λεφλουνομίδα ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα ως «αντιρευματικό φάρμακο τροποποιητικό της νόσου» (DMARD).

Πρόσφατη ή ταυτόχρονη θεραπεία με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά αντιρευματικά φάρμακα τροποποιητικά της νόσου (DMARDs) (π.χ. μεθοτρεξάτη) μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Γι' αυτό, η έναρξη της θεραπείας με λεφλουνομίδα θα πρέπει να ληφθεί προσεκτικά υπόψη σε συνδυασμό με την αναλογία όφελους/κινδύνου.

Επιπλέον, μετάταξη από τη λεφλουνομίδα σε ένα άλλο DMARD χωρίς να ακολουθήσει η διαδικασία έκπλυσης (βλ. παράγραφο 4.4) μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα επιπρόσθετων κινδύνων για ανεπιθύμητες ενέργειες ακόμη και για μεγάλο διάστημα μετά τη μετάταξη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται από γιατρούς που έχουν εμπειρία στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η αλανινοαμινοτρανσφεράση (ALT) ή γλουταμική πυροσταφυλική τρανσαμινάση ορού (SGPT) και μια γενική εξέταση αίματος που να περιλαμβάνει τον τύπο των λευκών και τα αιμοπετάλια, πρέπει να ελέγχονται συγχρόνως και με την ίδια συχνότητα:

- πριν από την έναρξη της λεφλουνομίδης,
- κάθε δύο εβδομάδες κατά τους πρώτους έξι μήνες της αγωγής, και
- στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

- Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα: η θεραπεία με λεφλουνομίδα αρχίζει συνήθως με 100 mg ως δόση φόρτισης, εφάπαξ ημερησίως για 3 ημέρες. Παράλειψη της δόσης φόρτισης πιθανόν να μειώσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 5.1).

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 10 mg έως 20 mg λεφλουνομίδης εφάπαξ ημερησίως ανάλογα με τη βαρύτητα (ενεργότητα) της νόσου.

Η θεραπευτική δράση συνήθως εμφανίζεται μετά από 4 έως 6 εβδομάδες και δυνατόν να υπάρξει περαιτέρω βελτίωση μετά από 4 έως 6 μήνες.

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπιας μορφής νεφρική ανεπάρκεια.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Leflunomide Teva δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς κάτω των 18 ετών, επειδή η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του δεν έχουν τεκμηριωθεί στη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα (JRA) (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Leflunomide Teva θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, με επαρκή ποσότητα υγρών. Το ποσοστό απορρόφησης της λεφλουνομίδης δεν επηρεάζεται αν ληφθεί με την τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία (ειδικότερα προηγούμενο σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στο τμήμα 6.1.
- Ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.
- Ασθενείς με βαριάς μορφής καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας, π.χ. AIDS.
- Ασθενείς με σημαντικά διαταραγμένη λειτουργία του μυελού των οστών ή σημαντική αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία ή θρομβοπενία που οφείλεται σε διαφορετικά αίτια από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.
- Ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με μέτριας έως σοβαρής μορφής νεφρική ανεπάρκεια, επειδή δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία σε αυτή την ομάδα των ασθενών.
- Ασθενείς με βαριάς μορφής υποπρωτεϊναιμία, π.χ. σε νεφρωσικό σύνδρομο.
- Έγκυες ή γυναίκες με πιθανότητα τεκνοποίησης οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδα και μετά από αυτή όσο χρονικό διάστημα τα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη στο πλάσμα είναι περισσότερο από 0,02 mg/l (βλ. παράγραφο 4.6). Η κύηση πρέπει να έχει αποκλεισθεί πριν από την έναρξη της αγωγής με λεφλουνομίδα.
- Γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά DMARDs (π.χ. μεθοτρεξάτη).

Ο δραστικός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, A771726, έχει μεγάλη ημιπερίοδο ζωής που ανέρχεται συνήθως σε 1 έως 4 εβδομάδες. Μπορεί να παρουσιασθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. ηπατοτοξικότητα, αιματοτοξικότητα ή αλλεργικές αντιδράσεις, βλ. πιο κάτω), ακόμη και αν έχει διακοπεί η αγωγή με λεφλουνομίδα. Γι' αυτό, όταν παρουσιασθούν τέτοιες τοξικότητες ή εάν για

οποιοδήποτε άλλο λόγο ο A771726 χρειαστεί να καθαριστεί ταχέως από το σώμα, η διαδικασία έκπλυσης θα πρέπει να ακολουθηθεί. Η διαδικασία μπορεί να επαναληφθεί όσο είναι κλινικά αναγκαίο.

Σε περίπτωση επιθυμίας προς κύηση ή ακούσιας κυήσεως για τη διαδικασία έκπλυσης και τις άλλες συνιστώμενες ενέργειες, βλ. παράγραφο 4.6.

Ηπατικές αντιδράσεις

Σπάνια αναφέρθηκαν περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης, περιλαμβανομένων και περιπτώσεων με μοιραία κατάληξη, κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη. Οι περισσότερες των περιπτώσεων εμφανίσθηκαν εντός των πρώτων 6 μηνών της αγωγής. Συχνά υπήρξε ταυτόχρονη αγωγή με άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Θεωρείται ουσιώδους σημασίας να ακολουθούνται αυστηρά οι συστάσεις παρακολούθησης.

Η ALT (SGPT) πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της λεφλουνομίδης και με την ίδια συχνότητα με την οποία διενεργείται γενική εξέταση αίματος (κάθε δύο εβδομάδες) κατά τους πρώτους έξι μήνες της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες.

Για αυξήσεις των τιμών της ALT (SGPT) οι οποίες είναι διπλάσιες έως τριπλάσιες από το ανώτερο όριο των φυσιολογικών, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η μείωση της δόσης από 20 mg σε 10 mg και θα πρέπει να διεξάγεται εβδομαδιαία παρακολούθηση. Η χορήγηση λεφλουνομίδης πρέπει να διακοπεί και να αρχίσει η διαδικασία έκπλυσης, εφόσον η αύξηση των τιμών της ALT (SGPT) εξακολουθεί να είναι μεγαλύτερη από το διπλάσιο του ανώτερου ορίου των φυσιολογικών ή αν η αύξηση των τιμών της ALT είναι μεγαλύτερη από το τριπλάσιο του ανώτερου ορίου των φυσιολογικών τιμών. Συνιστάται να συνεχίζεται η παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων μετά την διακοπή της θεραπείας με λεφλουνομίδη, μέχρι τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων να επανέλθουν στις φυσιολογικές τιμές.

Λόγω του ενδεχόμενου αθροιστικής ηπατοτοξικής δράσης, συνιστάται να αποφεύγεται η κατανάλωση οινοπνεύματος κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη.

Επειδή ο ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, A771726, δεσμεύεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες και αποβάλλεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού και απέκκρισης από τη χολή, αναμένεται ότι θα είναι αυξημένα τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα σε ασθενείς με υποπρωτεϊναιμία. Το Leflunomide Teva αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά υποπρωτεϊναιμία ή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Αιματολογικές αντιδράσεις

Μαζί με τον έλεγχο της ALT, θα πρέπει να διενεργείται μια γενική εξέταση αίματος που να περιλαμβάνει τον τύπο των λευκών και τα αιμοπετάλια πριν από την έναρξη της αγωγής με λεφλουνομίδη καθώς επίσης και κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες.

Ο κίνδυνος αιματολογικών διαταραχών αυξάνεται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αναιμία, λευκοπενία και/ή θρομβοπενία καθώς επίσης και σε ασθενείς με διαταραγμένη λειτουργία του μυελού των οστών ή σε εκείνους που είναι σε κίνδυνο καταστολής του μυελού των οστών. Εφόσον παρουσιασθούν τέτοιες δράσεις, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η έκπλυση (βλ. πιο κάτω) προκειμένου να μειωθούν τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα.

Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρών αιματολογικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανόμενης της πανκυτταροπενίας θα πρέπει να διακοπεί το Leflunomide Teva και οποιαδήποτε συνοδός μυελοκατασταλτική αγωγή και θα πρέπει ν' αρχίσει η διαδικασία έκπλυσης της λεφλουνομίδης.

Συνδυασμοί με άλλες αγωγές

Προς το παρόν δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε τυχαιοποιημένες δοκιμές η συγχορήγηση λεφλουνομίδης με ανθελonoσιακά που χορηγούνται σε ρευματικές νόσους (π.χ. χλωροκίνη και υδροξυχλωροκίνη), ενδομυϊκά ή από του στόματος χορηγούμενο χρυσό, D-πενικιλλαμίνη, αζαθειοπρίνη και άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες περιλαμβανομένων των Αποκλειστών των άλφα Παραγόντων Νέκρωσης Ογκών («Tumour Necrosis Factor alpha-Inhibitors») (με εξαίρεση τη μεθοτρεξάτη, βλ. παράγραφο 4.5). Ο κίνδυνος που σχετίζεται με τη συνδυασμένη θεραπεία, ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένη αγωγή, είναι άγνωστος. Επειδή τέτοια θεραπευτική αγωγή μπορεί να προκαλέσει αθροιστική ή ακόμη και συνεργιστική τοξικότητα (π.χ. ηπατοτοξικότητα ή τοξικότητα του αίματος), δεν συνιστάται συνδυασμός με άλλο DMARD (π.χ. μεθοτρεξάτη).

Συνιστάται προσοχή όταν η λεφλουνομίδα συγχορηγείται με άλλα φάρμακα, εκτός από τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα οποία μεταβολίζονται από το CYP2C9, όπως είναι η φαινυτοΐνη, η βαρφαρίνη, η φαινπροκουμόνη και η τολβουταμίδη.

Μετάταξη σε άλλα φάρμακα

Αφού η λεφλουνομίδα παραμένει αρκετό διάστημα στον οργανισμό, μια μετάταξη σε ένα άλλο DMARD (π.χ. μεθοτρεξάτη) χωρίς να διεξαχθεί η διαδικασία έκπλυσης (βλ. πιο κάτω) μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα επιπρόσθετων κινδύνων ακόμη και για μεγάλο διάστημα μετά τη μετάταξη (π.χ. αλληλεπιδράσεις κινητικής, τοξικότητα οργάνων).

Παρομοίως μια πρόσφατη θεραπεία με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μεθοτρεξάτη) μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Γι' αυτό η έναρξη της θεραπείας με λεφλουνομίδα θα πρέπει να ληφθεί προσεκτικά υπόψη σε συνδυασμό με την αναλογία όφελους/κινδύνου και συνιστάται πιο στενή παρακολούθηση κατά την αρχική φάση της μετάταξης.

Δερματικές αντιδράσεις

Σε περίπτωση εξελκώσεως του στόματος θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση λεφλουνομίδης.

Σε ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με λεφλουνομίδα αναφέρθηκαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις συνδρόμου Stevens Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Μόλις γίνουν αντιληπτές δερματικές αντιδράσεις και/ή αντιδράσεις των βλεννογόνων οι οποίες δημιουργούν την υποψία για τέτοιες σοβαρές αντιδράσεις τότε το Leflunomide Teva και οποιαδήποτε άλλη ενδεχομένως συνοδός αγωγή θα πρέπει να διακοπούν και να αρχίσει αμέσως η διαδικασία έκπλυσης της λεφλουνομίδης. Σε τέτοιες περιπτώσεις είναι ουσιώδους σημασίας η πλήρης έκπλυση. Σε τέτοιες περιπτώσεις αντενδείκνυται επανέκθεση στη λεφλουνομίδα (βλ. παράγραφο 4.3).

Φλυκταινώδης ψωρίαση και επιδείνωση της ψωρίασης έχουν αναφερθεί μετά από τη χρήση λεφλουνομίδης. Διακοπή της αγωγής πιθανόν να εξεταστεί λαμβάνοντας υπόψη τη νόσο του ασθενούς και το ιστορικό.

Λοιμώξεις

Είναι γνωστό ότι φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες - όπως η λεφλουνομίδα - δυνατόν να ευαισθητοποιήσουν περισσότερο τους ασθενείς σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και των ευκαιριακών λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις, μπορεί να είναι σοβαρότερες από ότι συνήθως και γι' αυτό μπορεί να χρειασθεί πρώιμη και πιο εντατική αγωγή. Στην περίπτωση που παρουσιαστούν μη ελεγχόμενες λοιμώξεις βαριάς μορφής, ίσως κριθεί απαραίτητο να διακοπεί η θεραπεία με λεφλουνομίδα και να ακολουθηθεί διαδικασία έκπλυσης, όπως περιγράφεται πιο κάτω.

Σπάνιες περιπτώσεις Προϊούσας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λεφλουνομίδα μεταξύ άλλων ανοσοκατασταλτικών.

Ο κίνδυνος φυματίωσης πρέπει να εξετάζεται. Μια δοκιμασία αντίδρασης της φυματίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για εκείνους τους ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου για φυματίωση.

Αντιδράσεις από το αναπνευστικό

Διάμεση πνευμονοπάθεια αναφέρθηκε κατά τη θεραπεία με λεφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος εμφάνισής της είναι αυξημένος σε ασθενείς με ιστορικό διάμεσης πνευμονοπάθειας. Η διάμεση πνευμονοπάθεια είναι ενδεχομένως μια θανατηφόρα διαταραχή, η οποία μπορεί να προκύψει σε οξεία φάση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα συμπτώματα από το αναπνευστικό, όπως βήχας και δύσπνοια, μπορεί να είναι αιτία για διακοπή της θεραπείας και για περαιτέρω διερεύνηση, όπου ενδείκνυται.

Περιφερική Νευροπάθεια

Περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Leflunomide Teva. Οι περισσότεροι ασθενείς βελτιώθηκαν μετά από διακοπή του Leflunomide Teva, ωστόσο, αποτελέσματα μελέτης έδειξαν ευρεία μεταβλητότητα και κάποιοι ασθενείς είχαν εμμένοντα συμπτώματα. Ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών, ταυτόχρονη χορήγηση νευροτοξικών φαρμάκων και διαβήτης πιθανόν να αυξάνουν τον κίνδυνο για περιφερική νευροπάθεια. Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει Leflunomide Teva αναπτύξει περιφερική νευροπάθεια, να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της θεραπείας με Leflunomide Teva και να πραγματοποιείται η διαδικασία έκπλυσης του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

Αρτηριακή πίεση

Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της αγωγής με λεφλουνομίδη και στη συνέχεια περιοδικά.

Αναπαραγωγή (σύσταση για τους άνδρες)

Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι για ενδεχόμενη εμβρυοτοξικότητα που οφείλεται στον άνδρα. Θα πρέπει να διασφαλίζεται αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη.

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο εμβρυοτοξικότητας που οφείλεται στον άνδρα. Εντούτοις, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε πειραματόζωα προκειμένου να εκτιμηθεί αυτός ο ειδικός κίνδυνος. Για να ελαχιστοποιηθεί αυτός ο πιθανός κίνδυνος, οι άνδρες οι οποίοι επιθυμούν να τεκνοποιήσουν θα πρέπει να διακόψουν τη χορήγηση λεφλουνομίδης και να λάβουν 8 g χολεστυραμίνης 3 φορές ημερησίως για 11 ημέρες ή 50 g κόνεως ενεργοποιημένου άνθρακα 4 φορές την ημέρα για 11 ημέρες.

Στη συνέχεια σε κάθε περίπτωση μετρώνται οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα για πρώτη φορά. Κατόπιν μετά από ένα διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών θα πρέπει να προσδιορίζονται και πάλι οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα. Εφόσον και οι δύο συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι κάτω από 0,02 mg/l και αφού παρέλθει περίοδος αναμονής τουλάχιστον 3 μηνών ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας είναι πολύ μικρός.

Διαδικασία έκπλυσης

Χορηγούνται 8 g χολεστυραμίνης 3 φορές ημερησίως. Εναλλακτικά, χορηγούνται 50 g κόνεως ενεργοποιημένου άνθρακα 4 φορές ημερησίως. Η διάρκεια μιας πλήρους έκπλυσης είναι συνήθως 11 ημέρες. Η διάρκεια μπορεί να τροποποιηθεί σε σχέση με τις κλινικές ή εργαστηριακές μεταβλητές.

Λακτόζη

Το Leflunomide Teva περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Δυνατόν να εμφανισθούν αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες σε περίπτωση πρόσφατης χρήσης συγχωρήγησης της λεφλουνομίδης με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά φάρμακα ή όταν ακολουθείται η αγωγή με λεφλουνομίδα από αυτά τα φάρμακα χωρίς περίοδο έκπλυσης (βλ. επίσης οδηγίες όσον αφορά στο συνδυασμό με άλλες αγωγές, παράγραφο 4.4). Γι' αυτό, συνιστάται πιο στενή παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων και αιματολογικών παραμέτρων κατά την αρχική φάση της μετάταξης.

Σε μια μικρή μελέτη (n=30) κατά τη συγχωρήγηση λεφλουνομίδης (10 έως 20 mg ημερησίως) με μεθοτρεξάτη (10 έως 25 mg εβδομαδιαία) σε 5 από τους 30 ασθενείς παρουσιάστηκε 2πλάσια έως 3πλάσια αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Οι αυξήσεις μειώθηκαν στους 2 ασθενείς μετά από συνέχιση και των δύο φαρμάκων και σε 3 μετά από διακοπή της λεφλουνομίδης. Σε άλλους 5 ασθενείς εμφανίστηκε 3-πλάσια αύξηση. Σε όλους αυτούς τους ασθενείς οι τιμές επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα, σε 2 μετά από συνέχιση και των δύο φαρμάκων και στους 3 με διακοπή της λεφλουνομίδης.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν διαπιστώθηκε κάποια φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της λεφλουνομίδης (10 έως 20 mg/ημέρα) και της μεθοτρεξάτης (10 έως 25 mg/εβδομάδα).

Συνιστάται στους ασθενείς που λαμβάνουν λεφλουνομίδα να μην λαμβάνουν χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα σε κόνι επειδή αυτό οδηγεί σε ταχεία και σημαντική μείωση της συγκέντρωσης του A771726 (ο ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης· βλ. επίσης παράγραφο 5) στο πλάσμα. Σαν υπεύθυνος μηχανισμός θεωρείται η διακοπή της εντεροηπατικής ανακύκλωσης και/ή μέσω γαστρεντερικής διαπίδυσης του A771726.

Εφόσον ο ασθενής λαμβάνει ήδη μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) και/ή κορτικοστεροειδή, η χορήγησή τους μπορεί να συνεχισθεί και μετά την έναρξη της αγωγής με λεφλουνομίδα.

Τα ένζυμα τα οποία συμμετέχουν στο μεταβολισμό της λεφλουνομίδης και των μεταβολιτών της δεν είναι ακριβώς γνωστά. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης in vivo με σιμετιδίνη (μη ειδικός αποκλειστής του κυτοχρώματος P450) εντοπίστηκε έλλειψη σημαντικής αλληλεπίδρασης. Μετά από συγχωρήγηση εφάπαξ δόσης λεφλουνομίδης σε άτομα που ελάμβαναν πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης (μη ειδικός επαγωγέας του κυτοχρώματος P450), τα μέγιστα επίπεδα του A771726 αυξήθηκαν κατά 40 % περίπου, ενώ η AUC δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Ο μηχανισμός της δράσης αυτής δεν είναι σαφής.

Μελέτες in vitro δείχνουν ότι ο A771726 αναστέλλει τη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450C9 (CYP2C9). Σε κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκαν προβλήματα ως προς την ασφάλεια κατά τη συγχωρήγηση λεφλουνομίδης με NSAIDs που μεταβολίζονται από το CYP2C9. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχωρήγηση λεφλουνομίδης με φάρμακα άλλα, εκτός από NSAIDs, τα οποία μεταβολίζονται από το CYP2C9 όπως είναι η φαινοτοΐνη, η βαρφαρίνη, η φαιπροκουμόνη και η τολβουταμίδα.

Σε μια μελέτη όπου συγχωρήθηκε η λεφλουνομίδα με κάποιο τριφασικό, από του στόματος χορηγούμενο, αντισυλληπτικό χάπι, το οποίο περιείχε 30 μg αιθυνυλοιστραδιόλης σε υγιείς εθελόντριες δεν παρατηρήθηκε μείωση της αντισυλληπτικής δράσης και η φαρμακοκινητική του A771726 ήταν εντός των αναμενόμενων ορίων.

Εμβολιασμοί

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία ως προς την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των εμβολιασμών κατά την αγωγή με λεφλουνομίδα. Παρ' όλα αυτά δεν συνιστάται εμβολιασμός με ζώντα εξασθετισμένα εμβόλια. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η μακρά ημιπερίοδος ζωής της λεφλουνομίδης, όταν μετά τη διακοπή του Leflunomide Teva προβλέπεται η χορήγηση ενός ζώντος εξασθετισμένου εμβολίου.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν υπόνοιες ότι ο ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, A771726 προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το Leflunomide Teva αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 2 χρόνια μετά (βλ. παρακάτω «περίοδος αναμονής») ή έως 11 ημέρες μετά τη θεραπεία (βλ. παρακάτω συντομευμένη «περίοδος έκπλυσης»).

Η ασθενής θα πρέπει να γνωρίζει ότι εφόσον παρουσιασθεί καθυστέρηση της εμμήνου ρύσεως ή για οποιοδήποτε λόγο υπάρχει υποψία κύησης, θα πρέπει να ενημερώσει αμέσως τον ιατρό για να διεξαχθεί τεστ κύησης και στην περίπτωση που είναι θετικό, τότε ο ιατρός θα πρέπει να συζητήσει με την ασθενή τον πιθανό κίνδυνο για την κύηση. Με την αρχική καθυστέρηση του κύκλου είναι δυνατό, εφόσον μειωθούν ταχύως τα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη από το αίμα εφαρμόζοντας τη διαδικασία αποβολής του φαρμάκου, όπως περιγράφεται πιο κάτω, να ελαττωθεί ο κίνδυνος για το έμβρυο από τη λεφλουνομίδα.

Σε μία μικρή προοπτική μελέτη σε γυναίκες (n=64), οι οποίες έμειναν ακούσια έγκυες ενόσω λάμβαναν λεφλουνομίδα για όχι περισσότερο από τρεις εβδομάδες μετά τη σύλληψη και ακολούθησαν μια διαδικασία έκπλυσης του φαρμάκου, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές (p=0,13) στη συνολική συχνότητα των μείζονων δομικών ανωμαλιών (5,4 %) συγκρινόμενη με τις δύο ομάδες σύγκρισης [4,2 % στην αντίστοιχη ομάδα ασθενείας (n=108) και 4,2 % σε υγιείς έγκυες γυναίκες (n=78)].

Σε γυναίκες που βρίσκονται σε αγωγή με λεφλουνομίδα και επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, συνιστάται μια από τις ακόλουθες διαδικασίες προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι το έμβρυο δεν εκτίθεται σε τοξικές συγκεντρώσεις του A771726 (συγκέντρωση στόχος κάτω από 0,02 mg/l):

Περίοδος αναμονής

Για παρατεταμένη περίοδο αναμένεται ότι τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα θα είναι πάνω από 0,02 mg/l. Αναμένεται ότι η συγκέντρωση θα μειωθεί κάτω από 0,02 mg/l περίπου 2 χρόνια μετά τη διακοπή της αγωγής με λεφλουνομίδα.

Μετά από περίοδο αναμονής για 2 χρόνια, μετρώνται για πρώτη φορά οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα. Κατόπιν οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα θα πρέπει να προσδιορισθούν ακόμη μια φορά αφού παρέλθει διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών. Εφόσον και οι δύο συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι κάτω από 0,02 mg/l δεν αναμένεται κίνδυνος τερατογένεσης.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη δοκιμασία του δείγματος, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή με τον τοπικό του αντιπρόσωπο (βλ. παράγραφο 7).

Διαδικασία έκπλυσης

Αφού σταματήσει η αγωγή με λεφλουνομίδα:

- χορηγούνται 8 g χολεστυραμίνης 3 φορές ημερησίως για χρονικό διάστημα 11 ημερών,
- εναλλακτικά χορηγούνται 50 g κόνεως ενεργοποιημένου άνθρακα 4 φορές ημερησίως για χρονικό διάστημα 11 ημερών.

Παρ' όλα αυτά ακόμη και αν ακολουθηθεί κάποια από τις διαδικασίες έκπλυσης, απαιτείται επιβεβαίωση με τις 2 χωριστές δοκιμασίες αφού παρέλθει διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών και μια περίοδος αναμονής ενάμιση μήνα από τον πρώτο προσδιορισμό, που οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι κάτω από 0,02 mg/l ως τη γονιμοποίηση.

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μετά τη διακοπή της αγωγής απαιτείται περίοδος αναμονής για 2 χρόνια προτού μείνουν έγκυες. Στην περίπτωση που θεωρηθεί ότι δεν είναι δυνατή η περίοδος αναμονής για περίπου 2 χρόνια με χρήση αξιόπιστης αντισύλληψης, συνιστάται προληπτικά η έναρξη μιας διαδικασίας έκπλυσης.

Τόσο η χολεστυραμίνη όσο και ο ενεργοποιημένος άνθρακας σε κόνη μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση των οιστρογόνων και προγεσταγόνων, έτσι ώστε να μην είναι δυνατό να διασφαλιστεί αξιόπιστη αντισύλληψη με τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά κατά τη διαδικασία έκπλυσης με χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα σε κόνη. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων αντισύλληψης.

Θηλασμός

Από μελέτες σε πειραματόζωα προκύπτει ότι η λεφλουνομίδη ή οι μεταβολίτες της διέρχονται στο μητρικό γάλα. Γι' αυτό, γυναίκες που θηλάζουν δεν επιτρέπεται να λαμβάνουν λεφλουνομίδη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Εφόσον παρουσιασθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τέτοιες όπως ζάλη μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα του ασθενή να συγκεντρωθεί και να αντιδράσει ανάλογα. Σε τέτοιες περιπτώσεις οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση και το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη λεφλουνομίδη είναι: ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης, λευκοπενία, παραισθησία, κεφαλαλγία, ζάλη, διάρροια, ναυτία, έμετος, διαταραχές του στοματικού βλεννογόνου (π.χ. αφθώδης στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος), κοιλιακό άλγος, αυξημένη απώλεια μαλλιών, έκζεμα, εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος), κνησμός, ξηροδερμία, τενοντοθηκίτιδα, αυξημένη CPK, ανορεξία, απώλεια σωματικού βάρους (συνήθως μη σημαντική), εξασθένηση, ελαφρές αλλεργικές αντιδράσεις και αύξηση των ηπατικών παραμέτρων [τρανσαμινάσες (ιδιαίτερα της ALT), λιγότερο συχνά της γάμμα-GT, της αλκαλικής φωσφατάσης, της χολερυθρίνης]

Ταξινόμηση της αναμενόμενης συχνότητας:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Σπάνιες: σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σήψης η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα

Όπως και άλλοι παράγοντες με ενδεχόμενη ανοσοκατασταλτική δράση, η λεφλουνομίδη μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και των ευκαιριακών λοιμώξεων (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Επομένως μπορεί να αυξηθεί η ολική συχνότητα των λοιμώξεων (ειδικότερα η ρινίτιδα, η βρογχίτιδα και η πνευμονία).

Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Ο κίνδυνος κακοήθειας, ειδικότερα λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών, αυξάνεται με τη χρήση κάποιων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές:	λευκοπενία (λευκοκύτταρα $> 2 \text{ G/l}$)
Όχι συχνές:	αναιμία, ελαφρά θρομβοπενία (αιμοπετάλια $< 100 \text{ G/l}$)
Σπάνιες:	πανκυτταροπενία (πιθανόν με μηχανισμό αναστολής της παραγωγής), λευκοπενία (λευκοκύτταρα $< 2 \text{ G/l}$), ηωσινοφιλία,
Πολύ σπάνιες:	ακοκκιοκυταραιμία

Πρόσφατη, συγχρόνηση ή διαδοχική χρήση δυνητικά μυελοτοξικών φαρμάκων πιθανόν να σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο αιματολογικών επιδράσεων.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές:	ελαφρές αλλεργικές αντιδράσεις
Πολύ σπάνιες:	σοβαρές αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, αγγειίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της δερματικής νεκρωτικής αγγειίτιδας

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές:	αυξημένη CPK
Όχι συχνές:	υποκαλιαιμία, υπερλιπιδαιμία, υποφωσφοραιμία
Σπάνιες:	αυξημένη LDH
Μη γνωστές:	υποουριχαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές:	άγχος
-------------	-------

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές:	παραίσθησία, κεφαλαλγία, ζάλη, περιφερική νευροπάθεια
---------	---

Καρδιακές διαταραχές

Συχνές:	ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης
Σπάνιες:	σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Σπάνιες:	διάμεση πνευμονοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονίτιδας), η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα
----------	---

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές:	διάρροια, ναυτία, έμετος, διαταραχές του στοματικού βλεννογόνου (π.χ. αφθώδης στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος), κοιλιακό άλγος
Όχι συχνές:	διαταραχές γεύσης
Πολύ σπάνιες:	παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνές:	αύξηση των ηπατικών παραμέτρων [τρανσαμινάσες (ιδιαίτερα της ALT), λιγότερο συχνά της γάμα-GT, της αλκαλικής φωσφατάσης, της χολερυθρίνης]
Σπάνιες:	ηπατίτιδα, ίκτερος/χολόσταση

Πολύ σπάνιες: σοβαρή βλάβη του ήπατος όπως ηπατική ανεπάρκεια και οξεία νέκρωση του ήπατος που μπορεί να αποβεί θανατηφόρα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: αυξημένη απώλεια μαλλιών, έκζεμα, εξάνθημα (συμπεριλαμβανόμενου του κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος), κνησμός, ξηροδερμία

Όχι συχνές: κνίδωση

Πολύ σπάνιες: τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα

Μη γνωστές: δερματικός ερυθματώδης λύκος, φλυκταινώδης ψωρίαση ή επιδείνωση της ψωρίασης

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: τενοντοθηκίτιδα

Όχι συχνές: ρήξη τένοντα

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές: νεφρική ανεπάρκεια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Μη γνωστές: οριακές (αναστρέψιμες) μειώσεις των συγκεντρώσεων του σπέρματος, του ολικού αριθμού σπερματοζωαρίων και της ταχείας κινητικότητας

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: ανορεξία, απώλεια σωματικού βάρους (συνήθως μη σημαντική), εξασθένηση

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Υπήρξαν αναφορές χρόνιας υπέρβασης της δοσολογίας σε ασθενείς που έλαβαν λεφλουνομίδη σε ημερήσιες δόσεις, οι οποίες ήταν πέντε φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη ημερήσια δοσολογία καθώς επίσης αναφορές για οξεία υπέρβαση της δοσολογίας σε ενήλικες και παιδιά. Στην πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων υπερδοσολογίας δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συμφωνούν με το προφίλ ασφάλειας της λεφλουνομίδης είναι: υπογαστρικό άλγος, ναυτία, διάρροια, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, αναιμία, λευκοπενία, κνησμός και εξάνθημα.

Αντιμετώπιση

Στην περίπτωση που εμφανισθεί υπερδοσολογία ή τοξικότητα, συνιστάται χολεστυραμίνη ή άνθρακας προκειμένου να επιταχυνθεί η αποβολή. Όταν χορηγήθηκε από του στόματος χολεστυραμίνη σε δόση των 8 g, 3 φορές την ημέρα για 24 ώρες σε τρεις υγιείς εθελοντές μειώθηκαν τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα κατά 40 % περίπου εντός 24 ωρών και 49 % έως 65 % εντός 48 ωρών.

Παρατηρήθηκε ότι μετά από τη χορήγηση ενεργοποιημένου άνθρακα (κόνις που γίνεται εναιώρημα) από του στόματος ή μέσω του ρινογαστρικού σωλήνα (50 g ανά 6ωρο για 24 ώρες) μειώθηκαν οι συγκεντρώσεις του δραστικού μεταβολίτη A771726 στο πλάσμα σε ποσοστό 37 % εντός 24 ωρών και σε ποσοστό 48 % εντός 48 ωρών.

Αυτές οι διαδικασίες έκπλυσης μπορεί να επαναληφθούν, αν είναι αναγκαίο κλινικά.

Μελέτες τόσο κατά την εφαρμογή αιμοδιύλισης όσο και υπό συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD) έδειξαν ότι ο A771726, κύριος μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, δεν είναι διαλυτός.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA13.

Φαρμακολογία σε ανθρώπους

Η λεφλουνομίδα είναι ένας αντιρευματικός παράγοντας, τροποποιητικός της νόσου με ιδιότητες ανασταλτικές του πολλαπλασιασμού.

Φαρμακολογία σε ζώα

Η λεφλουνομίδα είναι δραστική σε μοντέλα πειραματόζωων με αρθρίτιδα καθώς και με άλλες αυτοάνοσες νόσους και μεταμόσχευση, κυρίως αν χορηγηθεί κατά τη φάση ευαισθητοποίησης. Έχει ανοσορρυθμιστικά/ανοσοκατασταλτικά χαρακτηριστικά, δρα ως ανασταλτικός παράγοντας του πολλαπλασιασμού και παρουσιάζει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Σε μοντέλα πειραματόζωων με αυτοάνοσο νόσο, όταν χορηγήθηκε η λεφλουνομίδα κατά την πρόιμη φάση της εξέλιξης της νόσου παρουσιάστηκε η μέγιστη προφυλακτική δράση.

In vivo μεταβολίζεται ταχέως και σχεδόν πλήρως στο A771726, ο οποίος είναι δραστικός in vitro και θεωρείται ότι είναι υπεύθυνος για το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Μηχανισμός δράσης

Ο A771726, ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, αναστέλλει το ένζυμο διϋδροοροτική αφυδρογονάση (DHODH) στους ανθρώπους και επιδεικνύει ανασταλτική του πολλαπλασιασμού δράση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σε 4 ελεγχόμενες μελέτες (1 φάσης II και 3 φάσης III) παρουσιάστηκε η αποτελεσματικότητα της λεφλουνομίδης στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Στη μελέτη φάσης II, μελέτη YU203, τυχαιοποιήθηκαν 402 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε placebo (n=102), σε 5 mg (n=95), σε 10 mg (n=101) ή 25 mg/ημέρα (n=104) λεφλουνομίδης. Η διάρκεια αγωγής ήταν 6 μήνες.

Σε όλους τους ασθενείς κατά τις μελέτες φάσης III χορηγήθηκε μια αρχική δόση 100 mg λεφλουνομίδης για 3 ημέρες.

Στη μελέτη MN301 τυχαιοποιήθηκαν 358 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε 20 mg λεφλουνομίδης/ημέρα (n=133), σε 2 g σουλφασαλαζίνης/ημέρα (n=133), ή σε placebo (n=92). Η διάρκεια της αγωγής ήταν 6 μήνες.

Η μελέτη MN303 ήταν μια προαιρετική, 6μηνη τυφλή συνέχιση της MN301 χωρίς τη χορήγηση placebo, καταλήγοντας σε μια σύγκριση λεφλουνομίδης με σουλφασαλαζίνη επί 12 μήνες.

Στη μελέτη MN302 τυχαιοποιήθηκαν 999 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε 20 mg λεφλουνομίδης/ημέρα (n=501) ή σε 7,5 mg μεθοτρεξάτης/εβδομάδα τα οποία αυξήθηκαν σε 15 mg/εβδομάδα (n=498). Η συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού οξέος ήταν προαιρετική και χορηγήθηκε μόνο σε 10 % των ασθενών. Η διάρκεια της αγωγής ήταν 12 μήνες.

Στη μελέτη US301 τυχαιοποιήθηκαν 482 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε 20 mg λεφλουνομίδης/ημέρα (n=182), σε 7,5 mg μεθοτρεξάτης/εβδομάδα αυξανόμενη σε 15 mg/εβδομάδα (n=182) ή σε placebo (n=118). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν 1 mg φυλλικού οξέος 2 φορές ημερησίως. Η διάρκεια αγωγής ήταν 12 μήνες.

Η λεφλουνομίδα σε ημερήσια δόση τουλάχιστον 10 mg (10 έως 25 mg στη μελέτη YU203, 20 mg στις μελέτες MN301 και US301) ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη έναντι του placebo ως προς τη μείωση των σημείων και συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και στις 3 ελεγχόμενες με placebo μελέτες. Οι δείκτες ανταπόκρισης κατά ACR (Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας) στη μελέτη YU203 ήταν 27,7 % έναντι του placebo, 31,9 % στα 5 mg, 50,5 % στα 10 mg και 54,5 % στα 25 mg/ημέρα. Στις μελέτες φάσης III οι δείκτες ανταπόκρισης κατά το ACR για τα 20 mg λεφλουνομίδης/ημέρα έναντι του placebo ήταν 54,6 % έναντι 28,6 % (μελέτη MN301) και 49,4 % έναντι 26,3 % (μελέτη US301). Μετά από 12 μηνών συνεχιζόμενη αγωγή, οι δείκτες ανταπόκρισης κατά το ACR στους ασθενείς υπό λεφλουνομίδα ήταν 52,3 % (μελέτες MN301/303), 50,5 % (μελέτη MN302) και 49,4 % (μελέτη US301) συγκρινόμενοι με τους ασθενείς υπό σουλφασαλαζίνη που ήταν 53,8 % (μελέτες MN301/303), 64,8 % (μελέτη MN302) και 43,9 % (μελέτη US301) στους ασθενείς υπό μεθοτρεξάτη. Στη μελέτη MN302 η λεφλουνομίδα ήταν σημαντικά λιγότερο αποτελεσματική από ότι η μεθοτρεξάτη. Παρ' όλα αυτά, στη μελέτη US301 δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ λεφλουνομίδης και μεθοτρεξάτης στις κυρίαρχες παραμέτρους αποτελεσματικότητας. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ λεφλουνομίδης και σουλφασαλαζίνης (μελέτη MN301). Το αποτέλεσμα από την αγωγή λεφλουνομίδης ήταν εμφανές μετά από 1 μήνα, σταθεροποιήθηκε μέσα σε 3 έως 6 μήνες και συνεχίστηκε καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, παράλληλων ομάδων μη κατωτερότητας (noninferiority) συγκρίθηκε η σχετική αποτελεσματικότητα δύο διαφορετικών ημερήσιων δόσεων συντήρησης λεφλουνομίδης, ήτοι 10 mg και 20 mg. Από τα αποτελέσματα μπορεί να συναχθεί ότι η αποτελεσματικότητα που προκύπτει από τη δόση συντήρησης των 20 mg ήταν περισσότερο ευνοϊκή, ενώ, από την άλλη πλευρά, τα αποτελέσματα ως προς την ασφάλεια ευνοούσαν την ημερήσια δόση συντήρησης των 10 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η λεφλουνομίδα μελετήθηκε σε μονή πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, συγκρινόμενη με δραστική ουσία μελέτη σε 94 ασθενείς (47 ανά σκέλος) με πολυαρθρική μορφή νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Οι ασθενείς ήταν 3-17 ετών με ενεργή πολυαρθρική μορφή JRA ανεξάρτητα από τον τύπο έναρξης της νόσου και χωρίς να έχουν λάβει προηγουμένως μεθοτρεξάτη ή λεφλουνομίδα. Σε αυτή τη μελέτη, η δόση φόρτισης και συντήρησης της λεφλουνομίδης βασίστηκε σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με το σωματικό βάρος: < 20 kg, 20-40 kg και > 40 kg. Μετά από 16 εβδομάδες αγωγής, η διαφορά στο ρυθμό απόκρισης ήταν στατιστικά σημαντική για τη μεθοτρεξάτη σύμφωνα με τον ορισμό για βελτίωση της JRA (DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν, η απόκριση διατηρήθηκε για 48 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.2).

Το σχήμα των ανεπιθύμητων ενεργειών της λεφλουνομίδης και της μεθοτρεξάτης φαίνεται να είναι παρόμοιο, αν και η δόση που χορηγήθηκε σε ασθενείς χαμηλού σωματικού βάρους οδήγησε σε σχετικά χαμηλή έκθεση (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτά τα στοιχεία δεν επιτρέπουν αποτελεσματική και ασφαλή δοσολογική σύσταση.

Μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη αξιολόγησε το ποσοστό ανταπόκρισης της κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πρώιμη PA που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν DMARD (n=121), κατά την οποία έλαβαν είτε 20 mg, είτε 100 mg λεφλουνομίδης σε δύο παράλληλες ομάδες κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της διπλής τυφλής περιόδου. Η αρχική περίοδος ακολουθήθηκε από μια ανοιχτή περίοδο συντήρησης τριών μηνών, κατά τη διάρκεια της οποίας και οι δύο ομάδες έλαβαν 20 mg λεφλουνομίδης ημερησίως. Κανένα επιπρόσθετο συνολικό όφελος δεν παρατηρήθηκε στον πληθυσμό που μελετήθηκε με τη χρήση του σχήματος με δόση φόρτισης. Τα

δεδομένα ασφάλειας που αποκτήθηκαν και από τις δύο ομάδες αγωγής ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της λεφλουνομίδης, ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό και αυξημένων ηπατικών ενζύμων έτεινε να είναι υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν τη δόση φόρτισης των 100 mg λεφλουνομίδης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η λεφλουνομίδα μετατρέπεται ταχέως στο δραστικό μεταβολίτη, A771726, με μεταβολισμό της πρώτης δόδου (διάνοιξη δακτυλίου) στο τοίχωμα του εντέρου και στο ήπαρ. Σε μια μελέτη με ραδιοεπισημασμένη ¹⁴C- λεφλουνομίδα σε τρεις υγιείς εθελοντές δεν ανιχνεύθηκε αμετάβλητη λεφλουνομίδα στο πλάσμα, στα ούρα ή στα κόπρανα. Σε άλλες μελέτες, σπάνια ανιχνεύθηκαν αμετάβλητα επίπεδα λεφλουνομίδης στο πλάσμα, ωστόσο, ήταν σε επίπεδα πλάσματος των ng/ml. Ο μόνος ραδιοεπισημασμένος μεταβολίτης που ανιχνεύθηκε στο πλάσμα ήταν ο A771726. Ο μεταβολίτης αυτός ευθύνεται ουσιαστικά για όλη την in vivo δραστικότητα της λεφλουνομίδης.

Απορρόφηση

Τα στοιχεία απέκκρισης από τη μελέτη ¹⁴C έδειξαν ότι απορροφήθηκε τουλάχιστον ποσοστό 82 έως 95 % της δόσης. Ο χρόνος επίτευξης μέγιστων συγκεντρώσεων του A771726 στο πλάσμα είναι πολύ ευμετάβλητος. Μετά την εφάπαξ χορήγηση τα μέγιστα επίπεδα του πλάσματος δυνατόν να παρουσιασθούν μεταξύ 1 ώρας και 24 ώρες. Η λεφλουνομίδα μπορεί να χορηγηθεί με την τροφή, επειδή ο ρυθμός απορρόφησης είναι συγκρίσιμος τόσο με ύπαρξη τροφής όσο και σε κατάσταση νηστείας. Λόγω της πολύ μεγάλης ημιπεριόδου ζωής του A771726 (περίπου 2 εβδομάδες) σε κλινικές μελέτες χορηγήθηκε δόση εφόδου 100 mg για 3 ημέρες προκειμένου να διευκολυνθεί η ταχεία επίτευξη των επιπέδων του A771726 σε σταθερή κατάσταση. Υπολογίζεται ότι χωρίς τη δόση εφόδου απαιτείται χρονικό διάστημα χορήγησης δύο μηνών προκειμένου να επιτευχθούν οι συγκεντρώσεις του πλάσματος σε σταθερή κατάσταση. Σε μελέτες πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του A771726 ήταν γραμμικές σε εύρος δόσης 5 έως 25 mg. Σε αυτές τις μελέτες η κλινική δράση έχει στενή σχέση με τις συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα και με την ημερήσια δόση λεφλουνομίδης. Σε επίπεδο δόσης 20 mg/ημέρα, οι κατά μέσο όρο συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 35 µg/ml. Τα επίπεδα πλάσματος σε σταθερή κατάσταση είναι αυξημένα περίπου κατά 33 έως 35 φορές συγκρινόμενα με εκείνα της εφάπαξ δόσεως.

Κατανομή

Στο πλάσμα των ανθρώπων ο A771726 δεσμεύεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες (λευκωματίνη). Το μη δεσμευμένο κλάσμα του A771726 ήταν 0,62 % περίπου. Η δέσμευση του A771726 είναι γραμμική στις συγκεντρώσεις θεραπευτικού εύρους. Η δέσμευση του A771726 παρουσιάσθηκε ελαφρώς μειωμένη και περισσότερο ευμετάβλητη στο πλάσμα ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η εκτεταμένη δέσμευση του A771726 με τις πρωτεΐνες μπορεί να προκαλέσει εκτόπιση άλλων φαρμάκων που έχουν υψηλή δέσμευση. Παρ' όλα αυτά μελέτες αλληλεπίδρασης με βαρφαρίνη in vitro ως προς τη δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις δεν εμφάνισαν κάποια αλληλεπίδραση. Από παρόμοιες μελέτες φάνηκε ότι η ιβουπροφαίνη και η δικλοφενάκη δεν εκτοπίζουν τον A771726, ενώ το αδέσμευτο κλάσμα του A771726 αυξάνεται κατά 2 έως 3 φορές σε παρουσία της τολβουταμίδης. Ο A771726 εκτόπισε την ιβουπροφαίνη, τη δικλοφενάκη και την τολβουταμίδα ενώ το αδέσμευτο κλάσμα αυτών των φαρμάκων αυξήθηκε κατά 10 % έως 50 %. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι οι δράσεις αυτές έχουν κλινική σημασία. Σύμφωνα με την εκτεταμένη δέσμευση με τις πρωτεΐνες, ο A771726 έχει χαμηλό φαινόμενο όγκο κατανομής (περίπου 11 λίτρα). Δεν υπάρχει κάποια ιδιαίτερη πρόσληψη στα ερυθροκύτταρα.

Βιομετασχηματισμός

Η λεφλουνομίδα μεταβολίζεται σε ένα κυρίαρχο (A771726) και σε πολλούς μικρότερης σημασίας μεταβολίτες συμπεριλαμβανομένου του TFMA (4-τριφλουορομεθυλανιλίνη). Ο μεταβολικός βιομετασχηματισμός της λεφλουνομίδης σε A771726 και ο επακόλουθος μεταβολισμός του A771726 δεν ελέγχεται από ένα μεμονωμένο ένζυμο και παρατηρήθηκε ότι εντοπίζεται σε κυτταρικά κλάσματα

μικροσωμάτων και κυτοσολίων. Από μελέτες αλληλεπίδρασης με σιμετιδίνη (μη ειδικός αποκλειστής του κυτοχρώματος P450) και ριφαμπικίνη (μη ειδικός επαγωγέας του κυτοχρώματος P450) φάνηκε ότι in vivo τα ένζυμα CYP ευθύνονται μόνο σε μικρό βαθμό για το μεταβολισμό της λεφλουνομίδης.

Αποβολή

Η αποβολή του A771726 είναι βραδεία και χαρακτηρίζεται από φαινομενική κάθαρση 31 ml/ώρα περίπου. Σε ασθενείς η ημιπερίοδος αποβολής είναι περίπου 2 εβδομάδες. Μετά από χορήγηση μιας ραδιοεπισημασμένης δόσης λεφλουνομίδης, η ραδιενέργεια απεκκρίθηκε εξίσου στα κόπρανα, πιθανόν μέσω αποβολής από τη χολή και τα ούρα. Ο A771726 ανιχνεύεται στα ούρα και στα κόπρανα ακόμη και 36 ημέρες μετά την εφάπαξ χορήγηση. Οι βασικοί μεταβολίτες στα ούρα ήταν γλυκουρονικά προϊόντα τα οποία προέρχονται από τη λεφλουνομίδα (κυρίως σε δείγματα 0 έως 24 ωρών) και ένα παράγωγο οξανιλικού οξέος του A771726. Ο κυρίαρχος μεταβολίτης στα κόπρανα ήταν ο A771726.

Αποδείχθηκε στον άνθρωπο ότι η από του στόματος χορήγηση εναιωρήματος ενεργοποιημένου άνθρακα σε κόνι ή χολεστυραμίνης προκαλεί ταχεία και σημαντική αύξηση του ρυθμού αποβολής του A771726 και μείωση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος (βλ. παράγραφο 4.9). Αυτό πιστεύεται ότι επιτυγχάνεται με κάποιο μηχανισμό γαστρεντερικής διαπίδωσης και/ή με διακοπή της εντεροηπατικής ανακύκλωσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η λεφλουνομίδα χορηγήθηκε από του στόματος ως εφάπαξ δόση 100 mg σε 3 ασθενείς υπό αιμοδιύλιση και σε 3 ασθενείς υπό συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD). Η φαρμακοκινητική του μεταβολίτη A771726 σε άτομα υπό CAPD φάνηκε ότι ήταν παρόμοια με εκείνη των υγιών εθελοντών. Ταχύτερη αποβολή του μεταβολίτη A771726 παρατηρήθηκε σε άτομα υπό αιμοδιύλιση, γεγονός που δεν οφειλόταν στην απομάκρυνση του φαρμάκου με το διάλυμα αιμοκάθαρσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την αγωγή ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία. Ο δραστικός μεταβολίτης A771726 δεσμεύεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες και αποβάλλεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού και απέκκρισης από τη χολή. Σε ηπατική δυσλειτουργία οι διαδικασίες αυτές δυνατόν να επηρεασθούν.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του A771726 μετά την από του στόματος χορήγηση λεφλουνομίδης έχει μελετηθεί σε 73 παιδιατρικούς ασθενείς με πολυαρθρική μορφή νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας (JRA) σε ηλικίες που κυμαίνονται από 3 έως 17 έτη. Τα αποτελέσματα από μία πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση αυτών των δοκιμών έδειξαν ότι οι παιδιατρικοί ασθενείς με βάρος σώματος < 40 kg παρουσιάζουν μειωμένη συστηματική έκθεση (μετρούμενη με C_{ss}) του A771726 σχετικά με τους ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε ηλικιωμένους (> 65 ετών) είναι περιορισμένα αλλά συμφωνούν με τη φαρμακοκινητική σε πιο νεαρούς ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η λεφλουνομίδα χορηγούμενη από του στόματος και ενδοπεριτοναϊκά αξιολογήθηκε σε μελέτες οξείας τοξικότητας σε ποντίκια και αρουραίους. Μετά την από του στόματος επαναλαμβανόμενη χορήγηση λεφλουνομίδης σε ποντίκια για 3 μήνες, σε αρουραίους και σκύλους για διάρκεια 6 μηνών και σε πιθήκους για 1 μήνα παρατηρήθηκε ότι στα μεγαλύτερα όργανα στόχους για τοξικότητα περιλαμβάνονται ο μυελός των οστών, το αίμα, ο γαστρεντερικός σωλήνας, το δέρμα, ο σπλήνας, ο

θύμος και οι λεμφαδένες. Οι κυριότερες επιδράσεις ήταν αναιμία, λευκοπενία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων και πανμυελοπάθεια καθώς απεικονίζουν το βασικό τρόπο δράσης του συστατικού (αναστολή σύνθεσης του DNA). Σε αρουραίους και σκύλους ανευρέθησαν σωματίδια του Heinz και/ή σωματίδια του Howell – Jolly. Άλλες επιδράσεις που εντοπίστηκαν στην καρδιά, στο ήπαρ, στον κερατοειδή και στον αναπνευστικό σωλήνα μπορούν να εξηγηθούν ως λοιμώξεις λόγω της ανοσοκαταστολής. Η τοξικότητα στα ζώα βρέθηκε σε δόσεις ισοδύναμες των θεραπευτικών δόσεων για τους ανθρώπους.

Η λεφλουνομίδη δεν είναι μεταλλαξιογόνος. Παρ' όλα αυτά, ο δευτερεύων μεταβολίτης TFMA (4-τριφλουορομεθυλανιλίνη) προκάλεσε ρήξη ή θραύση των χρωμοσωμάτων και σημειακή μετάλλαξη in vitro, ενώ τα διαθέσιμα στοιχεία δεν είναι επαρκή ως προς το δυναμικό του να εκδηλώσει αυτή τη δράση in vivo.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους η λεφλουνομίδη δεν εμφάνισε ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση. Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε ποντίκια παρουσιάστηκε αυξημένη συχνότητα κακοήθους λεμφώματος στην ομάδα των αρρένων με την υψηλότερη δόση, γεγονός που θεωρείται ότι οφείλεται στην ανοσοκατασταλτική δράση της λεφλουνομίδης. Στα θήλεα ποντίκια παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα, δόσοεξαρτώμενη, βρογχοκυψελιδικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων των πνευμόνων. Δεν είναι βέβαιη η σημασία των ευρημάτων στα ποντίκια σε σχέση με την κλινική χρήση της λεφλουνομίδης.

Η λεφλουνομίδη δεν έχει αντιγονικές ιδιότητες σε μοντέλα πειραματόζων.

Η λεφλουνομίδη είναι εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις εντός του θεραπευτικού εύρους για τους ανθρώπους και σε μελέτες τοξικότητας μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα αναπαραγωγικά όργανα των αρρένων. Η γονιμότητα δεν μειώθηκε.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική
Ποβιδόνη
Κροσποβιδόνη τύπου Α
Άμυλο (αραβοσίτου) προξελατινοποιημένο
Τάλκης
Πυριτίου οξειδίου κολλοειδές άνυδρο
Λακτόζη άνυδρη
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου:

Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυδεξτρόζη (E1200)
Υπρομελλόζη (E464)
Κιτρικός τριαυθλεστέρας (E1505)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Περιέκτες HDPE: 2 χρόνια.

Κυψέλες: 2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Περιέκτες HDPE: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Κυψέλες: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Περιέκτης δισκίων από HDPE με βιδωτό πόμα πολυπροπυλενίου. Μεγέθη συσκευασίας των 30 και 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Κυψέλες OPA/Alu/PVC – Αλουμινίου. Μεγέθη συσκευασίας των 28, 30 και 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/675/001-005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Μαρτίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Leflunomide Teva 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg λεφλουνομίδης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε δισκίο περιέχει 194,5 mg λακτόζη μονοϋδρική και 6,25 mg λακτόζη άνυδρη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Σκούρο μπέζ, τριγωνικού σχήματος επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, στη μία πλευρά των οποίων είναι χαραγμένο το «20» και στην άλλη το «L».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η λεφλουνομίδα ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα ως «αντιρευματικό φάρμακο τροποποιητικό της νόσου» (DMARD).

Πρόσφατη ή ταυτόχρονη θεραπεία με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά αντιρευματικά φάρμακα τροποποιητικά της νόσου (DMARDs) (π.χ. μεθοτρεξάτη) μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Γι' αυτό, η έναρξη της θεραπείας με λεφλουνομίδα θα πρέπει να ληφθεί προσεκτικά υπόψη σε συνδυασμό με την αναλογία όφελους/κινδύνου.

Επιπλέον, μετάταξη από τη λεφλουνομίδα σε ένα άλλο DMARD χωρίς να ακολουθήσει η διαδικασία έκπλυσης (βλ. παράγραφο 4.4) μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα επιπρόσθετων κινδύνων για ανεπιθύμητες ενέργειες ακόμη και για μεγάλο διάστημα μετά τη μετάταξη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται από γιατρούς που έχουν εμπειρία στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η αλανινοαμινοτρανσφεράση (ALT) ή γλουταμική πυροσταφυλική τρανσαμινάση ορού (SGPT) και μια γενική εξέταση αίματος που να περιλαμβάνει τον τύπο των λευκών και τα αιμοπετάλια, πρέπει να ελέγχονται συγχρόνως και με την ίδια συχνότητα:

- πριν από την έναρξη της λεφλουνομίδης,
- κάθε δύο εβδομάδες κατά τους πρώτους έξι μήνες της αγωγής, και
- στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

- Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα: η θεραπεία με λεφλουνομίδα αρχίζει συνήθως με 100 mg ως δόση φόρτισης, εφάπαξ ημερησίως για 3 ημέρες. Παράλειψη της δόσης φόρτισης πιθανόν να μειώσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 5.1).

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 10 mg έως 20 mg λεφλουνομίδης εφάπαξ ημερησίως ανάλογα με τη βαρύτητα (ενεργότητα) της νόσου.

Η θεραπευτική δράση συνήθως εμφανίζεται μετά από 4 έως 6 εβδομάδες και δυνατόν να υπάρξει περαιτέρω βελτίωση μετά από 4 έως 6 μήνες.

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπιας μορφής νεφρική ανεπάρκεια.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Leflunomide Teva δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς κάτω των 18 ετών, επειδή η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του δεν έχουν τεκμηριωθεί στη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα (JRA) (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Leflunomide Teva θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, με επαρκή ποσότητα υγρών. Το ποσοστό απορρόφησης της λεφλουνομίδης δεν επηρεάζεται αν ληφθεί με την τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία (ειδικότερα προηγούμενο σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στο τμήμα 6.1.
- Ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.
- Ασθενείς με βαριάς μορφής καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας, π.χ. AIDS.
- Ασθενείς με σημαντικά διαταραγμένη λειτουργία του μυελού των οστών ή σημαντική αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία ή θρομβοπενία που οφείλεται σε διαφορετικά αίτια από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.
- Ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με μέτριας έως σοβαρής μορφής νεφρική ανεπάρκεια, επειδή δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία σε αυτή την ομάδα των ασθενών.
- Ασθενείς με βαριάς μορφής υποπρωτεϊναιμία, π.χ. σε νεφρωσικό σύνδρομο.
- Έγκυες ή γυναίκες με πιθανότητα τεκνοποίησης οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη και μετά από αυτή όσο χρονικό διάστημα τα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη στο πλάσμα είναι περισσότερο από 0,02 mg/l (βλ. παράγραφο 4.6). Η κύηση πρέπει να έχει αποκλεισθεί πριν από την έναρξη της αγωγής με λεφλουνομίδη.
- Γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά DMARDs (π.χ. μεθοτρεξάτη).

Ο δραστικός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, A771726, έχει μεγάλη ημιπερίοδο ζωής που ανέρχεται συνήθως σε 1 έως 4 εβδομάδες. Μπορεί να παρουσιασθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. ηπατοτοξικότητα, αιματοτοξικότητα ή αλλεργικές αντιδράσεις, βλ. πιο κάτω), ακόμη και αν έχει διακοπεί η αγωγή με λεφλουνομίδη. Γι' αυτό, όταν παρουσιασθούν τέτοιες τοξικότητες ή εάν για

οποιοδήποτε άλλο λόγο ο A771726 χρειαστεί να καθαριστεί ταχέως από το σώμα, η διαδικασία έκπλυσης θα πρέπει να ακολουθηθεί. Η διαδικασία μπορεί να επαναληφθεί όσο είναι κλινικά αναγκαίο.

Σε περίπτωση επιθυμίας προς κύηση ή ακούσιας κυήσεως για τη διαδικασία έκπλυσης και τις άλλες συνιστώμενες ενέργειες, βλ. παράγραφο 4.6.

Ηπατικές αντιδράσεις

Σπάνια αναφέρθηκαν περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης, περιλαμβανομένων και περιπτώσεων με μοιραία κατάληξη, κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη. Οι περισσότερες των περιπτώσεων εμφανίσθηκαν εντός των πρώτων 6 μηνών της αγωγής. Συχνά υπήρξε ταυτόχρονη αγωγή με άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Θεωρείται ουσιώδους σημασίας να ακολουθούνται αυστηρά οι συστάσεις παρακολούθησης.

Η ALT (SGPT) πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της λεφλουνομίδης και με την ίδια συχνότητα με την οποία διενεργείται γενική εξέταση αίματος (κάθε δύο εβδομάδες) κατά τους πρώτους έξι μήνες της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες.

Για αυξήσεις των τιμών της ALT (SGPT) οι οποίες είναι διπλάσιες έως τριπλάσιες από το ανώτερο όριο των φυσιολογικών, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η μείωση της δόσης από 20 mg σε 10 mg και θα πρέπει να διεξάγεται εβδομαδιαία παρακολούθηση. Η χορήγηση λεφλουνομίδης πρέπει να διακοπεί και να αρχίσει η διαδικασία έκπλυσης, εφόσον η αύξηση των τιμών της ALT (SGPT) εξακολουθεί να είναι μεγαλύτερη από το διπλάσιο του ανώτερου ορίου των φυσιολογικών ή αν η αύξηση των τιμών της ALT είναι μεγαλύτερη από το τριπλάσιο του ανώτερου ορίου των φυσιολογικών τιμών. Συνιστάται να συνεχίζεται η παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων μετά την διακοπή της θεραπείας με λεφλουνομίδη, μέχρι τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων να επανέλθουν στις φυσιολογικές τιμές.

Λόγω του ενδεχόμενου αθροιστικής ηπατοτοξικής δράσης, συνιστάται να αποφεύγεται η κατανάλωση οινοπνεύματος κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη.

Επειδή ο ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, A771726, δεσμεύεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες και αποβάλλεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού και απέκκρισης από τη χολή, αναμένεται ότι θα είναι αυξημένα τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα σε ασθενείς με υποπρωτεϊναιμία. Το Leflunomide Teva αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά υποπρωτεϊναιμία ή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Αιματολογικές αντιδράσεις

Μαζί με τον έλεγχο της ALT, θα πρέπει να διενεργείται μια γενική εξέταση αίματος που να περιλαμβάνει τον τύπο των λευκών και τα αιμοπετάλια πριν από την έναρξη της αγωγής με λεφλουνομίδη καθώς επίσης και κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες.

Ο κίνδυνος αιματολογικών διαταραχών αυξάνεται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αναιμία, λευκοπενία και ή θρομβοπενία καθώς επίσης και σε ασθενείς με διαταραγμένη λειτουργία του μυελού των οστών ή σε εκείνους που είναι σε κίνδυνο καταστολής του μυελού των οστών. Εφόσον παρουσιασθούν τέτοιες δράσεις, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η έκπλυση (βλ. πιο κάτω) προκειμένου να μειωθούν τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα.

Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρών αιματολογικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανόμενης της πανκυτταροπενίας θα πρέπει να διακοπεί το Leflunomide Teva και οποιαδήποτε συνοδός μυελοκατασταλτική αγωγή και θα πρέπει ν' αρχίσει η διαδικασία έκπλυσης της λεφλουνομίδης.

Συνδυασμοί με άλλες αγωγές

Προς το παρόν δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε τυχαιοποιημένες δοκιμές η συγχορήγηση λεφλουνομίδης με ανθελονοσιακά που χορηγούνται σε ρευματικές νόσους (π.χ. χλωροκίνη και υδροξυχλωροκίνη), ενδομυϊκά ή από του στόματος χορηγούμενο χρυσό, D-πενικιλλαμίνη, αζαθειοπρίνη και άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες περιλαμβανομένων των Αποκλειστών των άλφα Παραγόντων Νέκρωσης Ογκών («Tumour Necrosis Factor alpha-Inhibitors») (με εξαίρεση τη μεθοτρεξάτη, βλ. παράγραφο 4.5). Ο κίνδυνος που σχετίζεται με τη συνδυασμένη θεραπεία, ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένη αγωγή, είναι άγνωστος. Επειδή τέτοια θεραπευτική αγωγή μπορεί να προκαλέσει αθροιστική ή ακόμη και συνεργιστική τοξικότητα (π.χ. ηπατοτοξικότητα ή τοξικότητα του αίματος), δεν συνιστάται συνδυασμός με άλλο DMARD (π.χ. μεθοτρεξάτη).

Συνιστάται προσοχή όταν η λεφλουνομίδα συγχορηγείται με άλλα φάρμακα, εκτός από τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα οποία μεταβολίζονται από το CYP2C9, όπως είναι η φαινυτοΐνη, η βαρφαρίνη, η φαινπροκουμόνη και η τολβουταμίδη.

Μετάταξη σε άλλα φάρμακα

Αφού η λεφλουνομίδα παραμένει αρκετό διάστημα στον οργανισμό, μια μετάταξη σε ένα άλλο DMARD (π.χ. μεθοτρεξάτη) χωρίς να διεξαχθεί η διαδικασία έκπλυσης (βλ. πιο κάτω) μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα επιπρόσθετων κινδύνων ακόμη και για μεγάλο διάστημα μετά τη μετάταξη (π.χ. αλληλεπιδράσεις κινητικής, τοξικότητα οργάνων).

Παρομοίως μια πρόσφατη θεραπεία με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μεθοτρεξάτη) μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Γι' αυτό η έναρξη της θεραπείας με λεφλουνομίδα θα πρέπει να ληφθεί προσεκτικά υπόψη σε συνδυασμό με την αναλογία όφελους/κινδύνου και συνιστάται πιο στενή παρακολούθηση κατά την αρχική φάση της μετάταξης.

Δερματικές αντιδράσεις

Σε περίπτωση εξελκώσεως του στόματος θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση λεφλουνομίδης.

Σε ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με λεφλουνομίδα αναφέρθηκαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις συνδρόμου Stevens Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Μόλις γίνουν αντιληπτές δερματικές αντιδράσεις και/ή αντιδράσεις των βλεννογόνων οι οποίες δημιουργούν την υποψία για τέτοιες σοβαρές αντιδράσεις τότε το Leflunomide Teva και οποιαδήποτε άλλη ενδεχομένως συνοδός αγωγή θα πρέπει να διακοπούν και να αρχίσει αμέσως η διαδικασία έκπλυσης της λεφλουνομίδης. Σε τέτοιες περιπτώσεις είναι ουσιώδους σημασίας η πλήρης έκπλυση. Σε τέτοιες περιπτώσεις αντενδείκνυται επανέκθεση στη λεφλουνομίδα (βλ. παράγραφο 4.3).

Φλυκταινώδης ψωρίαση και επιδείνωση της ψωρίασης έχουν αναφερθεί μετά από τη χρήση λεφλουνομίδης. Διακοπή της αγωγής πιθανόν να εξεταστεί λαμβάνοντας υπόψη τη νόσο του ασθενούς και το ιστορικό.

Λοιμώξεις

Είναι γνωστό ότι φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες - όπως η λεφλουνομίδα - δυνατόν να ευαισθητοποιήσουν περισσότερο τους ασθενείς σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και των ευκαιριακών λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις, μπορεί να είναι σοβαρότερες από ότι συνήθως και γι' αυτό μπορεί να χρειασθεί πρόωμη και πιο εντατική αγωγή. Στην περίπτωση που παρουσιαστούν μη ελεγχόμενες λοιμώξεις βαριάς μορφής, ίσως κριθεί απαραίτητο να διακοπεί η θεραπεία με λεφλουνομίδα και να ακολουθηθεί διαδικασία έκπλυσης, όπως περιγράφεται πιο κάτω.

Σπάνιες περιπτώσεις Προϊούσας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λεφλουνομίδα μεταξύ άλλων ανοσοκατασταλτικών.

Ο κίνδυνος φυματίωσης πρέπει να εξετάζεται. Μια δοκιμασία αντίδρασης της φυματίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για εκείνους τους ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου για φυματίωση.

Αντιδράσεις από το αναπνευστικό

Διάμεση πνευμονοπάθεια αναφέρθηκε κατά τη θεραπεία με λεφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος εμφάνισής της είναι αυξημένος σε ασθενείς με ιστορικό διάμεσης πνευμονοπάθειας. Η διάμεση πνευμονοπάθεια είναι ενδεχομένως μια θανατηφόρα διαταραχή, η οποία μπορεί να προκύψει σε οξεία φάση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα συμπτώματα από το αναπνευστικό, όπως βήχας και δύσπνοια, μπορεί να είναι αιτία για διακοπή της θεραπείας και για περαιτέρω διερεύνηση, όπου ενδείκνυται.

Περιφερική Νευροπάθεια

Περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Leflunomide Teva. Οι περισσότεροι ασθενείς βελτιώθηκαν μετά από διακοπή του Leflunomide Teva, ωστόσο, αποτελέσματα μελέτης έδειξαν ευρεία μεταβλητότητα και κάποιοι ασθενείς είχαν εμμένοντα συμπτώματα. Ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών, ταυτόχρονη χορήγηση νευροτοξικών φαρμάκων και διαβήτης πιθανόν να αυξάνουν τον κίνδυνο για περιφερική νευροπάθεια. Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει Leflunomide Teva αναπτύξει περιφερική νευροπάθεια, να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της θεραπείας με Leflunomide Teva και να πραγματοποιείται η διαδικασία έκπλυσης του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

Αρτηριακή πίεση

Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της αγωγής με λεφλουνομίδη και στη συνέχεια περιοδικά.

Αναπαραγωγή (σύσταση για τους άνδρες)

Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι για ενδεχόμενη εμβρυοτοξικότητα που οφείλεται στον άνδρα. Θα πρέπει να διασφαλίζεται αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη.

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο εμβρυοτοξικότητας που οφείλεται στον άνδρα. Εντούτοις, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε πειραματόζωα προκειμένου να εκτιμηθεί αυτός ο ειδικός κίνδυνος. Για να ελαχιστοποιηθεί αυτός ο πιθανός κίνδυνος, οι άνδρες οι οποίοι επιθυμούν να τεκνοποιήσουν θα πρέπει να διακόψουν τη χορήγηση λεφλουνομίδης και να λάβουν 8 g χολεστυραμίνης 3 φορές ημερησίως για 11 ημέρες ή 50 g κόνεως ενεργοποιημένου άνθρακα 4 φορές την ημέρα για 11 ημέρες.

Στη συνέχεια σε κάθε περίπτωση μετρώνται οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα για πρώτη φορά. Κατόπιν μετά από ένα διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών θα πρέπει να προσδιορίζονται και πάλι οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα. Εφόσον και οι δύο συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι κάτω από 0,02 mg/l και αφού παρέλθει περίοδος αναμονής τουλάχιστον 3 μηνών ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας είναι πολύ μικρός.

Διαδικασία έκπλυσης

Χορηγούνται 8 g χολεστυραμίνης 3 φορές ημερησίως. Εναλλακτικά, χορηγούνται 50 g κόνεως ενεργοποιημένου άνθρακα 4 φορές ημερησίως. Η διάρκεια μιας πλήρους έκπλυσης είναι συνήθως 11 ημέρες. Η διάρκεια μπορεί να τροποποιηθεί σε σχέση με τις κλινικές ή εργαστηριακές μεταβλητές.

Λακτόζη

Το Leflunomide Teva περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Δυνατόν να εμφανισθούν αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες σε περίπτωση πρόσφατης χρήσης συγχωρήγησης της λεφλουνομίδης με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά φάρμακα ή όταν ακολουθείται η αγωγή με λεφλουνομίδα από αυτά τα φάρμακα χωρίς περίοδο έκπλυσης (βλ. επίσης οδηγίες όσον αφορά στο συνδυασμό με άλλες αγωγές, παράγραφο 4.4). Γι' αυτό, συνιστάται πιο στενή παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων και αιματολογικών παραμέτρων κατά την αρχική φάση της μετάταξης.

Σε μια μικρή μελέτη (n=30) κατά τη συγχωρήγηση λεφλουνομίδης (10 έως 20 mg ημερησίως) με μεθοτρεξάτη (10 έως 25 mg εβδομαδιαία) σε 5 από τους 30 ασθενείς παρουσιάστηκε 2πλάσια έως 3πλάσια αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Οι αυξήσεις μειώθηκαν στους 2 ασθενείς μετά από συνέχιση και των δύο φαρμάκων και σε 3 μετά από διακοπή της λεφλουνομίδης. Σε άλλους 5 ασθενείς εμφανίστηκε 3-πλάσια αύξηση. Σε όλους αυτούς τους ασθενείς οι τιμές επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα, σε 2 μετά από συνέχιση και των δύο φαρμάκων και στους 3 με διακοπή της λεφλουνομίδης.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν διαπιστώθηκε κάποια φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της λεφλουνομίδης (10 έως 20 mg/ημέρα) και της μεθοτρεξάτης (10 έως 25 mg/εβδομάδα).

Συνιστάται στους ασθενείς που λαμβάνουν λεφλουνομίδα να μην λαμβάνουν χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα σε κόνη επειδή αυτό οδηγεί σε ταχεία και σημαντική μείωση της συγκέντρωσης του A771726 (ο ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης·βλ. επίσης παράγραφο 5) στο πλάσμα. Σαν υπεύθυνος μηχανισμός θεωρείται η διακοπή της εντεροηπατικής ανακύκλωσης και/ή μέσω γαστρεντερικής διαπίδυσης του A771726.

Εφόσον ο ασθενής λαμβάνει ήδη μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) και/ή κορτικοστεροειδή, η χορήγησή τους μπορεί να συνεχισθεί και μετά την έναρξη της αγωγής με λεφλουνομίδα.

Τα ένζυμα τα οποία συμμετέχουν στο μεταβολισμό της λεφλουνομίδης και των μεταβολιτών της δεν είναι ακριβώς γνωστά. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης in vivo με σιμετιδίνη (μη ειδικός αποκλειστής του κυτοχρώματος P450) εντοπίστηκε έλλειψη σημαντικής αλληλεπίδρασης. Μετά από συγχωρήγηση εφάπαξ δόσης λεφλουνομίδης σε άτομα που ελάμβαναν πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης (μη ειδικός επαγωγέας του κυτοχρώματος P450), τα μέγιστα επίπεδα του A771726 αυξήθηκαν κατά 40 % περίπου, ενώ η AUC δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Ο μηχανισμός της δράσης αυτής δεν είναι σαφής.

Μελέτες in vitro δείχνουν ότι ο A771726 αναστέλλει τη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450C9 (CYP2C9). Σε κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκαν προβλήματα ως προς την ασφάλεια κατά τη συγχωρήγηση λεφλουνομίδης με NSAIDs που μεταβολίζονται από το CYP2C9. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχωρήγηση λεφλουνομίδης με φάρμακα άλλα, εκτός από NSAIDs, τα οποία μεταβολίζονται από το CYP2C9 όπως είναι η φαινοτοΐνη, η βαρφαρίνη, η φαινπροκουμόνη και η τολβουταμίδα.

Σε μια μελέτη όπου συγχωρήθηκε η λεφλουνομίδα με κάποιο τριφασικό, από του στόματος χορηγούμενο, αντισυλληπτικό χάπι, το οποίο περιείχε 30 μg αιθυνυλοιστραδιόλης σε υγιείς εθελόντριες δεν παρατηρήθηκε μείωση της αντισυλληπτικής δράσης και η φαρμακοκινητική του A771726 ήταν εντός των αναμενόμενων ορίων.

Εμβολιασμοί

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία ως προς την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των εμβολιασμών κατά την αγωγή με λεφλουνομίδα. Παρ' όλα αυτά δεν συνιστάται εμβολιασμός με ζώντα εξασθετισμένα εμβόλια. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η μακρά ημιπερίοδος ζωής της λεφλουνομίδης, όταν μετά τη διακοπή του Leflunomide Teva προβλέπεται η χορήγηση ενός ζώντος εξασθετισμένου εμβολίου.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν υπόνοιες ότι ο ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, A771726 προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το Leflunomide Teva αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 2 χρόνια μετά (βλ. παρακάτω «περίοδος αναμονής») ή έως 11 ημέρες μετά τη θεραπεία (βλ. παρακάτω συντομευμένη «περίοδος έκπλυσης»).

Η ασθενής θα πρέπει να γνωρίζει ότι εφόσον παρουσιασθεί καθυστέρηση της εμμήνου ρύσεως ή για οποιοδήποτε λόγο υπάρχει υποψία κύησης, θα πρέπει να ενημερώσει αμέσως τον ιατρό για να διεξαχθεί τεστ κύησης και στην περίπτωση που είναι θετικό, τότε ο ιατρός θα πρέπει να συζητήσει με την ασθενή τον πιθανό κίνδυνο για την κύηση. Με την αρχική καθυστέρηση του κύκλου είναι δυνατό, εφόσον μειωθούν ταχύως τα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη από το αίμα εφαρμόζοντας τη διαδικασία αποβολής του φαρμάκου, όπως περιγράφεται πιο κάτω, να ελαττωθεί ο κίνδυνος για το έμβρυο από τη λεφλουνομίδα.

Σε μία μικρή προοπτική μελέτη σε γυναίκες (n=64), οι οποίες έμειναν ακούσια έγκυες ενόσω λάμβαναν λεφλουνομίδα για όχι περισσότερο από τρεις εβδομάδες μετά τη σύλληψη και ακολούθησαν μια διαδικασία έκπλυσης του φαρμάκου, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές (p=0,13) στη συνολική συχνότητα των μείζονων δομικών ανωμαλιών (5,4 %) συγκρινόμενη με τις δύο ομάδες σύγκρισης [4,2 % στην αντίστοιχη ομάδα ασθενείας (n=108) και 4,2 % σε υγιείς έγκυες γυναίκες (n=78)].

Σε γυναίκες που βρίσκονται σε αγωγή με λεφλουνομίδα και επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, συνιστάται μια από τις ακόλουθες διαδικασίες προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι το έμβρυο δεν εκτίθεται σε τοξικές συγκεντρώσεις του A771726 (συγκέντρωση στόχος κάτω από 0,02 mg/l):

Περίοδος αναμονής

Για παρατεταμένη περίοδο αναμένεται ότι τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα θα είναι πάνω από 0,02 mg/l. Αναμένεται ότι η συγκέντρωση θα μειωθεί κάτω από 0,02 mg/l περίπου 2 χρόνια μετά τη διακοπή της αγωγής με λεφλουνομίδα.

Μετά από περίοδο αναμονής για 2 χρόνια, μετρώνται για πρώτη φορά οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα. Κατόπιν οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα θα πρέπει να προσδιορισθούν ακόμη μια φορά αφού παρέλθει διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών. Εφόσον και οι δύο συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι κάτω από 0,02 mg/l δεν αναμένεται κίνδυνος τερατογένεσης.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη δοκιμασία του δείγματος, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή με τον τοπικό του αντιπρόσωπο (βλ. παράγραφο 7).

Διαδικασία έκπλυσης

Αφού σταματήσει η αγωγή με λεφλουνομίδα:

- χορηγούνται 8 g χολεστυραμίνης 3 φορές ημερησίως για χρονικό διάστημα 11 ημερών,
- εναλλακτικά χορηγούνται 50 g κόνεως ενεργοποιημένου άνθρακα 4 φορές ημερησίως για χρονικό διάστημα 11 ημερών.

Παρ' όλα αυτά ακόμη και αν ακολουθηθεί κάποια από τις διαδικασίες έκπλυσης, απαιτείται επιβεβαίωση με τις 2 χωριστές δοκιμασίες αφού παρέλθει διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών και μια περίοδος αναμονής ενάμιση μήνα από τον πρώτο προσδιορισμό, που οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι κάτω από 0,02 mg/l ως τη γονιμοποίηση.

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μετά τη διακοπή της αγωγής απαιτείται περίοδος αναμονής για 2 χρόνια προτού μείνουν έγκυες. Στην περίπτωση που θεωρηθεί ότι δεν είναι δυνατή η περίοδος αναμονής για περίπου 2 χρόνια με χρήση αξιόπιστης αντισύλληψης, συνιστάται προληπτικά η έναρξη μιας διαδικασίας έκπλυσης.

Τόσο η χολεστυραμίνη όσο και ο ενεργοποιημένος άνθρακας σε κόνι μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση των οιστρογόνων και προγεσταγόνων, έτσι ώστε να μην είναι δυνατό να διασφαλιστεί αξιόπιστη αντισύλληψη με τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά κατά τη διαδικασία έκπλυσης με χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα σε κόνι. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων αντισύλληψης.

Θηλασμός

Από μελέτες σε πειραματόζωα προκύπτει ότι η λεφλουνομίδη ή οι μεταβολίτες της διέρχονται στο μητρικό γάλα. Γι' αυτό, γυναίκες που θηλάζουν δεν επιτρέπεται να λαμβάνουν λεφλουνομίδη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Εφόσον παρουσιασθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τέτοιες όπως ζάλη μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα του ασθενή να συγκεντρωθεί και να αντιδράσει ανάλογα. Σε τέτοιες περιπτώσεις οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση και το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη λεφλουνομίδη είναι: ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης, λευκοπενία, παραισθησία, κεφαλαλγία, ζάλη, διάρροια, ναυτία, έμετος, διαταραχές του στοματικού βλεννογόνου (π.χ. αφθώδης στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος), κοιλιακό άλγος, αυξημένη απώλεια μαλλιών, έκζεμα, εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος), κνησμός, ξηροδερμία, τενοντοθηκίτιδα, αυξημένη CPK, ανορεξία, απώλεια σωματικού βάρους (συνήθως μη σημαντική), εξασθένηση, ελαφρές αλλεργικές αντιδράσεις και αύξηση των ηπατικών παραμέτρων [τρανσαμινάσες (ιδιαίτερα της ALT), λιγότερο συχνά της γάμμα-GT, της αλκαλικής φωσφατάσης, της χολερυθρίνης]

Ταξινόμηση της αναμενόμενης συχνότητας:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Σπάνιες: σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σήψης η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα

Όπως και άλλοι παράγοντες με ενδεχόμενη ανοσοκατασταλτική δράση, η λεφλουνομίδη μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και των ευκαιριακών λοιμώξεων (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Επομένως μπορεί να αυξηθεί η ολική συχνότητα των λοιμώξεων (ειδικότερα η ρινίτιδα, η βρογχίτιδα και η πνευμονία).

Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Ο κίνδυνος κακοήθειας, ειδικότερα λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών, αυξάνεται με τη χρήση κάποιων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές:	λευκοπενία (λευκοκύτταρα > 2 G/l)
Όχι συχνές:	αναιμία, ελαφρά θρομβοπενία (αιμοπετάλια < 100 G/l)
Σπάνιες:	πανκυτταροπενία (πιθανόν με μηχανισμό αναστολής της παραγωγής), λευκοπενία (λευκοκύτταρα < 2 G/l), ηωσινοφιλία,
Πολύ σπάνιες:	ακοκκιοκυτταραιμία

Πρόσφατη, συγχρόνηση ή διαδοχική χρήση δυνητικά μυελοτοξικών φαρμάκων πιθανόν να σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο αιματολογικών επιδράσεων.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές:	ελαφρές αλλεργικές αντιδράσεις
Πολύ σπάνιες:	σοβαρές αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, αγγειίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της δερματικής νεκρωτικής αγγειίτιδας

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές:	αυξημένη CPK
Όχι συχνές:	υποκαλιαιμία, υπερλιπιδαιμία, υποφωσφοραιμία
Σπάνιες:	αυξημένη LDH
Μη γνωστές:	υποουριχαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές:	άγχος
-------------	-------

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές:	παραίσθησια, κεφαλαλγία, ζάλη, περιφερική νευροπάθεια
---------	---

Καρδιακές διαταραχές

Συχνές:	ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης
Σπάνιες:	σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Σπάνιες:	διάμεση πνευμονοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονίτιδας), η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα
----------	--

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές:	διάρροια, ναυτία, έμετος, διαταραχές του στοματικού βλεννογόνου (π.χ. αφθώδης στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος), κοιλιακό άλγος
Όχι συχνές:	διαταραχές γεύσης
Πολύ σπάνιες:	παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνές:	αύξηση των ηπατικών παραμέτρων [τρανσαμινάσες (ιδιαίτερα της ALT), λιγότερο συχνά της γάμα-GT, της αλκαλικής φωσφατάσης, της χολερυθρίνης]
---------	--

Σπάνιες: ηπατίτιδα, ίκτερος/χολόσταση
Πολύ σπάνιες: σοβαρή βλάβη του ήπατος όπως ηπατική ανεπάρκεια και οξεία νέκρωση του ήπατος που μπορεί να αποβεί θανατηφόρα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: αυξημένη απώλεια μαλλιών, έκζεμα, εξάνθημα (συμπεριλαμβανόμενου του κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος), κνησμός, ξηροδερμία
Όχι συχνές: κνίδωση
Πολύ σπάνιες: τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα
Μη γνωστές: δερματικός ερυθματώδης λύκος, φλυκταινώδης ψωρίαση ή επιδείνωση της ψωρίασης

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: τενοντοθηκίτιδα
Όχι συχνές: ρήξη τένοντα

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές: νεφρική ανεπάρκεια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Μη γνωστές: οριακές (αναστρέψιμες) μειώσεις των συγκεντρώσεων του σπέρματος, του ολικού αριθμού σπερματοζωαρίων και της ταχείας κινητικότητας

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: ανορεξία, απώλεια σωματικού βάρους (συνήθως μη σημαντική), εξασθένηση

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Υπήρξαν αναφορές χρόνιας υπέρβασης της δοσολογίας σε ασθενείς που έλαβαν λεφλουνομίδη σε ημερήσιες δόσεις, οι οποίες ήταν πέντε φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη ημερήσια δοσολογία καθώς επίσης αναφορές για οξεία υπέρβαση της δοσολογίας σε ενήλικες και παιδιά. Στην πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων υπερδοσολογίας δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συμφωνούν με το προφίλ ασφάλειας της λεφλουνομίδης είναι: υπογαστρικό άλγος, ναυτία, διάρροια, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, αναιμία, λευκοπενία, κνησμός και εξάνθημα.

Αντιμετώπιση

Στην περίπτωση που εμφανισθεί υπερδοσολογία ή τοξικότητα, συνιστάται χολεστυραμίνη ή άνθρακας προκειμένου να επιταχυνθεί η αποβολή. Όταν χορηγήθηκε από του στόματος χολεστυραμίνη σε δόση των 8 g, 3 φορές την ημέρα για 24 ώρες σε τρεις υγιείς εθελοντές μειώθηκαν τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα κατά 40 % περίπου εντός 24 ωρών και 49 % έως 65 % εντός 48 ωρών.

Παρατηρήθηκε ότι μετά από τη χορήγηση ενεργοποιημένου άνθρακα (κόνις που γίνεται εναιώρημα) από του στόματος ή μέσω του ρινογαστρικού σωλήνα (50 g ανά 6ωρο για 24 ώρες) μειώθηκαν οι συγκεντρώσεις του δραστικού μεταβολίτη A771726 στο πλάσμα σε ποσοστό 37 % εντός 24 ωρών και σε ποσοστό 48 % εντός 48 ωρών.

Αυτές οι διαδικασίες έκπλυσης μπορεί να επαναληφθούν, αν είναι αναγκαίο κλινικά.

Μελέτες τόσο κατά την εφαρμογή αιμοδιύλισης όσο και υπό συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD) έδειξαν ότι ο A771726, κύριος μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, δεν είναι διαλυτός.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA13.

Φαρμακολογία σε ανθρώπους

Η λεφλουνομίδα είναι ένας αντιρευματικός παράγοντας, τροποποιητικός της νόσου με ιδιότητες ανασταλτικές του πολλαπλασιασμού.

Φαρμακολογία σε ζώα

Η λεφλουνομίδα είναι δραστική σε μοντέλα πειραματόζων με αρθρίτιδα καθώς και με άλλες αυτοάνοσες νόσους και μεταμόσχευση, κυρίως αν χορηγηθεί κατά τη φάση ευαισθητοποίησης. Έχει ανοσορρυθμιστικά/ανοσοκατασταλτικά χαρακτηριστικά, δρα ως ανασταλτικός παράγοντας του πολλαπλασιασμού και παρουσιάζει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Σε μοντέλα πειραματόζων με αυτοάνοσο νόσο, όταν χορηγήθηκε η λεφλουνομίδα κατά την πρόιμη φάση της εξέλιξης της νόσου παρουσιάστηκε η μέγιστη προφυλακτική δράση.

In vivo μεταβολίζεται ταχέως και σχεδόν πλήρως στο A771726, ο οποίος είναι δραστικός in vitro και θεωρείται ότι είναι υπεύθυνος για το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Μηχανισμός δράσης

Ο A771726, ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, αναστέλλει το ένζυμο διϋδροοροτική αφυδρογονάση (DHODH) στους ανθρώπους και επιδεικνύει ανασταλτική του πολλαπλασιασμού δράση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σε 4 ελεγχόμενες μελέτες (1 φάσης II και 3 φάσης III) παρουσιάστηκε η αποτελεσματικότητα της λεφλουνομίδης στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Στη μελέτη φάσης II, μελέτη YU203, τυχαιοποιήθηκαν 402 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε placebo (n=102), σε 5 mg (n=95), σε 10 mg (n=101) ή 25 mg/ημέρα (n=104) λεφλουνομίδης. Η διάρκεια αγωγής ήταν 6 μήνες.

Σε όλους τους ασθενείς κατά τις μελέτες φάσης III χορηγήθηκε μια αρχική δόση 100 mg λεφλουνομίδης για 3 ημέρες.

Στη μελέτη MN301 τυχαιοποιήθηκαν 358 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε 20 mg λεφλουνομίδης/ημέρα (n=133), σε 2 g σουλφασαλαζίνης/ημέρα (n=133), ή σε placebo (n=92). Η διάρκεια της αγωγής ήταν 6 μήνες.

Η μελέτη MN303 ήταν μια προαιρετική, 6μηνη τυφλή συνέχιση της MN301 χωρίς τη χορήγηση placebo, καταλήγοντας σε μια σύγκριση λεφλουνομίδης με σουλφασαλαζίνη επί 12 μήνες.

Στη μελέτη MN302 τυχαιοποιήθηκαν 999 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε 20 mg λεφλουνομίδης/ημέρα (n=501) ή σε 7,5 mg μεθοτρεξάτης/εβδομάδα τα οποία αυξήθηκαν σε 15 mg/εβδομάδα (n=498). Η συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού οξέος ήταν προαιρετική και χορηγήθηκε μόνο σε 10 % των ασθενών. Η διάρκεια της αγωγής ήταν 12 μήνες.

Στη μελέτη US301 τυχαιοποιήθηκαν 482 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε 20 mg λεφλουνομίδης/ημέρα (n=182), σε 7,5 mg μεθοτρεξάτης/εβδομάδα αυξανόμενη σε 15 mg/εβδομάδα (n=182) ή σε placebo (n=118). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν 1 mg φυλλικού οξέος 2 φορές ημερησίως. Η διάρκεια αγωγής ήταν 12 μήνες.

Η λεφλουνομίδα σε ημερήσια δόση τουλάχιστον 10 mg (10 έως 25 mg στη μελέτη YU203, 20 mg στις μελέτες MN301 και US301) ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη έναντι του placebo ως προς τη μείωση των σημείων και συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και στις 3 ελεγχόμενες με placebo μελέτες. Οι δείκτες ανταπόκρισης κατά ACR (Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας) στη μελέτη YU203 ήταν 27,7 % έναντι του placebo, 31,9 % στα 5 mg, 50,5 % στα 10 mg και 54,5 % στα 25 mg/ημέρα. Στις μελέτες φάσης III οι δείκτες ανταπόκρισης κατά το ACR για τα 20 mg λεφλουνομίδης/ημέρα έναντι του placebo ήταν 54,6 % έναντι 28,6 % (μελέτη MN301) και 49,4 % έναντι 26,3 % (μελέτη US301). Μετά από 12 μηνών συνεχιζόμενη αγωγή, οι δείκτες ανταπόκρισης κατά το ACR στους ασθενείς υπό λεφλουνομίδα ήταν 52,3 % (μελέτες MN301/303), 50,5 % (μελέτη MN302) και 49,4 % (μελέτη US301) συγκρινόμενοι με τους ασθενείς υπό σουλφασαλαζίνη που ήταν 53,8 % (μελέτες MN301/303), 64,8 % (μελέτη MN302) και 43,9 % (μελέτη US301) στους ασθενείς υπό μεθοτρεξάτη. Στη μελέτη MN302 η λεφλουνομίδα ήταν σημαντικά λιγότερο αποτελεσματική από ότι η μεθοτρεξάτη. Παρ' όλα αυτά, στη μελέτη US301 δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ λεφλουνομίδης και μεθοτρεξάτης στις κυρίαρχες παραμέτρους αποτελεσματικότητας. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ λεφλουνομίδης και σουλφασαλαζίνης (μελέτη MN301). Το αποτέλεσμα από την αγωγή λεφλουνομίδης ήταν εμφανές μετά από 1 μήνα, σταθεροποιήθηκε μέσα σε 3 έως 6 μήνες και συνεχίστηκε καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, παράλληλων ομάδων, μη κατωτερότητας (noninferiority) συγκρίθηκε η σχετική αποτελεσματικότητα δύο διαφορετικών ημερησίων δόσεων συντήρησης λεφλουνομίδης, ήτοι 10 mg και 20 mg. Από τα αποτελέσματα μπορεί να συναχθεί ότι η αποτελεσματικότητα που προκύπτει από τη δόση συντήρησης των 20 mg ήταν περισσότερο ευνοϊκή, ενώ, από την άλλη πλευρά, τα αποτελέσματα ως προς την ασφάλεια ευνοούσαν την ημερήσια δόση συντήρησης των 10 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η λεφλουνομίδα μελετήθηκε σε μονή πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, συγκρινόμενη με δραστική ουσία μελέτη σε 94 ασθενείς (47 ανά σκέλος) με πολυαρθρική μορφή νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Οι ασθενείς ήταν 3-17 ετών με ενεργή πολυαρθρική μορφή JRA ανεξάρτητα από τον τύπο έναρξης της νόσου και χωρίς να έχουν λάβει προηγουμένως μεθοτρεξάτη ή λεφλουνομίδα. Σε αυτή τη μελέτη, η δόση φόρτισης και συντήρησης της λεφλουνομίδης βασίστηκε σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με το σωματικό βάρος: < 20 kg, 20-40 kg και > 40 kg. Μετά από 16 εβδομάδες αγωγής, η διαφορά στο ρυθμό απόκρισης ήταν στατιστικά σημαντική για τη μεθοτρεξάτη σύμφωνα με τον ορισμό για βελτίωση της JRA (DOI) ≥ 30 % (p=0,02). Στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν, η απόκριση διατηρήθηκε για 48 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.2).

Το σχήμα των ανεπιθύμητων ενεργειών της λεφλουνομίδης και της μεθοτρεξάτης φαίνεται να είναι παρόμοιο, αν και η δόση που χορηγήθηκε σε ασθενείς χαμηλού σωματικού βάρους οδήγησε σε σχετικά χαμηλή έκθεση (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτά τα στοιχεία δεν επιτρέπουν αποτελεσματική και ασφαλής δοσολογική σύσταση.

Μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη αξιολόγησε το ποσοστό ανταπόκρισης της κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πρώιμη PA που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν DMARD (n=121), κατά την οποία έλαβαν είτε 20 mg, είτε 100 mg λεφλουνομίδης σε δύο παράλληλες ομάδες κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της διπλής τυφλής περιόδου. Η αρχική περίοδος ακολούθηθηκε από μια ανοιχτή περίοδο συντήρησης τριών μηνών, κατά τη διάρκεια της οποίας και οι δύο ομάδες έλαβαν 20 mg λεφλουνομίδης ημερησίως. Κανένα επιπρόσθετο συνολικό όφελος δεν παρατηρήθηκε στον πληθυσμό που μελετήθηκε με τη χρήση του σχήματος με δόση φόρτισης. Τα

δεδομένα ασφάλειας που αποκτήθηκαν και από τις δύο ομάδες αγωγής ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της λεφλουνομίδης, ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό και αυξημένων ηπατικών ενζύμων έτεινε να είναι υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν τη δόση φόρτισης των 100 mg λεφλουνομίδης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η λεφλουνομίδα μετατρέπεται ταχέως στο δραστικό μεταβολίτη, A771726, με μεταβολισμό της πρώτης δόσους (διάνοιξη δακτυλίου) στο τοίχωμα του εντέρου και στο ήπαρ. Σε μια μελέτη με ραδιοεπισημασμένη ¹⁴C- λεφλουνομίδα σε τρεις υγιείς εθελοντές δεν ανιχνεύθηκε αμετάβλητη λεφλουνομίδα στο πλάσμα, στα ούρα ή στα κόπρανα. Σε άλλες μελέτες, σπάνια ανιχνεύθηκαν αμετάβλητα επίπεδα λεφλουνομίδης στο πλάσμα, ωστόσο, ήταν σε επίπεδα πλάσματος των ng/ml. Ο μόνος ραδιοεπισημασμένος μεταβολίτης που ανιχνεύθηκε στο πλάσμα ήταν ο A771726. Ο μεταβολίτης αυτός ευθύνεται ουσιαστικά για όλη την in vivo δραστικότητα της λεφλουνομίδης.

Απορρόφηση

Τα στοιχεία απέκκρισης από τη μελέτη ¹⁴C έδειξαν ότι απορροφήθηκε τουλάχιστον ποσοστό 82 έως 95 % της δόσης. Ο χρόνος επίτευξης μέγιστων συγκεντρώσεων του A771726 στο πλάσμα είναι πολύ ευμετάβλητος. Μετά την εφάπαξ χορήγηση τα μέγιστα επίπεδα του πλάσματος δυνατόν να παρουσιασθούν μεταξύ 1 ώρας και 24 ώρες. Η λεφλουνομίδα μπορεί να χορηγηθεί με την τροφή, επειδή ο ρυθμός απορρόφησης είναι συγκρίσιμος τόσο με ύπαρξη τροφής όσο και σε κατάσταση νηστείας. Λόγω της πολύ μεγάλης ημιπεριόδου ζωής του A771726 (περίπου 2 εβδομάδες) σε κλινικές μελέτες χορηγήθηκε δόση εφόδου 100 mg για 3 ημέρες προκειμένου να διευκολυνθεί η ταχεία επίτευξη των επιπέδων του A771726 σε σταθερή κατάσταση. Υπολογίζεται ότι χωρίς τη δόση εφόδου απαιτείται χρονικό διάστημα χορήγησης δύο μηνών προκειμένου να επιτευχθούν οι συγκεντρώσεις του πλάσματος σε σταθερή κατάσταση. Σε μελέτες πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του A771726 ήταν γραμμικές σε εύρος δόσης 5 έως 25 mg. Σε αυτές τις μελέτες η κλινική δράση έχει στενή σχέση με τις συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα και με την ημερήσια δόση λεφλουνομίδης. Σε επίπεδο δόσης 20 mg/ημέρα, οι κατά μέσο όρο συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 35 µg/ml. Τα επίπεδα πλάσματος σε σταθερή κατάσταση είναι αυξημένα περίπου κατά 33 έως 35 φορές συγκρινόμενα με εκείνα της εφάπαξ δόσεως.

Κατανομή

Στο πλάσμα των ανθρώπων ο A771726 δεσμεύεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες (λευκωματίνη). Το μη δεσμευμένο κλάσμα του A771726 ήταν 0,62 % περίπου. Η δέσμευση του A771726 είναι γραμμική στις συγκεντρώσεις θεραπευτικού εύρους. Η δέσμευση του A771726 παρουσιάσθηκε ελαφρώς μειωμένη και περισσότερο ευμετάβλητη στο πλάσμα ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η εκτεταμένη δέσμευση του A771726 με τις πρωτεΐνες μπορεί να προκαλέσει εκτόπιση άλλων φαρμάκων που έχουν υψηλή δέσμευση. Παρ' όλα αυτά μελέτες αλληλεπίδρασης με βαρφαρίνη in vitro ως προς τη δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις δεν εμφάνισαν κάποια αλληλεπίδραση. Από παρόμοιες μελέτες φάνηκε ότι η ιβουπροφαίνη και η δικλοφενάκη δεν εκτοπίζουν τον A771726, ενώ το αδέσμευτο κλάσμα του A771726 αυξάνεται κατά 2 έως 3 φορές σε παρουσία της τολβουταμίδης. Ο A771726 εκτόπισε την ιβουπροφαίνη, τη δικλοφενάκη και την τολβουταμίδα ενώ το αδέσμευτο κλάσμα αυτών των φαρμάκων αυξήθηκε κατά 10 % έως 50 %. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι οι δράσεις αυτές έχουν κλινική σημασία. Σύμφωνα με την εκτεταμένη δέσμευση με τις πρωτεΐνες, ο A771726 έχει χαμηλό φαινόμενο όγκο κατανομής (περίπου 11 λίτρα). Δεν υπάρχει κάποια ιδιαίτερη πρόσληψη στα ερυθροκύτταρα.

Βιομετασχηματισμός

Η λεφλουνομίδα μεταβολίζεται σε ένα κυρίαρχο (A771726) και σε πολλούς μικρότερης σημασίας μεταβολίτες συμπεριλαμβανομένου του TFMA (4-τριφλουορομεθυλανιλίνη). Ο μεταβολικός βιομετασχηματισμός της λεφλουνομίδης σε A771726 και ο επακόλουθος μεταβολισμός του A771726 δεν ελέγχεται από ένα μεμονωμένο ένζυμο και παρατηρήθηκε ότι εντοπίζεται σε κυτταρικά κλάσματα

μικροσωμάτων και κυτοσολίων. Από μελέτες αλληλεπίδρασης με σιμετιδίνη (μη ειδικός αποκλειστής του κυτοχρώματος P450) και ριφαμπικίνη (μη ειδικός επαγωγέας του κυτοχρώματος P450) φάνηκε ότι in vivo τα ένζυμα CYP ευθύνονται μόνο σε μικρό βαθμό για το μεταβολισμό της λεφλουνομίδης.

Αποβολή

Η αποβολή του A771726 είναι βραδεία και χαρακτηρίζεται από φαινομενική κάθαρση 31 ml/ώρα περίπου. Σε ασθενείς η ημιπερίοδος αποβολής είναι περίπου 2 εβδομάδες. Μετά από χορήγηση μιας ραδιοεπισημασμένης δόσης λεφλουνομίδης, η ραδιενέργεια απεκκρίθηκε εξίσου στα κόπρανα, πιθανόν μέσω αποβολής από τη χολή και τα ούρα. Ο A771726 ανιχνεύεται στα ούρα και στα κόπρανα ακόμη και 36 ημέρες μετά την εφάπαξ χορήγηση. Οι βασικοί μεταβολίτες στα ούρα ήταν γλυκουρονικά προϊόντα τα οποία προέρχονται από τη λεφλουνομίδα (κυρίως σε δείγματα 0 έως 24 ωρών) και ένα παράγωγο οξανιλικού οξέος του A771726. Ο κυρίαρχος μεταβολίτης στα κόπρανα ήταν ο A771726.

Αποδείχθηκε στον άνθρωπο ότι η από του στόματος χορήγηση εναιωρήματος ενεργοποιημένου άνθρακα σε κόνι ή χολεστυραμίνης προκαλεί ταχεία και σημαντική αύξηση του ρυθμού αποβολής του A771726 και μείωση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος (βλ. παράγραφο 4.9). Αυτό πιστεύεται ότι επιτυγχάνεται με κάποιο μηχανισμό γαστρεντερικής διαπίδωσης και/ή με διακοπή της εντεροηπατικής ανακύκλωσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η λεφλουνομίδα χορηγήθηκε από του στόματος ως εφάπαξ δόση 100 mg σε 3 ασθενείς υπό αιμοδιύλιση και σε 3 ασθενείς υπό συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD). Η φαρμακοκινητική του μεταβολίτη A771726 σε άτομα υπό CAPD φάνηκε ότι ήταν παρόμοια με εκείνη των υγιών εθελοντών. Ταχύτερη αποβολή του μεταβολίτη A771726 παρατηρήθηκε σε άτομα υπό αιμοδιύλιση, γεγονός που δεν οφειλόταν στην απομάκρυνση του φαρμάκου με το διάλυμα αιμοκάθαρσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την αγωγή ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία. Ο δραστικός μεταβολίτης A771726 δεσμεύεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες και αποβάλλεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού και απέκκρισης από τη χολή. Σε ηπατική δυσλειτουργία οι διαδικασίες αυτές δυνατόν να επηρεασθούν.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του A771726 μετά την από του στόματος χορήγηση λεφλουνομίδης έχει μελετηθεί σε 73 παιδιατρικούς ασθενείς με πολυαρθρική μορφή νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας (JRA) σε ηλικίες που κυμαίνονται από 3 έως 17 έτη. Τα αποτελέσματα από μία πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση αυτών των δοκιμών έδειξαν ότι οι παιδιατρικοί ασθενείς με βάρος σώματος ≥ 40 kg παρουσιάζουν μειωμένη συστηματική έκθεση (μετρούμενη με C_{ss}) του A771726 σχετικά με τους ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε ηλικιωμένους (> 65 ετών) είναι περιορισμένα αλλά συμφωνούν με τη φαρμακοκινητική σε πιο νεαρούς ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η λεφλουνομίδα χορηγούμενη από του στόματος και ενδοπεριτοναϊκά αξιολογήθηκε σε μελέτες οξείας τοξικότητας σε ποντίκια και αρουραίους. Μετά την από του στόματος επαναλαμβανόμενη χορήγηση λεφλουνομίδης σε ποντίκια για 3 μήνες, σε αρουραίους και σκύλους για διάρκεια 6 μηνών και σε πιθήκους για 1 μήνα παρατηρήθηκε ότι στα μεγαλύτερα όργανα στόχους για τοξικότητα

περιλαμβάνονται ο μυελός των οστών, το αίμα, ο γαστρεντερικός σωλήνας, το δέρμα, ο σπλήνας, ο θύμος και οι λεμφαδένες. Οι κυριότερες επιδράσεις ήταν αναιμία, λευκοπενία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων και πανμυελοπάθεια καθώς απεικονίζουν το βασικό τρόπο δράσης του συστατικού (αναστολή σύνθεσης του DNA). Σε αρουραίους και σκύλους ανευρέθησαν σωματίδια του Heinz και/ή σωματίδια του Howell – Jolly. Άλλες επιδράσεις που εντοπίστηκαν στην καρδιά, στο ήπαρ, στον κερατοειδή και στον αναπνευστικό σωλήνα μπορούν να εξηγηθούν ως λοιμώξεις λόγω της ανοσοκαταστολής. Η τοξικότητα στα ζώα βρέθηκε σε δόσεις ισοδύναμες των θεραπευτικών δόσεων για τους ανθρώπους.

Η λεφλουνομίδη δεν είναι μεταλλαξιογόνος. Παρ' όλα αυτά, ο δευτερεύων μεταβολίτης TFMA (4-τριφλουορομεθυλανιλίνη) προκάλεσε ρήξη ή θραύση των χρωμοσωμάτων και σημειακή μετάλλαξη in vitro, ενώ τα διαθέσιμα στοιχεία δεν είναι επαρκή ως προς το δυναμικό του να εκδηλώσει αυτή τη δράση in vivo.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους η λεφλουνομίδη δεν εμφάνισε ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση. Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε ποντίκια παρουσιάστηκε αυξημένη συχνότητα κακοήθους λεμφώματος στην ομάδα των αρρένων με την υψηλότερη δόση, γεγονός που θεωρείται ότι οφείλεται στην ανοσοκατασταλτική δράση της λεφλουνομίδης. Στα θήλεα ποντίκια παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα, δόσοεξαρτώμενη, βρογχοκυψελιδικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων των πνευμόνων. Δεν είναι βέβαιη η σημασία των ευρημάτων στα ποντίκια σε σχέση με την κλινική χρήση της λεφλουνομίδης.

Η λεφλουνομίδη δεν έχει αντιγονικές ιδιότητες σε μοντέλα πειραματόζων.

Η λεφλουνομίδη είναι εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις εντός του θεραπευτικού εύρους για τους ανθρώπους και σε μελέτες τοξικότητας μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα αναπαραγωγικά όργανα των αρρένων. Η γονιμότητα δεν μειώθηκε.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική

Ποβιδόνη

Κροσποβιδόνη τύπου Α

Άμυλο (αραβοσίτου) προζελατινοποιημένο

Τάλκης

Πυριτίου οξειδίου κολλοειδές άνυδρο

Λακτόζη άνυδρη

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου:

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Υπρομελλόζη (E464)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Πολυσορβικό (E433)

Λάκα αργιούχου κίτρινου κινολίνης (E104)

Λάκα αργιούχου ινδικοκαρμινίου (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Περιέκτες HDPE: 2 χρόνια.

Κυψέλες: 18 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Περιέκτες HDPE: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Κυψέλες: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Περιέκτης δισκίων από HDPE με βιδωτό πόμα πολυπροπυλενίου. Μεγέθη συσκευασίας των 30 και 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Κυψέλες OPA/Alu/PVC – Αλουμινίου. Μεγέθη συσκευασίας των 28, 30 και 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/675/006-010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Μαρτίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Δεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Ολλανδία

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Ηνωμένο Βασίλειο

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Γαλλία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) οφείλει να διασφαλίσει ότι οποιεσδήποτε αλλαγές στο προφίλ ασφάλειας του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς που απαιτούν αλλαγές στο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου ή στις Πληροφορίες του Προϊόντος εφαρμόζονται άμεσα για το Leflunomide Teva.

Γ. ΑΛΛΟΙΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.1. της Άδειας Κυκλοφορίας, έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί πριν και κατά τη διάρκεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης, έτσι όπως συμφωνήθηκε στο ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2. της Άδειας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ όπως συμφωνήθηκαν από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP).

Σύμφωνα με την Κατευθυντήρια γραμμή της CHMP για τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, κάθε επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατίθεται

ταυτόχρονα με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Επιπρόσθετα, το επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί

- Όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες που μπορεί να έχουν επίδραση στην τρέχουσα Προδιαγραφή Ασφάλειας, στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή στις δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου
- Εντός 60 ημερών από την λήψη ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου)
- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων

ΕΠΠΑ

Το χρονοδιάγραμμα υποβολής της ΕΠΠΑ για το Leflunomide Teva θα ακολουθεί το χρονοδιάγραμμα της ΕΠΠΑ για το προϊόν αναφοράς, Arava, μέχρι να προσδιοριστεί διαφορετικά.

• ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) οφείλει να διασφαλίσει ότι, όλοι οι ιατροί που αναμένονται να συνταγογραφήσουν/χρησιμοποιήσουν το Leflunomide Teva θα εφοδιαστούν με ένα ιατρικό εκπαιδευτικό υλικό που θα περιέχει τα ακόλουθα:

- Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Το Φύλλο Οδηγιών για τον Ιατρό

Το Φύλλο Οδηγιών για τον Ιατρό πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα κύρια μηνύματα:

- Ότι υπάρχει ο κίνδυνος σοβαρής ηπατικής βλάβης και επομένως η τακτική μέτρηση των επιπέδων της ALT (SGPT) για την παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας είναι σημαντική. Το Φύλλο Οδηγιών που παρέχεται στον Ιατρό πρέπει να παρέχει πληροφορίες για τη μείωση της δόσης, τη διακοπή και τις διαδικασίες έκπλυσης.
- Τον αναγνωρισμένο κίνδυνο της συνεργιστικής ηπατο- ή αιματοτοξικότητας που σχετίζεται με θεραπεία συνδυασμού με κάποιο άλλο αντιρευματικό φάρμακο τροποποιητικό της νόσου (π.χ. μεθοτρεξάτη)
- Ότι υπάρχει κίνδυνος τερατογένεσης και επομένως η κύηση πρέπει να αποφεύγεται μέχρις ότου τα επίπεδα λεφλουνομίδης στο πλάσμα είναι στα κατάλληλα επίπεδα. Οι ιατροί και οι ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι ότι υπάρχει μια ειδική συμβουλευτική υπηρεσία διαθέσιμη για να παρέχει πληροφορίες για την εργαστηριακή εξέταση των επιπέδων λεφλουνομίδης στο πλάσμα.
- Τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων και την αντένδειξη για χρήση σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.
- Την ανάγκη συμβουλής των ασθενών για τους σημαντικούς κινδύνους που σχετίζονται με τη θεραπεία με λεφλουνομίδα και τις κατάλληλες προφυλάξεις κατά τη χρήση του φαρμάκου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ/ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Leflunomide Teva 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λεφλουνομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg λεφλουνομίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. το φύλλο οδηγιών).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/675/003 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/675/004 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/675/005 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Leflunomide Teva 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Leflunomide Teva 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λεφλουνομίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ/ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Leflunomide Teva 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λεφλουνομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg λεφλουνομίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. το φύλλο οδηγιών).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/675/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/675/002 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Leflunomide Teva 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Leflunomide Teva 10 mg δισκία
λεφλουνομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg λεφλουνομίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. το φύλλο οδηγιών)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 δισκία
100 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ

ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/675/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/675/002 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ <ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ/ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Leflunomide Teva 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λεφλουνομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg λεφλουνομίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. το φύλλο οδηγιών).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/675/008 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/675/009 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/675/010 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Leflunomide Teva 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Leflunomide Teva 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λεφλουνομίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ/ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Leflunomide Teva 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λεφλουνομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg λεφλουνομίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. το φύλλο οδηγιών).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/675/006 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/675/007 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Leflunomide Teva 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Leflunomide Teva 20 mg δισκία
λεφλουνομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg λεφλουνομίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. το φύλλο οδηγιών)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 δισκία
100 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ

ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/675/006 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/675/007 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ <ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Leflunomide Teva 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λεφλουνομίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Leflunomide Teva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Leflunomide Teva
3. Πώς να πάρετε το Leflunomide Teva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Leflunomide Teva
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Leflunomide Teva και ποια είναι η χρήση του

Το Leflunomide Teva ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων τα οποία ονομάζονται αντιρευματικά φάρμακα. Περιέχει τη δραστική ουσία λεφλουνομίδη.

Το Leflunomide Teva χρησιμοποιείται για να θεραπεύσει ενήλικους ασθενείς με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μορφή αρθρίτιδας η οποία προκαλεί αναπηρία. Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται η φλεγμονή των αρθρώσεων, το οίδημα, η δυσκολία στην κίνηση και το άλγος. Άλλα συμπτώματα που επηρεάζουν ολόκληρο το σώμα αφορούν σε ανορεξία, πυρετό, απώλεια ενέργειας και αναιμία (έλλειψη ερυθροκυττάρων).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Leflunomide Teva

Μην πάρετε το Leflunomide Teva

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη λεφλουνομίδη (ειδικότερα μια σοβαρή δερματική αντίδραση, συχνά συνοδευόμενη από πυρετό, άλγος στις αρθρώσεις, κόκκινες κηλίδες στο δέρμα ή φυσαλίδες, π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στο τμήμα 6).
- αν έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα **με το συκώτι**.
- αν πάσχετε από οποιοδήποτε σοβαρό πρόβλημα που επηρεάζει το **ανοσοποιητικό σας σύστημα** (π.χ. AIDS).
- αν έχετε κάποιο πρόβλημα **με το μυελό των οστών** σας ή αν έχετε χαμηλό αριθμό ερυθρών ή λευκών κυττάρων στο αίμα σας ή μειωμένο αριθμό των αιμοπεταλίων, που οφείλονται σε άλλα αίτια εκτός της ρευματοειδούς ή της ψωριασικής αρθρίτιδας.
- αν πάσχετε από κάποια **σοβαρή λοίμωξη**.
- αν έχετε **μέτρια έως σοβαρά προβλήματα με τους νεφρούς**.
- αν έχετε **σημαντικά χαμηλό αριθμό πρωτεϊνών στο αίμα** (υποπρωτεϊναιμία).
- αν είστε **έγκυος**, πιστεύετε ότι **μπορεί να είστε έγκυος** ή **θηλάζετε**.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό, στο φαρμακοποιό ή στο νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Leflunomide Teva

- αν έχετε ήδη **χαμηλό αριθμό ερυθρών ή λευκών κυττάρων στο αίμα σας** (αναιμία ή λευκοπενία), **χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων** που μπορεί να αυξήσει την αιμορραγία ή τους μώλωπες (θρομβοπενία), **χαμηλή λειτουργικότητα του μυελού των οστών** ή εάν είστε σε κίνδυνο να μη λειτουργεί σωστά ο μυελός των οστών σας, ο γιατρός μπορεί να σας συμβουλευθεί να πάρετε κάποια φάρμακα προκειμένου να επιταχυνθεί η απομάκρυνση του Leflunomide Teva από τον οργανισμό σας.
- αν παρουσιάσετε **διογκωμένα, σπογγώδη ούλα, έλκη και χαλαρά δόντια** (μία λοιμώδη πάθηση του στόματος γνωστή ως ελκώδη στοματίτιδα) πρέπει να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας ο οποίος μπορεί να σας συμβουλευθεί να σταματήσετε να λαμβάνετε το Leflunomide Teva.
- σε **περίπτωση μετάταξης σε άλλα φάρμακα** για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ή που έχετε πρόσφατα πάρει κάποια φάρμακα που μπορεί να είναι επιβλαβή για το ήπαρ ή αίμα σας, ο γιατρός μπορεί να σας συμβουλευθεί να πάρετε κάποια φάρμακα προκειμένου να επιταχυνθεί η απομάκρυνση του Leflunomide Teva από τον οργανισμό σας, ή μπορεί να σας παρακολουθεί στενά όταν αρχίσετε να παίρνετε το Leflunomide Teva.
- αν έχετε ποτέ νοσήσει από **φυματίωση ή διάμεση πνευμονοπάθεια** (ασθένεια του πνεύμονα).
- αν είστε **άνδρας** και επιθυμείτε να γίνετε πατέρας. Επειδή δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι το Leflunomide Teva περνάει στο σπέρμα, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αξιόπιστα μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Leflunomide Teva. , Οι άνδρες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν θα πρέπει να επικοινωνήσουν με το γιατρό τους, ο οποίος θα τους συμβουλευθεί να σταματήσουν να λαμβάνουν το Leflunomide Teva και να πάρουν κάποια φάρμακα προκειμένου να απομακρύνουν το Leflunomide Teva γρήγορα και επαρκώς από τον οργανισμό τους. Θα χρειαστεί τότε να γίνει μια εξέταση αίματος για να επιβεβαιωθεί ότι το Leflunomide Teva έχει απομακρυνθεί ικανοποιητικά από τον οργανισμό σας και στη συνέχεια θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον άλλους 3 μήνες πριν προσπαθήσει να γίνει κάποιος πατέρας.

Το Leflunomide Teva μπορεί να προκαλέσει περιστασιακά κάποια προβλήματα με το αίμα, το συκώτι, τους πνεύμονες ή τα νεύρα των χεριών ή των ποδιών σας. Ακόμα πιθανόν να προκαλέσει κάποιες σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις ή να αυξήσει την πιθανότητα μιας σοβαρής λοίμωξης. Για περισσότερες πληροφορίες πάνω σε αυτά, παρακαλείστε να διαβάσετε την παράγραφο 4 (Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Ο γιατρός σας θα κάνει **εξετάσεις αίματος** ανά τακτά χρονικά διαστήματα, πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με Leflunomide Teva, για να παρακολουθεί τα κύτταρα του αίματος και το συκώτι σας. Ο γιατρός σας θα ελέγχει, επίσης, τακτικά την πίεσή σας γιατί το Leflunomide Teva μπορεί να προκαλέσει αύξηση της πίεσης.

Παιδιά και έφηβοι

Το Leflunomide Teva δεν συνιστάται για χρήση στα παιδιά και στους εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Leflunomide Teva

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ιδιαίτερα αν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- **Άλλα φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα**, π.χ. μεθοτρεξάτη και αζαθειοπρίνη (ανοσοκατασταλτικά), χλωροκίνη και υδροξυχλωροκίνη (ανθελονοσιακά), χρυσός (χορηγούμενος από του στόματος ή με ένεση) και D-πενικιλλαμίνη. Λόγω του ότι ενδέχεται να έχετε αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν συνιστάται να παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα ενόσω παίρνετε το Leflunomide Teva.
- **Χολεστυραμίνη** (χρησιμοποιείται για να μειώσει τα επίπεδα χοληστερόλης και να θεραπεύσει τη φαγούρα που σχετίζεται με τον ίκτερο) ή ενεργοποιημένο άνθρακα γιατί αυτά τα φάρμακα

μπορούν να μειώσουν την ποσότητα του Leflunomide Teva που απορροφάται από τον οργανισμό.

- Άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από ένα ένζυμο που ονομάζεται CYP2C9 π.χ **φαινυτοΐνη** (χρησιμοποιείται για την θεραπεία της επιληψίας), **βαρφαρίνη** και **φαινπροκουμόνη** (χρησιμοποιούνται για να μειώσουν την πηκτικότητα του αίματος) και **τολβουταμίδη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2). Επικοινωνήστε με το γιατρό σας και μάθετε εάν οποιοδήποτε από τα φάρμακα που παίρνετε μεταβολίζεται από το CYP2C9.

Αν ήδη παίρνετε κάποια **μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα** (NSAIDs) και/ή **κορτικοστεροειδή**, μπορείτε να συνεχίσετε να τα παίρνετε μετά την έναρξη της θεραπείας με Leflunomide Teva.

Εμβολιασμοί

Αν πρέπει να εμβολιασθείτε, παρακαλείσθε να συζητήσετε με το γιατρό σας.

Ορισμένα εμβόλια δεν θα πρέπει να διενεργούνται ενώ λαμβάνετε το Leflunomide Teva και για κάποιο συγκεκριμένο διάστημα μετά τη διακοπή της αγωγής.

Το Leflunomide Teva με τροφές, ποτά και οινόπνευμα

Όταν πίνετε αλκοόλ ενώ λαμβάνετε το Leflunomide Teva μπορεί να αυξηθεί η πιθανότητα βλάβης στο συκώτι σας. Επομένως, **δεν συνιστάται** να πίνετε αλκοόλ κατά τη θεραπεία.

Κύηση και θηλασμός

Μην πάρετε το Leflunomide Teva αν είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος. Εάν είστε έγκυος ή μέινετε έγκυος ενώ παίρνετε το Leflunomide Teva, ο κίνδυνος να αποκτήσετε ένα μωρό με σοβαρές γενετικές ανωμαλίες είναι αυξημένος.

Εάν είστε ακόμα σε αναπαραγωγική ηλικία **δεν πρέπει να παίρνετε το Leflunomide Teva χωρίς να χρησιμοποιείτε αξιόπιστα μέτρα αντισύλληψης για τουλάχιστον 2 χρόνια μετά τη θεραπεία.** Τα 2 χρόνια μπορούν να μειωθούν σε λίγες εβδομάδες αν πάρετε μια θεραπεία, που θα συστήσει ο γιατρός σας, η οποία επιταχύνει την απομάκρυνση του Leflunomide Teva από τον οργανισμό σας.

Αν νομίζετε ότι μπορεί **να είστε έγκυος** κατά τη διάρκεια που λαμβάνετε το Leflunomide Teva, θα πρέπει να επικοινωνήσετε **αμέσως** με το γιατρό σας για να γίνει ένα τεστ κύησης. Αν είστε έγκυος, ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τους κινδύνους στην κύηση. Μπορεί να σας προτείνει αγωγή για να απομακρυνθεί το Leflunomide Teva γρήγορα και επαρκώς από τον οργανισμό σας. Με αυτό τον τρόπο μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος για το μωρό σας.

Αν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος μετά τη διακοπή του Leflunomide Teva, πρέπει να βεβαιωθείτε ότι κάθε ίχνος του Leflunomide Teva έχει απομακρυνθεί από τον οργανισμό σας πριν δοκιμάσετε να μείνετε έγκυος. Αυτό θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με εξέταση αίματος. Αν το Leflunomide Teva έχει απομακρυνθεί επαρκώς από τον οργανισμό σας, πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον άλλες 6 εβδομάδες προτού μείνετε έγκυος.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εργαστηριακή εξέταση, παρακαλούμε απευθυνθείτε στο γιατρό σας.

Το Leflunomide Teva περνάει στο μητρικό γάλα. Επομένως, **μην θηλάζετε** κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Leflunomide Teva πιθανόν να σας προκαλέσει ζάλη που μπορεί να μειώσει την ικανότητά σας να συγκεντρωθείτε και να αντιδράσετε. **Εάν επηρεάζεστε, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανές.**

Το Leflunomide Teva περιέχει λακτόζη. Εάν έχετε ενημερωθεί από το γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Leflunomide Teva

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός που θα σας ξεκινήσει με Leflunomide Teva και θα σας επιβλέπει για όσο το παίρνετε πρέπει να έχει εμπειρία στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Η συνήθης δόση έναρξης είναι 100 mg μια φορά την ημέρα για 3 ημέρες. Μετά από αυτή η δόση είναι 10 mg ή 20 mg μία φορά ημερησίως, ανάλογα με τη βαρύτητα της ασθένειας.

Τα δισκία Leflunomide Teva πρέπει να **καταπίνονται ολόκληρα** με πολύ **νερό**. Τα δισκία Leflunomide Teva μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς φαγητό.

Θα χρειασθεί να περάσουν 4 έως 6 εβδομάδες μέχρις ότου αρχίσετε να νοιώθετε κάποια βελτίωση της κατάστασής σας. Ορισμένοι άνθρωποι θα αρχίσουν να νοιώθουν περαιτέρω βελτίωση μετά από 4 έως 6 μήνες αγωγής.

Φυσιολογικά, θα παίρνετε το Leflunomide Teva για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Leflunomide Teva από την κανονική

Αν εσείς ή κάποιος άλλος καταπιείτε πολλά από τα δισκία μαζί, ή αν νομίζετε ότι ένα παιδί έχει καταπιεί κάποια από τα δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου ή με το γιατρό σας. Παρακαλείσθε να πάρετε μαζί σας στο νοσοκομείο ή στο γιατρό, αυτό το φύλλο οδηγιών, τυχόν εναπομείναντα δισκία και τον περιέκτη, ώστε να γνωρίζουν ποια δισκία καταναλώθηκαν.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Leflunomide Teva

Αν παραλείψατε να πάρετε κάποια δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας και σταματήστε να παίρνετε το Leflunomide Teva:

- Εάν παρουσιάσετε **αδυναμία**, κεφαλαλγία ή ζάλη ή έχετε **δυσκολία στην αναπνοή**, γιατί αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης.
- Εάν παρουσιάσετε **εξάνθημα στο δέρμα** ή **εξέλκωση στο στόμα σας**, γιατί αυτά μπορεί να υποδηλώνουν σοβαρές, ενίοτε απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις (π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα).

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε:

- **Ωχρότητα, κόπωση, ή μελανιές**, γιατί αυτά μπορεί να υποδηλώνουν διαταραχές του αίματος που προκαλούνται από τη διαταραγμένη ισορροπία των διαφορετικών τύπων των κυττάρων του αίματος που αποτελούν το αίμα.
- **Κόπωση, κοιλιακό άλγος, ή ίκτερο** (κιτρίνισμα των οφθαλμών ή του δέρματος), γιατί αυτά

μπορεί να υποδηλώνουν σοβαρές καταστάσεις όπως ηπατική ανεπάρκεια, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα.

- Οποιαδήποτε συμπτώματα λοιμώξεως, όπως **πυρετό, πονόλαιμο ή βήχα**, γιατί το φάρμακο αυτό μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα σοβαρής λοιμώξεως, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.
- **Βήχα ή δυσκολία στην αναπνοή**, γιατί αυτά μπορεί να υποδηλώνουν φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια).
- ασυνήθιστο μούδιασμα, αδυναμία ή πόνο στα χέρια και στα άκρα πόδια, επειδή αυτά ενδέχεται να υποδηλώνουν προβλήματα με τα νεύρα σας (περιφερική νευροπάθεια).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανόν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης.
- Μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων, που καθιστά πιο πιθανές τις λοιμώξεις (λευκοπενία).
- Μη φυσιολογικές δερματικές αισθήσεις όπως καύσος, κνησμός, φαγούρα ή μυρμήγκιασμα (παραίσθησία).
- Κεφαλαλγία.
- Ζάλη.
- Διάρροια.
- Ναυτία.
- Έμετος.
- Φλεγμονή του στόματος ή εξέλκωση του στόματος.
- Κοιλιακό άλγος.
- Αυξημένη απώλεια μαλλιών.
- Έκζεμα.
- Εξάνθημα.
- Κνησμός.
- Ξηροδερμία.
- Άλγος, οίδημα και ευαισθησία συνήθως στο χέρι ή στον καρπό.
- Αύξηση ορισμένων ενζύμων στο αίμα (Κρεατινοφωσφοκινάση).
- Απώλεια της όρεξης.
- Απώλεια βάρους (συνήθως μη σημαντική).
- Έλλειψη ή απώλεια δύναμης (αδυναμία).
- Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις.
- Αύξηση σε κάποια από τα αποτελέσματα των εξετάσεων του ήπατος
- προβλήματα στα νεύρα των άνω και κάτω άκρων (περιφερική νευροπάθεια).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανόν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων που μπορεί να κάνει το δέρμα χλωμό και να προκαλεί αδυναμία ή δύσπνοια (αναιμία).
- Ήπια ελάττωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή μελανιάσματος.
- Διαταραχές της γεύσης.
- Κνιδωτικό εξάνθημα (κνίδωση).
- Ρήξη τένοντα.
- Χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία, δεσμιδώσεις ή μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό.
- Αύξηση των επιπέδων λίπους στο αίμα (χοληστερόλη και τριγλυκερίδια).
- Μείωση των επιπέδων φωσφορικών στο αίμα.
- Άγχος.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανόν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1000 άτομα):

- Σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης.
- Σοβαρή μείωση των κυττάρων του αίματος που μπορεί να προκαλέσει αδυναμία, μελάνιασμα ή να καθιστά πιο πιθανές τις λοιμώξεις.
- Σοβαρή μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων του αίματος, που καθιστά τις λοιμώξεις πιο πιθανές (λευκοπενία).

- Διαταραχή του αίματος.
- Φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια), που μπορεί να είναι θανατηφόρα.
- Αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (ένα ένζυμο του αίματος).
- Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της σήψης), που μπορούν να είναι θανατηφόρες.
- Ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος).
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του άσπρου μέρους των ματιών που προκαλείται από προβλήματα στο ήπαρ ή στο αίμα (ίκτερος).

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανόν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα):

- Μια λοίμωξη που χαρακτηρίζεται από υψηλό πυρετό, πονόλαιμο, δερματικές βλάβες και έντονη μείωση λευκοκυττάρων (ακοκκιοκυτταραιμία).
- Φλεγμονή του παγκρέατος, που προκαλεί σοβαρό πόνο στην κοιλιά και τη ράχη.
- Σοβαρές και μερικές φορές απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα).
- Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις.
- Φλεγμονή μικρών αγγείων (αγγειίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της δερματικής νεκρωτικής αγγειίτιδας).
- Σοβαρή βλάβη του ήπατος, (π.χ. ηπατική ανεπάρκεια ή νέκρωση), η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα.

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες (οι συχνότητες δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Νεφρική ανεπάρκεια.
- Μη φυσιολογική μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα.
- Αναστρέψιμη ανδρική στειρότητα.
- Δερματικός λύκος (χαρακτηρίζεται από εξάνθημα/ερύθημα σε περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στο φως)
- Ψωρίαση (νέα ή επιδείνωση)

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. Πώς να φυλάσσεται το Leflunomide Teva

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί ή στο φύλλο αλουμινίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Για δισκία που φυλάσσονται σε φιάλες: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Για δισκία που φυλάσσονται σε κυψέλες: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Leflunomide Teva

- Η δραστική ουσία είναι η λεφλουνομίδη.
 - Κάθε Leflunomide Teva 10 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg λεφλουνομίδης.

- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: λακτόζη μονοϋδρική, ποβιδόνη, κροσποβιδόνη τύπου Α, άμυλο (αραβοσίτου) προζελατινοποιημένο, τάλκης, πυριτίου οξειδίου κολλοειδές άνυδρο, λακτόζη άνυδρη και μαγνήσιο στεατικό.
 - Επικάλυψη δισκίου: τιτανίου διοξείδιο, πολυδεξτρόζη, υπρομελλόζη, κιτρικός τριαιθυλεστέρας και πολυαιθυλενογλυκόλη 8000.

Εμφάνιση του Leflunomide Teva και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα Leflunomide Teva 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά, στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, στη μία πλευρά των οποίων είναι χαραγμένο το «10» και στην άλλη το «L».

Τα Leflunomide Teva που αποθηκεύονται σε φιάλες είναι διαθέσιμα σε μεγέθη συσκευασίας των 30 και 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Τα Leflunomide Teva που αποθηκεύονται σε κυψέλες είναι διαθέσιμα σε μεγέθη συσκευασίας των 28, 30 και 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

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

Παραγωγοί:

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG Ηνωμένο Βασίλειο

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Ολλανδία

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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 321746

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Leflunomide Teva 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λεφλουνομίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Leflunomide Teva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Leflunomide Teva
3. Πώς να πάρετε το Leflunomide Teva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Leflunomide Teva
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Leflunomide Teva και ποια είναι η χρήση του

Το Leflunomide Teva ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων τα οποία ονομάζονται αντιρευματικά φάρμακα. Περιέχει τη δραστική ουσία λεφλουνομίδη.

Το Leflunomide Teva χρησιμοποιείται για να θεραπεύσει ενήλικους ασθενείς με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μορφή αρθρίτιδας η οποία προκαλεί αναπηρία. Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται η φλεγμονή των αρθρώσεων, το οίδημα, η δυσκολία στην κίνηση και το άλγος. Άλλα συμπτώματα που επηρεάζουν ολόκληρο το σώμα αφορούν σε ανορεξία, πυρετό, απώλεια ενέργειας και αναιμία (έλλειψη ερυθροκυττάρων).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Leflunomide Teva

Μην πάρετε το Leflunomide Teva

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη λεφλουνομίδη (ειδικότερα μια σοβαρή δερματική αντίδραση, συχνά συνοδευόμενη από πυρετό, άλγος στις αρθρώσεις, κόκκινες κηλίδες στο δέρμα ή φυσαλίδες, π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στο τμήμα 6).
- αν έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα **με το συκώτι**.
- αν πάσχετε από οποιοδήποτε σοβαρό πρόβλημα που επηρεάζει το **ανοσοποιητικό σας σύστημα** (π.χ. AIDS).
- αν έχετε κάποιο πρόβλημα **με το μυελό των οστών** σας ή αν έχετε χαμηλό αριθμό ερυθρών ή λευκών κυττάρων στο αίμα σας ή μειωμένο αριθμό των αιμοπεταλίων, που οφείλονται σε άλλα αίτια εκτός της ρευματοειδούς ή της ψωριασικής αρθρίτιδας.
- αν πάσχετε από κάποια **σοβαρή λοίμωξη**.
- αν έχετε **μέτρια έως σοβαρά προβλήματα με τους νεφρούς**.
- αν έχετε **σημαντικά χαμηλό αριθμό πρωτεϊνών στο αίμα** (υποπρωτεϊναιμία).

- αν είστε **έγκυος**, , πιστεύετε ότι **μπορεί να είστε έγκυος** ή **θηλάζετε**.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό, στο φαρμακοποιό ή στο νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Leflunomide Teva

- αν έχετε ήδη **χαμηλό αριθμό ερυθρών ή λευκών κυττάρων στο αίμα σας** (αναιμία ή λευκοπενία), **χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων** που μπορεί να αυξήσει την αιμορραγία ή τους μώλωπες (θρομβοπενία), **χαμηλή λειτουργικότητα του μυελού των οστών** ή εάν είστε σε κίνδυνο να μη λειτουργεί σωστά ο μυελός των οστών σας, ο γιατρός μπορεί να σας συμβουλευθεί να πάρετε κάποια φάρμακα προκειμένου να επιταχυνθεί η απομάκρυνση του Leflunomide Teva από τον οργανισμό σας.
- αν παρουσιάσετε **διογκωμένα, σπογγώδη ούλα, έλκη και χαλαρά δόντια** (μία λοιμώδη πάθηση του στόματος γνωστή ως ελκώδη στοματίτιδα) πρέπει να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας ο οποίος μπορεί να σας συμβουλευθεί να σταματήσετε να λαμβάνετε το Leflunomide Teva.
- σε **περίπτωση μετάταξης σε άλλα φάρμακα** για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ή που έχετε πρόσφατα πάρει κάποια φάρμακα που μπορεί να είναι επιβλαβή για το ήπαρ ή αίμα σας, ο γιατρός μπορεί να σας συμβουλευθεί να πάρετε κάποια φάρμακα προκειμένου να επιταχυνθεί η απομάκρυνση του Leflunomide Teva από τον οργανισμό σας, ή μπορεί να σας παρακολουθεί στενά όταν αρχίσετε να παίρνετε το Leflunomide Teva.
- αν έχετε ποτέ νοσήσει από **φυματίωση ή διάμεση πνευμονοπάθεια** (ασθένεια του πνεύμονα).
- αν είστε **άνδρας** και επιθυμείτε να γίνετε πατέρας. Επειδή δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι το Leflunomide Teva περνάει στο σπέρμα, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αξιόπιστα μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής με Leflunomide Teva. Οι άνδρες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν θα πρέπει να επικοινωνήσουν με το γιατρό τους ο οποίος θα τους συμβουλευθεί να σταματήσουν να λαμβάνουν το Leflunomide Teva και να πάρουν κάποια φάρμακα προκειμένου να απομακρύνουν το Leflunomide Teva γρήγορα και επαρκώς από τον οργανισμό τους. Θα χρειαστεί τότε να γίνει μια εξέταση αίματος για να επιβεβαιωθεί ότι το Leflunomide Teva έχει απομακρυνθεί ικανοποιητικά από τον οργανισμό σας και στη συνέχεια θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον άλλους 3 μήνες πριν προσπαθήσει να γίνει κάποιος πατέρας.

Το Leflunomide Teva μπορεί να προκαλέσει περιστασιακά κάποια προβλήματα με το αίμα, το συκώτι, τους πνεύμονες ή τα νεύρα των χεριών ή των ποδιών σας. Ακόμα πιθανόν να προκαλέσει κάποιες σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις ή να αυξήσει την πιθανότητα μιας σοβαρής λοίμωξης. Για περισσότερες πληροφορίες πάνω σε αυτά, παρακαλείστε να διαβάσετε την παράγραφο 4 (Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Ο γιατρός σας θα κάνει **εξετάσεις αίματος** ανά τακτά χρονικά διαστήματα, πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με Leflunomide Teva, για να παρακολουθεί τα κύτταρα του αίματος και το συκώτι σας. Ο γιατρός σας θα ελέγχει, επίσης, τακτικά την πίεσή σας γιατί το Leflunomide Teva μπορεί να προκαλέσει αύξηση της πίεσης.

Παιδιά και έφηβοι

Το Leflunomide Teva δεν συνιστάται για χρήση στα παιδιά και στους εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Leflunomide Teva

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ιδιαίτερα αν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- **Άλλα φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα**, π.χ. μεθοτρεξάτη και αζαθειοπρίνη (ανοσοκατασταλτικά), χλωροκίνη και υδροξυχλωροκίνη (ανθελονοσιακά), χρυσός (χορηγούμενος από του στόματος ή με ένεση) και D-πενικιλλαμίνη. Λόγω του ότι ενδέχεται να έχετε αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν συνιστάται να παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα ενόσω παίρνετε το Leflunomide Teva.
- **Χολεστυραμίνη** (χρησιμοποιείται για να μειώσει τα επίπεδα χοληστερόλης και να θεραπεύσει τη φαγούρα που σχετίζεται με τον ίκτερο) ή ενεργοποιημένο άνθρακα γιατί αυτά τα φάρμακα

μπορούν να μειώσουν την ποσότητα του Leflunomide Teva που απορροφάται από τον οργανισμό.

- Άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από ένα ένζυμο που ονομάζεται CYP2C9 π.χ **φαινυτοΐνη** (χρησιμοποιείται για την θεραπεία της επιληψίας), **βαρφαρίνη** και **φαινπροκουμόνη** (χρησιμοποιούνται για να μειώσουν την πηκτικότητα του αίματος) και **τολβουταμίδη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2). Επικοινωνήστε με το γιατρό σας και μάθετε εάν οποιοδήποτε από τα φάρμακα που παίρνετε μεταβολίζεται από το CYP2C9.

Αν ήδη παίρνετε κάποια **μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα** (NSAIDs) και/ή **κορτικοστεροειδή**, μπορείτε να συνεχίσετε να τα παίρνετε μετά την έναρξη της θεραπείας με Leflunomide Teva.

Εμβολιασμοί

Αν πρέπει να εμβολιασθείτε, παρακαλείσθε να συζητήσετε με το γιατρό σας.

Ορισμένα εμβόλια δεν θα πρέπει να διενεργούνται ενώ λαμβάνετε το Leflunomide Teva και για κάποιο συγκεκριμένο διάστημα μετά τη διακοπή της αγωγής.

Το Leflunomide Teva με τροφές, ποτά και οινόπνευμα

Όταν πίνετε αλκοόλ ενώ λαμβάνετε το Leflunomide Teva μπορεί να αυξηθεί η πιθανότητα βλάβης στο συκώτι σας. Επομένως, **δεν συνιστάται** να πίνετε αλκοόλ κατά τη θεραπεία.

Κύηση και θηλασμός

Μην πάρετε το Leflunomide Teva αν είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος. Εάν είστε έγκυος ή μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Leflunomide Teva, ο κίνδυνος να αποκτήσετε ένα μωρό με σοβαρές γενετικές ανωμαλίες είναι αυξημένος.

Εάν είστε ακόμα σε αναπαραγωγική ηλικία **δεν πρέπει να παίρνετε το Leflunomide Teva χωρίς να χρησιμοποιείτε αξιόπιστα μέτρα αντισύλληψης για τουλάχιστον 2 χρόνια μετά τη θεραπεία.** Τα 2 χρόνια μπορούν να μειωθούν σε λίγες εβδομάδες αν πάρετε μια θεραπεία, που θα συστήσει ο γιατρός σας, η οποία επιταχύνει την απομάκρυνση του Leflunomide Teva από τον οργανισμό σας.

Αν νομίζετε ότι μπορεί **να είστε έγκυος** κατά τη διάρκεια που λαμβάνετε το Leflunomide Teva, θα πρέπει να επικοινωνήσετε **αμέσως** με το γιατρό σας για να γίνει ένα τεστ κύησης. Αν είστε έγκυος, ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τους κινδύνους στην κύηση. Μπορεί να σας προτείνει αγωγή για να απομακρυνθεί το Leflunomide Teva γρήγορα και επαρκώς από τον οργανισμό σας. Με αυτό τον τρόπο μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος για το μωρό σας.

Αν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος μετά τη διακοπή του Leflunomide Teva, πρέπει να βεβαιωθείτε ότι κάθε ίχνος του Leflunomide Teva έχει απομακρυνθεί από τον οργανισμό σας πριν δοκιμάσετε να μείνετε έγκυος. Αυτό θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με εξέταση αίματος. Αν το Leflunomide Teva έχει απομακρυνθεί επαρκώς από τον οργανισμό σας, πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον άλλες 6 εβδομάδες προτού μείνετε έγκυος.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εργαστηριακή εξέταση, παρακαλούμε απευθυνθείτε στο γιατρό σας.

Το Leflunomide Teva περνάει στο μητρικό γάλα. Επομένως, **μην θηλάζετε** κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Leflunomide Teva πιθανόν να σας προκαλέσει ζάλη που μπορεί να μειώσει την ικανότητά σας να συγκεντρωθείτε και να αντιδράσετε. **Εάν επηρεάζεστε, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανές.**

Το Leflunomide Teva περιέχει λακτόζη. Εάν έχετε ενημερωθεί από το γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Leflunomide Teva

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός που θα σας ξεκινήσει με Leflunomide Teva και θα σας επιβλέπει για όσο το παίρνετε πρέπει να έχει εμπειρία στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Η συνήθης δόση έναρξης είναι 100 mg μια φορά την ημέρα για 3 ημέρες. Μετά από αυτή η δόση είναι 10 mg ή 20 mg μία φορά ημερησίως, ανάλογα με τη βαρύτητα της ασθένειας.

Τα δισκία Leflunomide Teva πρέπει να **καταπίνονται ολόκληρα** με πολύ **νερό**. Τα δισκία Leflunomide Teva μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς φαγητό.

Θα χρειασθεί να περάσουν 4 έως 6 εβδομάδες μέχρις ότου αρχίσετε να νοιώθετε κάποια βελτίωση της κατάστασής σας. Ορισμένοι άνθρωποι θα αρχίσουν να νοιώθουν περαιτέρω βελτίωση μετά από 4 έως 6 μήνες αγωγής.

Φυσιολογικά, θα παίρνετε το Leflunomide Teva για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Leflunomide Teva από την κανονική

Αν εσείς ή κάποιος άλλος καταπιείτε πολλά από τα δισκία μαζί, ή αν νομίζετε ότι ένα παιδί έχει καταπιεί κάποια από τα δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου ή με το γιατρό σας. Παρακαλείσθε να πάρετε μαζί σας στο νοσοκομείο ή στο γιατρό, αυτό το φύλλο οδηγιών, τυχόν εναπομείναντα δισκία και τον περιέκτη, ώστε να γνωρίζουν ποιά δισκία καταναλώθηκαν.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Leflunomide Teva

Αν παραλείψατε να πάρετε κάποια δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας και σταματήστε να παίρνετε το Leflunomide Teva:

- Εάν παρουσιάσετε **αδυναμία**, κεφαλαλγία ή ζάλη ή έχετε **δυσκολία στην αναπνοή**, γιατί αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης.
- Εάν παρουσιάσετε **εξάνθημα στο δέρμα** ή **εξέλκωση στο στόμα σας**, γιατί αυτά μπορεί να υποδηλώνουν σοβαρές, ενίοτε απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις (π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα).

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε:

- **Ωχρότητα, κόπωση, ή μελανιές**, γιατί αυτά μπορεί να υποδηλώνουν διαταραχές του αίματος που προκαλούνται από τη διαταραγμένη ισορροπία των διαφορετικών τύπων των κυττάρων του αίματος που αποτελούν το αίμα.
- **Κόπωση, κοιλιακό άλγος, ή ίκτερο** (κιτρίνισμα των οφθαλμών ή του δέρματος), γιατί αυτά μπορεί να υποδηλώνουν σοβαρές καταστάσεις όπως ηπατική ανεπάρκεια, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα.
- Οποιαδήποτε συμπτώματα λοιμώξεως, όπως **πυρετό, πονόλαιμο ή βήχα**, γιατί το φάρμακο

αυτό μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα σοβαρής λοιμώξεως, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

- **Βήχα ή δυσκολία στην αναπνοή**, γιατί αυτά μπορεί να υποδηλώνουν φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια).
- ασυνήθιστο μούδιασμα, αδυναμία ή πόνο στα χέρια και στα άκρα πόδια, επειδή αυτά ενδέχεται να υποδηλώνουν προβλήματα με τα νεύρα σας (περιφερική νευροπάθεια).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανόν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης.
- Μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων, που καθιστά πιο πιθανές τις λοιμώξεις (λευκοπενία).
- Μη φυσιολογικές δερματικές αισθήσεις όπως καύσος, κνησμός, φαγούρα ή μυρμήγκιασμα (παραισθησία).
- Κεφαλαλγία.
- Ζάλη.
- Διάρροια.
- Ναυτία.
- Έμετος.
- Φλεγμονή του στόματος ή εξέλκωση του στόματος.
- Κοιλιακό άλγος.
- Αυξημένη απώλεια μαλλιών.
- Έκζεμα.
- Εξάνθημα.
- Κνησμός.
- Ξηροδερμία.
- Άλγος, οίδημα και ευαισθησία συνήθως στο χέρι ή στον καρπό.
- Αύξηση ορισμένων ενζύμων στο αίμα (Κρεατινοφωσφοκινάση).
- Απώλεια της όρεξης.
- Απώλεια βάρους (συνήθως μη σημαντική).
- Έλλειψη ή απώλεια δύναμης (αδυναμία).
- Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις.
- Αύξηση σε κάποια από τα αποτελέσματα των εξετάσεων του ήπατος.
- προβλήματα στα νεύρα των άνω και κάτω άκρων (περιφερική νευροπάθεια).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανόν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων που μπορεί να κάνει το δέρμα χλωμό και να προκαλεί αδυναμία ή δύσπνοια (αναιμία).
- Ήπια ελάττωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή μελανιάσματος.
- Διαταραχές της γεύσης.
- Κνιδωτικό εξάνθημα (κνίδωση).
- Ρήξη τένοντα.
- Χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία, δεσμιδώσεις ή μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό.
- Αύξηση των επιπέδων λίπους στο αίμα (χοληστερόλη και τριγλυκερίδια).
- Μείωση των επιπέδων φωσφορικών στο αίμα.
- Άγχος.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανόν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα):

- Σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης.
- Σοβαρή μείωση των κυττάρων του αίματος που μπορεί να προκαλέσει αδυναμία, μελάνιασμα ή να καθιστά πιο πιθανές τις λοιμώξεις.
- Σοβαρή μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων του αίματος, που καθιστά τις λοιμώξεις πιο πιθανές (λευκοπενία).
- Διαταραχή του αίματος.
- Φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια), που μπορεί να είναι θανατηφόρα.
- Αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (ένα ένζυμο του αίματος).

- Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της σήψης), που μπορούν να είναι θανατηφόρες.
- Ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος).
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του άσπρου μέρους των ματιών που προκαλείται από προβλήματα στο ήπαρ ή στο αίμα (ίκτερος).

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανόν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα):

- Μια λοίμωξη που χαρακτηρίζεται από υψηλό πυρετό, πονόλαιμο, δερματικές βλάβες και έντονη μείωση λευκοκυττάρων (ακοκκιοκυτταραιμία).
- Φλεγμονή του παγκρέατος, που προκαλεί σοβαρό πόνο στην κοιλιά και τη ράχη.
- Σοβαρές και μερικές φορές απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα).
- Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις.
- Φλεγμονή μικρών αγγείων (αγγειίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της δερματικής νεκρωτικής αγγειίτιδας).
- Σοβαρή βλάβη του ήπατος, (π.χ. ηπατική ανεπάρκεια ή νέκρωση), η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα.

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες (οι συχνότητες δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Νεφρική ανεπάρκεια.
- Μη φυσιολογική μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα.
- Αναστρέψιμη ανδρική στειρότητα.
- Δερματικός λύκος (χαρακτηρίζεται από εξάνθημα/ερύθημα σε περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στο φως)
- Ψωρίαση (νέα ή επιδείνωση)

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. Πώς να φυλάσσεται το Leflunomide Teva

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί ή στο φύλλο αλουμινίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Για δισκία που φυλάσσονται σε φιάλες: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Για δισκία που φυλάσσονται σε κυψέλες: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Leflunomide Teva

- Η δραστική ουσία είναι η λεφλουνομίδη.
 - Κάθε Leflunomide Teva 20 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg λεφλουνομίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:

- Πυρήνας δισκίου: λακτόζη μονοϋδρική, ποβιδόνη, κροσποβιδόνη τύπου Α, άμυλο (αραβοσίτου) προζελατινοποιημένο, τάλκης, πυριτίου οξειδίου κολλοειδές άνυδρο, λακτόζη άνυδρη και μαγνήσιο στεατικό.
- Επικάλυψη δισκίου: τιτανίου διοξείδιο, υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, σιδήρου οξείδιο κίτρινο, πολυσорβικό, λάκα αργιούχου κίτρινου κινολίνης και λάκα αργιούχου ινδικοκαρμινίου.

Εμφάνιση του Leflunomide Teva και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα Leflunomide Teva 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι σκούρο μπέζ, τριγωνικού σχήματος επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, στη μία πλευρά των οποίων είναι χαραγμένο το «20» και στην άλλη το «L».

Τα Leflunomide Teva που αποθηκεύονται σε φιάλες είναι διαθέσιμα σε μεγέθη συσκευασίας των 30 και 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Τα Leflunomide Teva που αποθηκεύονται σε κυψέλες είναι διαθέσιμα σε μεγέθη συσκευασίας των 28, 30 και 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:

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

Παραγωγοί:

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG Ηνωμένο Βασίλειο

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Ολλανδία

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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 321746

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ