

Ravimil on müügiluba lõppenud

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Leflunomide Teva, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg leflunomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine: iga tablett sisaldab 97,25 mg laktoosmonohüdraati ja 3,125 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on sissepressitud kiri „10“ ja teisel küljel „L“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Leflunomiid on näidustatud täiskasvanud patsientidel aktiivse reumatoidartriidi raviks haigust moduleeriva ravimina (HMR).

Hiljutine või samaaegne ravi hepatotoksiliste või hematotoksiliste HMR-idega (nt metotreksaat) võib suurendada tõsiste kõrvaltoimete riski, mistõttu ravi alustamist leflunomiidiga tuleb hoolikalt kaaluda, arvestades kasu/riski aspekte.

Ka üleminek leflunomiidilt mõnele teisele HMR-ile ilma puhastusperioodi reegleid järgimata (vt lõik 4.4) võib suurendada kõrvaltoimete riski isegi pikka aega pärast ravimivahetust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima reumatoidartriidi ravis kogenud spetsialist.

Alaniinaminotransferaasi (ALAT) või seerumi glutamopüruvaattransferaasi (SGPT) ja hemogrammi, sh leukogrammi ja trombotsüütide arvu tuleb kontrollida samal ajal ja sama sagedusega:

- enne leflunomiidiga ravi alustamist,
- iga kahe nädala järel esimese kuue ravikuu jooksul ja
- edasi iga 8 nädala järel (vt lõik 4.4).

Annustamine

- Reumatoidartriit: ravi leflunomiidiga alustatakse tavaliselt küllastusannusega 100 mg üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul. Küllastusannuse ärajätmine võib vähendada kõrvaltoimete tekkeriski (vt lõik 5.1).
Leflunomiidi soovitatav säilitusannus on 10...20 mg üks kord ööpäevas, sõltuvalt haiguse raskusastmest (aktiivsusest).

Ravitoime algab tavaliselt 4...6 nädala pärast ja võib veelgi paraneda 4...6 kuud.

Kerge neerupuudulikkusega patsientidel ei ole soovitatav annust kohandada.

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Leflunomide Teva ei ole soovitatav alla 18-aastaste patsientide raviks, sest efektiivsust ja ohutust juveniilse reumatoidartriidi (JRA) korral ei ole kindlaks tehtud (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Leflunomide Teva tabletid tuleb alla neelata tervelt koos piisava koguse vedelikuga. Ravimi võtmine koos toiduga ei mõjuta leflunomiidi imendumist.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine (eriti eelnenud Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs, multiformne erüteem) või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainetes suhtes.
- Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid.
- Raske immuunpuudulikkusega, nt AIDS-i põdevad patsiendid.
- Patsiendid, kellel on oluliselt kahjustatud luuüdi funktsioon või märkimisväärne aneemia, leukopeenia, neutropeenia või trombotsütopeenia, mis ei ole põhjustatud reumatoidartriidist.
- Tõsiste infektsioonidega patsiendid (vt lõik 4.4).
- Mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsiendid, sest selle patsiendirühmaga puudub piisav kliiniline kogemus.
- Raske hüpoproteineemiaga patsiendid, nt nefrootilise sündroomi korral.
- Rasedad või fertiilses eas naised, kes ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid leflunomiidravi ajal ning selle järel niikaua, kuni aktiivse metaboliidi sisaldus vereplasmas on üle 0,02 mg/l (vt ka lõik 4.6). Enne ravi alustamist leflunomiidiga tuleb rasedus välistada.
- Imetavad naised (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Samaaegne ravi hepatotoksilise või hematotoksilise HMR-iga (nt metotreksaat) pole soovitatav.

Leflunomiidi aktiivse metaboliidi A771726 poolväärtusaeg on tavaliselt 1...4 nädalat. Tõsised kõrvaltoimed (nt hepatotoksilisus, hematotoksilisus või allergilised reaktsioonid, vt allpool) võivad ilmnedagi isegi siis, kui ravi leflunomiidiga on lõpetatud. Seetõttu, kui nimetatud toksilisus ilmneb või mõnel muul põhjusel on vajalik A771726 kiire eemaldamine organismist, tuleb teostada puhastusprotseduur. Sõltuvalt kliinilisest vajadusest võib protseduuri korrata.

Puhastusprotseduuri ja teiste soovitatavate protseduuride kohta enne planeeritud või planeerimata rasedust vt lõik 4.6.

Maksa reaktsioonid

Leflunomiidravi ajal on teatatud üksikutest tõsise maksakahjustuse juhtudest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Enamus juhtudest tekkis esimese 6 ravikuu jooksul. Sageli oli tegu samaaegse raviga teiste hepatotoksiliste ravimitega. Soovitusi patsiendi jälgimiseks tuleb rangelt järgida.

ALAT (SGPT) väärtusi tuleb kontrollida enne ravi alustamist leflunomiidiga ning esimese 6 ravikuu jooksul sama sagedusega kui hemogrammigi (iga 2 nädala järel) ja edaspidi iga 8 nädala järel.

Kui ALAT (SGPT) väärtus ületab 2...3 korda normi ülemise piiri, võib kaaluda annuse vähendamist 20 mg-lt 10 mg-le ning analüüse tuleb nädalase intervalliga korrata. Ravi leflunomiidiga tuleb katkestada ning alustada puhastusprotseduuri juhul, kui ALAT (SGPT) aktiivsuse väärtused on püsivalt enam kui 2 korda üle normi ülemise piiri või kui ALAT aktiivsuse väärtused on enam kui 3 korda üle normi ülemise piiri. Leflunomiidravi lõppedes on soovitatav maksaensüümide kontrollimist jätkata kuni nende väärtuste normaliseerumiseni.

Võimaliku lisanduva hepatotoksilise toime tõttu soovitatakse vältida alkoholi tarbimist ravi ajal leflunomiidiga.

Kuna leflunomiidi aktiivne metaboliit A771726 seondub ulatuslikult valkudega ning elimineerub metaboliseerudes maksas ja erituses sapiga, võib A771726 plasmakontsentratsioon olla hüpoproteineemilistel patsientidel suurenenud. Leflunomide Teva on vastunäidustatud raske hüpoproteineemiaga või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Hematoloogilised reaktsioonid

Koos ALAT väärtustega tuleb kontrollida ka hemogrammi, sealhulgas leukogrammi ja trombotsüüte enne leflunomiidiga ravi alustamist, samuti iga 2 nädala järel esimesel 6 ravikuul ning seejärel iga 8 nädala järel.

Aneemia, leukopeenia ja/või trombotsütopeeniaga patsientidel, samuti lümfotsüütide funktsiooni kahjustuse või lümfotsüütide supressiooni riskiga patsientidel on hematoloogiliste häirete risk suurenenud. Selliste toimete ilmnemisel tuleb kaaluda puhastusprotseduuri (vt allpool) läbiviimist A771726 plasmakontsentratsiooni langetamiseks.

Raskete hematoloogiliste reaktsioonide, kaasaarvatud pantsütopeenia korral tuleb ravi Leflunomide Teva'ga ja igasugune samaaegne müelosupressiivne ravi katkestada ning alustada leflunomiidi puhastusprotseduuri.

Kombinatsioonid teiste ravimitega

Leflunomiidi kasutamist koos reumaatiliste haiguste raviks kasutatavate malaariavastaste ravimitega (nt klorokviin ja hüdroksüklorokviin), lihasesse või suu kaudu manustatavate kullapreparaatidega, D penitsillamiiniga, asatropriiniga ning teiste immunosupressantidega, sh kasvaja nekroosifaktor alfa inhibiitorid, ei ole randomiseeritud uuringutes adekvaatselt siiani uuritud (va metotreksaat, vt lõik 4.5). Kombineeritud ravi ning eriti pikaajalise raviga seotud riski suurus on teadmata. Leflunomiidi kombinatsioon mõne teise HMR-iga (nt metotreksaat) pole soovitatav, kuna see võib põhjustada lisa- või isegi sünergistlikku toksilisust (nt hepato- või hematotoksilisust).

Ettevaatus on soovitatav, kui leflunomiidi manustatakse samaaegselt muude ravimitega (välja arvatud MSPVA-d), nagu fenütoiin, varfariin, fenprokumoon ja tolbutamiid, mis metaboliseeruvad CYP2C9 abil.

Ravimi vahetus

Kuna leflunomiid püsib organismis pikka aega, võib üleminek leflunomiidilt mõnele teisele HMR-ile (nt metotreksaat) ilma puhastusprotseduurita (vt allpool) suurendada täiendava riski tõenäosust ka pikka aega pärast vahetamist (st kineetiline koostoime, organtoksilisus).

Samamoodi võib hiljutine ravi hepatotoksiliste või hematotoksiliste preparaatidega (nt metotreksaat) põhjustada enam kõrvaltoimeid, seetõttu tuleb ravi alustamist leflunomiidiga nimetatud kasu/riski aspektist hoolikalt kaaluda ja pärast ravimi vahetust patsiendi seisundit esialgu sagedamini jälgida.

Nahareaktsioonid

Haavandilise stomatiidi korral tuleb leflunomiidravi katkestada.

Väga harva on leflunomiidiga ravitud patsientidel teatatud Stevens-Johnsoni sündroomist või toksilisest epidermolüüsist. Selliste naha ja/või limaskestareaktsioonide ilmnemisel, mis annavad alust kahtlustada nimetatud raskeid reaktsioone, tuleb otsekohe katkestada Leflunomide Teva ja muu võimalik kaasnev ravi ning alustada leflunomiidi puhastusprotseduuriga. Sellistel juhtudel on vajalik täielik puhastusprotseduur. Leflunomiidravi kordamine on neil juhtudel vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Leflunomiidi kasutamise järgselt on täheldatud mädavillilist psoriaasi ja psoriaasi süvenemist. Arvestades patsiendi haigust ja eelnevat kulgu võiks kaaluda ravi katkestamist.

Infektsioonid

Teadaolevalt võivad immuunsupressiivsete omadustega ravimid – nt leflunomiid – põhjustada patsientide suuremat vastuvõtlikkust infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide suhtes. Infektsioonid võivad oma kulult olla raskemad, nõudes seetõttu varajast ja hoolikat ravi. Raskete kontrollimatute infektsioonide tekkimisel võib olla vajalik peatada leflunomiidi manustamine ja alustada puhastusprotseduuri nagu allpool kirjeldatud.

Harvadel juhtudel on patsientidel, kes saavad leflunomiid-ravi koos teiste immunosupressantidega, teatatud progresseeruvast multifokaalsest leukoentsefalopaatiast (PML).

Peab arvestama tuberkuloosiohuga. Tuberkuloosi muude ohuteguritega patsientidel peab kaaluma tuberkuliiniproovi tegemist.

Respiratoorsed reaktsioonid

Leflunomiidiga ravi ajal on teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest (vt lõik 4.8). Varasema interstitsiaalse kopsuhaigusega patsientidel on selle tekkerisk suurenenud. Interstitsiaalne kopsuhaigus on potentsiaalselt surmaga lõppev haigus, mis võib ravi ajal ägedal kujul esineda.

Pulmonaarsed sümptomid, nagu köha ja düspnoe, võivad olla ravi lõpetamise ning vajadusel edasiste uuringute põhjuseks.

Perifeerne neuropaatia

Leflunomide Teva'ga ravitavatel patsientidel on teatatud perifeerse neuropaatia juhtudest. Enamik patsientidest paranes pärast ravi katkestamist Leflunomide Teva'ga. Lõpptulemused varieerusid siiski suuresti: st mõnedel patsientidel neuropaatia taandus ja mõnedel patsientidel sümptomid püsisid. Perifeerse neuropaatia tekkeriski suurendavad vanus üle 60 aasta, kaasuv ravi neurotoksiliste ravimitega ja diabeet. Kui Leflunomide Teva'ga ravitaval patsiendil tekib perifeerne neuropaatia, tuleb kaaluda ravi katkestamist Leflunomide Teva'ga ja ravimi puhastusprotseduuri tegemist (vt lõik 4.4).

Vererõhk

Enne ravi alustamist leflunomiidiga ning hiljem regulaarselt ravi ajal tuleb kontrollida vererõhku.

Lapse eostamine (soovitused meestele)

Meespatsiendid peavad olema teadlikud võimalikust isalt lähtuvast lootetoksilisusest. Ravi ajal leflunomiidiga peab olema tagatud usaldusväärne rasestumisvastane kaitse.

Isalt lähtuva lootetoksilisuse riski kohta andmed puuduvad. Samas ei ole selle spetsiifilise riski hindamiseks ka loomkatseid ei ole läbi viidud. Võimaliku riski minimeerimiseks peaksid meespatsiendid, kes soovivad last eostada, katkestama ravi leflunomiidiga ning võtma 8 g

kolestüramiini 3 korda ööpäevas 11 päeva jooksul või 50 g aktiivsöepulbrit 4 korda ööpäevas 11 päeva jooksul.

Kummalgi juhul määratakse seejärel esimest korda A771726 kontsentratsioon plasmas. Seejärel, vähemalt 14 päeva möödudes, määratakse A771726 kontsentratsioon plasmas uuesti. Kui mõlemal korral on metaboliidi plasmakontsentratsioon alla 0,02 mg/l ning oodatakse veel vähemalt 3 kuud, on lootetoksilisuse risk väga madal.

Puhastusprotseduur

8 g kolestüramiini manustatakse 3 korda ööpäevas. Alternatiivselt manustatakse 50 g aktiivsöe pulbrit 4 korda ööpäevas. Täielikuks puhastumiseks kulub tavaliselt 11 päeva. Protseduuri kestust võib muuta sõltuvalt kliinilistest või laboratoorsetest parameetritest.

Laktoos

Leflunomide Teva sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Hiljutine või samaaegne hepatotoksiliste või hematotoksiliste ravimite manustamine, samuti selliste ravimite manustamine pärast ravi leflunomiidiga ilma järgneva puhastusperioodita, võib suurendada kõrvaltoimete teket (vt ka juhendit kombinatsioonide kohta teiste ravimitega, lõik 4.4). Seetõttu on vahetult pärast preparaadi vahetust soovitatav hoolikas maksaensüümide ja verenäitajate kontrollimine.

Väikeses uuringus (n=30), mille käigus manustati leflunomiidi (10...20 mg päevas) koos metotreksaadiga (10...25 mg nädalas), leiti viiel patsiendil 30-st 2...3-kordne maksaensüümide aktiivsuse tõus. Ensüümide aktiivsus normaliseerus kõigil juhtudel: kahel juhul ravi jätkudes mõlema ravimiga ning kolmel juhul leflunomiidi manustamise katkestamise järgselt. Enam kui 3-kordset tõusu täheldati veel 5 patsiendil. Ka need muutused normaliseerusid, 2 patsiendil ravi jätkamisel mõlema ravimiga ja 3 patsiendil pärast leflunomiidravi katkestamist.

Reumatoidartriidi patsientidel ei täheldatud leflunomiidi (10...20 mg päevas) ja metotreksaadi (10...25 mg nädalas) vahelist farmakokineetilist koostoimet.

Leflunomiidiga ravitavatele patsientidele ei ole soovitatav samaaegselt manustada kolestüramiini või aktiivsöepulbrit, kuna see põhjustab A771726 (leflunomiidi aktiivne metaboliit; vt ka lõik 5) plasmakontsentratsiooni kiiret ja olulist langust. Selle mehhanismiks arvatakse olevat enterohepaatilise ringe katkemine ja/või A771726 gastrointestinaalne dialüüs.

Juhul kui patsient juba kasutab mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVA) ja/või kortikosteroide, võib ta seda jätkata ka leflunomiidiga ravi alustamise järgselt.

Leflunomiidi ja selle metaboliitide ainevahetusega seotud ensüümid ei ole täpselt teada. *In vivo* läbiviidud koostoime uuring tsimetidiiniga (mittespetsiifiline tsütokroom P450 inhibiitor) on näidanud olulise koostoime puudumist. Leflunomiidi ühekordse annuse samaaegsel manustamisel rifampitsiini (mittespetsiifiline tsütokroom P450 indutseerija) korduvaid annuseid saavatele isikutele suurenesid A771726 plasmaväärtused ligikaudu 40%, samal ajal kui AUC ei muutunud oluliselt. Nimetatud toime mehhanism on ebaselge.

In vitro uuringud näitavad, et A771726 inhibeerib tsütokroom P450C9 (CYP2C9) aktiivsust. Kliinilistes uuringutes ei ole leflunomiidi ja CYP2C9 poolt metaboliseeritavate MSPVA-de

koosmanustamisel ohutuse probleeme täheldatud. Ettevaatus on soovitatav leflunomiidi manustamisel koos teiste (välja arvatud MSPVA-d) preparaatidega, mis metaboliseeruvad CYP2C9 abil, nt fenütoiin, varfariin, fenprokumoon ja tolbutamiid.

Uuringus, mille käigus manustati leflunomiidi tervetele naissoost vabatahtlikele üheaegselt kolmefaasilise suukaudse kontratseptiiviga, mis sisaldas 30 µg etinüülöstradioli, ei leitud kontratseptiivide toime vähenemist ning A771726 farmakokineetika püsis eeldatud vahemikus.

Vaktsineerimised

Puuduvad kliinilised andmed vaktsineerimiste efektiivsuse ja ohutuse kohta ravi ajal leflunomiidiga. Vaktsineerimine nõrgestatud elusvaktsiinidega ei ole siiski soovitatav. Pärast Leflunomide Teva manustamise lõpetamist tuleb nõrgestatud elusvaktsiini manustamist kaaludes meeles pidada leflunomiidi pikka poolväärtusaega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse ajal kasutatuna võib leflunomiidi aktiivne metaboliit A771726 põhjustada tõsiseid väärenguid. Raseduse ajal on Leflunomide Teva vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni 2 aastat pärast ravi lõpetamist (vt “ooteperiood” allpool) või kuni 11 päeva pärast ravi lõppu (vt lühendatud “puhastusperiood” allpool) kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Patsienti tuleb informeerida, et menstruatsiooni hilinemisel või muude rasedusele viitavate sümptomite korral tuleb sellest viivitamatult oma arsti teavitada võimaliku raseduse tuvastamiseks. Raseduse korral peavad arst ja patsient rasedust ohustavaid riske arutama. On võimalik, et aktiivse metaboliidi taseme kiirel vähendamisel veres koheselt pärast menstruatsiooni hilinemist, kasutades allpool kirjeldatud ravimi elimineerimise protseduuri, saab leflunomiidist tekkivat riski lootele vähendada.

Väikesemahulises prospektiivses uuringus osalenud naistel (n=64), kes rasestusid tahtmatult, jätkates ravi leflunomiidiga kuni kolm nädalat pärast rasestumist, millele järgnes ravimi elimineerimisprotseduur, ei täheldatud märkimisväärseid erinevusi (p=0,13) suurte struktuursete väärengute üldises esinemissageduses (5,4%), võrreldes võrdlusrühmadega (4,2% sarnase haigusega rühmas (n=108) ja 4,2% tervetel rasedatel (n=78)).

Naistele, kes on leflunomiidi ravil ning soovivad rasestuda, soovitakse ühte järgmistest protseduuridest, et kindlustada, et loode ei oleks eksponeeritud A771726 toksilistele kontsentratsioonidele (eesmärgiks on plasmakontsentratsioon alla 0,02 mg/l):

Ooteperiood

A771726 kontsentratsioon plasmas püsib pikaajaliselt kõrgemana kui 0,02 mg/l. Kontsentratsioon langeb alla 0,02 mg/l eeldatavasti ligikaudu 2 aastat pärast ravi lõpetamist leflunomiidiga.

Pärast 2 aastat kestnud ooteperioodi mõõdetakse esimest korda A771726 kontsentratsiooni plasmas. Seejärel määratakse A771726 plasmakontsentratsioon uuesti vähemalt 14 päeva möödudes. Kui mõlemal korral on metaboliidi plasmakontsentratsioonid alla 0,02 mg/l, siis teratogeensuse risk eeldatavasti puudub.

Lisainformatsiooni saamiseks kontsentratsiooni määramise kohta pöörduge müügiloa hoidja või selle kohaliku esindaja poole (vt lõik 7).

Puhastusprotseduur

Pärast ravi lõpetamist leflunomiidiga:

- manustatakse 8 g kolestüramiini 3 korda ööpäevas 11 päeva jooksul,
- alternatiivselt manustatakse 50 g aktiivsöepulbrit 4 korda ööpäevas 11 päeva jooksul.

Enne eostamist on kummagi puhastusprotseduuri järgselt siiski nõutav kontsentratsiooni langus plasmas allapoole 0,02 mg/l, tuvastatuna kahes laboratoorses analüüsis vähemalt 14-päevase intervalliga ning pooleteisekuune ooteperiood pärast nõutava kontsentratsiooni esmakordset tuvastamist.

Fertiilses eas naised tuleb teavitada, et pärast ravi katkestamist ja enne rasestumist on nõutav 2-aastane ooteperiood. Juhul, kui kuni 2-aastane ooteperiood usaldusväärseid kontratseptiive kasutades tundub ebapraktiline, võib olla soovitatav profülaktiline puhastusprotseduur.

Nii kolestüramiini kui ka aktiivsöepulber võivad mõjutada östrogeenide ja gestageenide imendumist sedavõrd, et suukaudsed rasestumisvastased ravimid ei taga usaldusväärset kontratseptsiooni puhastusperioodi jooksul, mil kasutatakse kolestüramiini või aktiivsöepulbrit. Soovitatav on kasutada alternatiivseid kontratseptsioonimeetodeid.

Imetamine

Loomkatsed on näidanud, et leflunomiid ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Seetõttu ei tohi imetavad naised leflunomiidi kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Selliste kõrvaltoimete, nagu peeringluse esinemisel võivad patsiendi kontsentreerumisvõime ja reaktsioonikiirus olla kahjustatud. Sellistel juhtudel tuleb patsiendil loobuda autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud leflunomiidi kõrvaltoimed on: kerge vererõhu tõus, leukopeenia, paresteesia, peavalu, peeringlus, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, suu limaskesta kahjustused (nt aftoosne stomatiit, suuhaavandid), kõhuvalu, juuste suurenenud väljalangemine, ekseem, lööve (sealhulgas makulopapuloosne lööve), kihelus, kuiv nahk, tenosünooviit, CPK tõus, anoreksia, kehakaalu langus (tavaliselt mitteoluline), asteenia, kerged allergilised reaktsioonid ja maksanäitajate tõus (transaminaasid (eriti ALAT), harvem gamma-GT, alkaalne fosfataas, bilirubiin)).

Kõrvaltoimete oodatava esinemissageduse klassifikatsioon:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Harv: rasked infektsioonid, sh sepsis, mis võib lõppeda surmaga

Sarnaselt teiste immunosupressiivsete ravimitega võib leflunomiid suurendada vastuvõtlikkust infektsioonidele, kaasa arvatud oportunistlikud infektsioonid (vt ka lõik 4.4). Seega võib infektsioonide üldine esinemissagedus suurened (eriti riniit, bronhiit ja pneumoonia).

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Mõnede immunosuppressantide kasutamisel suureneb malignisatsiooni, eriti lümfoproliferatiivsete häirete risk.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: leukopeenia (leukotsüüdid $> 2 \times 10^9/l$)
Aeg-ajalt: aneemia, kerge trombotsütopeenia (trombotsüüdid $< 100 \times 10^9/l$)
Harv: pantsütopeenia (võimalik antiproliferatiivne tekkemehhanism), leukopeenia (leukotsüüdid $< 2 \times 10^9/l$), eosinofiilia
Väga harv: agranulotsütoos

Müelotoksiliste ravimite hiljutine, samaaegne või järgnev kasutamine võib olla seotud hematoloogiliste kõrvaltoimete riski suurenemisega.

Immuunsüsteemi häired

Sage: kerged allergilised reaktsioonid
Väga harv: rasked anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid, vaskuliit, sh nahaveresoonte nekrotiseeriv vaskuliit

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: CPK tõus
Aeg-ajalt: hüpokaleemia, hüperlipideemia, hüpofosfaatemia
Harv: LDH tõus
Teadmata: hüpourikeemia

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: ärevus

Närvisüsteemi häired

Sage: paresteesia, peavalu, pearinglus, perifeerne neuropaatia

Südame häired

Sage: vererõhu kerge tõus
Harv: vererõhu tugev tõus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: interstitsiaalne kopsuhaigus (kaasa arvatud interstitsiaalne pneumoniit), mis võib lõppeda surmaga

Seedetrakti häired

Sage: kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, suu limaskestast kahjustus (nt aftoosne stomatiit, haavandid suus), kõhuvalu
Aeg-ajalt: maitsetundlikkuse häired
Väga harv: pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

Sage: maksanäitajate tõus (transaminaasid, eriti ALAT, vähem sageli gamma-GT, alkaalne fosfataas, bilirubiin)

Harv: hepatiit, ikterus/kolestaas
Väga harv: raske maksakahjustus, nt maksapuudulikkus ja äge maksanekroos, mis võib lõppeda surmaga

Naha ja nahaaluskoe kahjutused

Sage: juuste suurenenud väljalangemine, ekseem, lööve (sh makulopapulaarne lööve), kihelus, kuiv nahk
Aeg-ajalt: urtikaaria
Väga harv: toksiline epidermolüüs, Stevens-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
Teadmata: naha erütematoosluupus, mädavilliline psoriaas või psoriaasi süvenemine

Lihaskoe ja sidekoe häired

Sage: tenosünooviit
Aeg-ajalt: kõõluse rebend

Neerude ja kuseteede häired

Teadmata: neerupuudulikkus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Teadmata: marginaalne (pöörduv) sperma kontsentratsiooni, spermarakkude arvu ja kiire progressiivse liikumisvõime langus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: isutus, kehakaalu vähenemine (tavaliselt väheoluline), astenia

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Teatatud on kroonilistest üleannustamistest patsientidel, kes võtsid leflunomiidi soovitatavast ööpäevasest annusest kuni viis korda suuremates annustes ning ägedast üleannustamisest täiskasvanutel ja lastel. Enamusel üleannustamise juhtudest ei teatatud kõrvaltoimetest. Esines järgmisi kõrvaltoimeid, mis vastasid leflunomiidi ohutusprofiilile: kõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus, maksaensüümide aktiivsuse tõus, aneemia, leukopeenia, kihelus ja lööve.

Ravi

Üleannustamise või mürgistuse korral on eliminatsiooni kiirendamiseks soovitatav manustada kolestüramiini või aktiivsütt. Kolmele tervele vabatahtlikule suukaudselt manustatud kolestüramiini annuses 8 g kolm korda päevas 24 tunni jooksul vähendas A771726 plasmakontsentratsiooni ligikaudu 40% võrra 24 tunni jooksul ning 49%...65% võrra 48 tunni jooksul.

Aktiivsöe (pulbrist valmistatud suspensioon) manustamine suukaudselt või nasogastraalsondiga (50 g iga 6 tunni järgi 24 tunni jooksul) vähendas aktiivse metaboliidi A771726 plasmakontsentratsiooni 37% 24 tunni jooksul ning 48% 48 tunni jooksul.

Kliinilisel vajadusel võib nimetatud puhastusprotseduure korrata.

Hemodialüüsi ja kroonilise ambulatoorse peritoneaaldialüüsi (CAPD) uuringud on näidanud, et leflunomiidi peamine metaboliit, A771726, ei ole dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA13.

Farmakoloogia inimestel

Leflunomiid on antiproliferatiivsete omadustega haiguse kulgu modifitseeriv reumavastane ravim.

Farmakoloogia loomadel

Leflunomiid on efektiivne artriidi ja teiste autoimmuunsete haiguste ning siirdamise loomudelites peamiselt sensitiseerimisfaasis manustatuna. Ravimil on immunomoduleerivad/immunosupressiivsed omadused; see toimib antiproliferatiivselt ning põletikvastaselt. Autoimmuunsete haiguste loomudelites saavutati leflunomiidiga parim kaitseefekt siis, kui seda manustati haiguse progresseerumise varases faasis.

In vivo metaboliseerub toimeaine kiiresti ja peaaegu täielikult A771726-ks, mis on *in vitro* aktiivne ning ilmselt on ravitoime aluseks.

Toimemehhanism

Leflunomiidi aktiivne metaboliit A771726 inhibeerib inimese ensüümi dihidroorotaat dehüdrogenaasi (DHODH) ning on antiproliferatiivselt aktiivne.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit

Leflunomiidi efektiivsust reumatoidartriidi ravis demonstreeriti neljas kontrollrühmaga (ühes II faasi ning kolmes III faasi) uuringus. II faasi uuringus YU203 osales 402 aktiivse reumatoidartriidiga isikut, kellele manustati juhuvaliku alusel kas platseebot (n=102) või leflunomiidi 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) või 25 mg (n=104) päevas. Ravi kestus oli 6 kuud.

III faasi uuringutes manustati kõigile leflunomiidi rühma patsientidele algannusena 100 mg 3 päeva jooksul.

Uuringus MN301 manustati 358 aktiivse reumatoidartriidiga isikule randomiseeritult kas leflunomiidi 20 mg/päevas (n=133), sulfasalasiini 2 g/päevas (n=133) või platseebot (n=92). Ravi kestus oli 6 kuud.

Uuring MN303 oli vabatahtlik 6-kuuline uuringu MN301 pimendatud jätku-uuring ilma platseebovõrdlusgrupita, mille tulemuseks oli 12-kuulise leflunomiid- ja sulfasalasiinravi võrdlus.

Uuringus MN302 manustati 999 aktiivse reumatoidartriidiga isikule juhuvaliku alusel kas leflunomiidi 20 mg/päevas (n=501) või metotreksaati suurenevas annuses 7,5 mg/nädalas kuni 15 mg/nädalas (n=498). Folaadi lisamine oli vabatahtlik, seda kasutati ainult 10% patsientidest. Ravi kestus oli 12 kuud.

Uuringus US301 manustati 482 aktiivse reumatoidartriidiga isikule juhuvaliku alusel kas leflunomiidi 20 mg/päevas (n=182), metotreksaati suurenevas annuses 7,5 mg/nädalas kuni 15 mg/nädalas (n=182) või platseebot (n=118). Kõik patsiendid said lisaks 1 mg folaati kaks korda päevas. Ravi kestus oli 12 kuud.

Kõigis 3 platseebokontrolliga uuringus oli leflunomiid, manustatuna vähemalt 10 mg/päevas (10...25 mg uuringus YU203, 20 mg uuringutes MN301 ja US301), reumatoidartriidi nähtude ja

sümptomite vähendamisel platseebost statistiliselt oluliselt efektiivsem. ACR (American College of Rheumatology) poolt läbi viidud uuringus YU203 saavutati platseeborühmas ravivastus 27,7% ning leflunomiidi rühmas annusega 5 mg/päevas 31,9%, 10 mg/päevas 50,5% ja 25 mg/päevas 54,5%. III faasi uuringutes olid ACR ravivastuse näitajad ravirühmas, mille patsientidele manustati leflunomiidi 20 mg/päevas, 54,6% ja platseeborühmas 28,6% (uuring MN301), ning uuringus US301 vastavalt 49,4% ja 26,3%. 12-kuulise aktiivse ravi järgselt oli ACR ravivastuse näitaja leflunomiidiga ravitud patsientidel 52,3% (uuringud MN301/303), 50,5% (uuring MN302) ja 49,4% (uuring US301), võrreldes 53,8% sulfasalasiiniga ravitud patsientidel (uuring MN301/303) ning 64,8% (uuring MN302) ja 43,9% (uuring US301) metotreksaadiga ravitud patsientidel. Uuringus MN302 osutus leflunomiid oluliselt vähem efektiivseks kui metotreksaat. Siiski ei täheldatud uuringus US301 leflunomiidi ja metotreksaadi vahel esmastes efektiivsusnäitajates olulisi erinevusi. Leflunomiidi ja sulfasalasiini vahel ei täheldatud erinevust (uuring MN301). Leflunomiidi ravitoime ilmnes 1 kuu jooksul, stabiliseerus 3...6 kuu jooksul ja kestis kogu raviperioodi.

Randomiseeritud topeltblindmeetodil teostatud paralleelgruppidega samaväärsuse uuringus võrreldi kahe erineva leflunomiidi säilitusannuse, 10 mg ja 20 mg, suhtelist efektiivsust. Tulemuste põhjal võib järeldada, et säilitusannusega 20 mg päevas saavutati parem efektiivsus; teisalt, ohutustulemused olid paremad säilitusannusega 10 mg päevas.

Lapsed

Leflunomiidi uuriti ühes paljukeskuselises randomiseeritud topeltblindmeetodil teostatud aktiivse kontrollrühmaga uuringus, milles osales 94 (47 ravihaara kohta) poliartikulaarse kuluga juveniilse reumatoidartriidiga patsienti. 3...17 aasta vanustel patsientidel oli aktiivne poliartikulaarse kuluga JRA, sõltumata selle algustüübist; patsiente ei olnud varem ravitud metotreksaadi või leflunomiidiga. Selles uuringus põhinesid leflunomiidi küllastus- ja säilitusannus kolmel kaalukategoorial: <20 kg, 20...40 kg ja >40 kg. Pärast 16-nädalast ravi oli JRA paranemisena defineeritud ravivastus (Definition of Improvement, DOI) statistiliselt olulisel määral metotreksaadi kasuks (DOI.30% (p=0,02)). Ravile allunud isikutel püsis ravivastus 48 nädalat (vt lõik 4.2).

Leflunomiidi ja metotreksaadi põhjustatud kõrvaltoimete esinemine näib olevat sarnane, kuid madalama kehakaaluga isikutel kasutatud annustamise tulemusel jäi ravimkoormus suhteliselt madalaks (vt lõik 5.2). Nende andmete põhjal ei saa anda soovitusi efektiivse ja ohutu annuse kohta.

Turustamisjärgsed uuringud

Randomiseeritud uuringus hinnati kliinilist ravivastust DMARD-ravi varem mittesaanud varase RA-ga patsientidel (n=121), kellele kahes paralleelrühmas manustati kas 20 mg või 100 mg leflunomiidi algse kolmepäevase topeltblindmeetodi perioodi vältel. Algele perioodile järgnes kolmekuuline avatud, säilitusravi periood, mille käigus mõlemas rühmas manustati 20 mg leflunomiidi päevas. Uuringupopulatsioonis ei täheldatud küllastusannuse manustamisest tulenevat täiendavat üldist kasu. Mõlema ravirühma ohutusandmed olid vastavuses leflunomiidi ohutusprofiiliga, kuid patsientidel, kellele manustati leflunomiidi 100 mg küllastusannus, oli suundumus seedetrakti kõrvaltoimete ja maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissageduse suurenemisele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Leflunomiid muundub esmase metabolismi käigus sooleseinas ja maksas kiiresti aktiivseks metaboliidiks A771726 (molekulringi avanemine). Uuringus radioaktiivse ¹⁴C-leflunomiidiga kolmel tervel vabatahtlikul ei leitud leflunomiidi muutumatul kujul plasmas, uriinis ega väljaheites. Teistes uuringutes on väga harva plasmast leitud muutumatut leflunomiidi, sedagi vaid kontsentratsioonid suurusjärguga ng/ml. Ainuke plasmast leitav radioaktiivne metaboliit oli A771726. See metaboliit on aluseks praktiliselt kogu leflunomiidi toimele *in vivo*.

Imendumine

¹⁴C-uuringu ekskretsiooni andmed näitasid, et vähemalt 82%...95% annusest imendub. A771726 maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on väga erinev: see võib ilmuda 1...24 tunni jooksul pärast ühekordse annuse manustamist. Leflunomiidi võib võtta koos toiduga, kuna imendumise määr on sama nii täis kui tühja kõhu korral. A771726 väga pika poolväärtusaja (umbes 2 nädalat) tõttu kasutati kliinilistes uuringutes metaboliidi stabiilse plasmakontsentratsiooni kiireks saavutamiseks 100 mg küllastusannuseid 3 päeva jooksul. Ilma küllastusannusteta võib püsivate plasmaväärtuste saavutamine aega võtta kuni 2 kuud. Korduvannuste manustamisel uuringutes reumatoidartriidi patsientidele olid 5...25 mg annusvahemikus A771726 farmakokineetilised parameetrid lineaarsed. Nendes uuringutes oli ravimi kliiniline toime tihedalt seotud A771726 plasmakontsentratsiooni ja leflunomiidi päevase annusega. Leflunomiidi 20 mg päevase annuse juures on A771726 keskmine plasmakontsentratsioon püsitasakaalu tingimustes ligikaudu 35 µg/ml. Püsitasakaalu tingimustes on plasmakontsentratsioon ligikaudu 33...35 korda kõrgem kui üksikannuse manustamise järgselt.

Jaotumine

Inimese vereplasmas seondub A771726 ulatuslikult valguga (albumiiniga). A771726 seondumata fraktsioon moodustab ligikaudu 0,62%. Terapeutilises kontsentratsioonivahemikus on A771726 seondumine valguga lineaarne. Reumatoidartriidi või kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel on A771726 seondumine valkudega vereplasmas veidi piiratum ja varieeruvam. A771726 ulatuslik seondumine valguga võib põhjustada teiste kõrge valguseonduvusega ravimite väljatõrjumist. Valguga seondumise koostoime uuringutes *in vitro* nimetatud koostoimet varfariiniga selle kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides siiski ei leitud. Sarnased uuringud näitasid, et ibuprofeen ja diklofenak A771726 välja ei tõrjunud, ent tolbutamiidiga koosmanustamisel muutus A771726 vaba fraktsioon 2...3-kordseks. A771726 tõrjus sidumiskohtadelt ibuprofeeni, diklofenaki ja tolbutamiidi, kuid nende ravimite seondumata fraktsioonid suurenesid ainult 10%...50%. Ei ole teada, et see toime omaks kliinilist tähtsust. Seoses ulatusliku valkudega seondumisega on A771726 näiline jaotusruumala väike (umbes 11 liitrit). Ravim ei kogune eelistatult erütrotsüütidesse.

Biotransformatsioon

Leflunomiid muutub ainevahetuse käigus üheks peamiseks (A771726) ning paljudeks vähemtähtsateks metaboliitideks, sh TFMA (4-trifluorometüülaniilin). Leflunomiidi metaboolset biotransformatsiooni A771726-ks ning A771726 edasist metaboliseerumist ei kontrolli üks ensüüm, selle toimumist on täheldatud mikrosomaalsetes ja tsütoosoolsetes tsellulaarsetes fraktsioonides. Koostoime uuringud tsimetidiini (mittespetsiifiline tsütokroom P450 inhibiitor) ja rifampitsiiniga (mittespetsiifiline tsütokroom P450 indutseerija) näitavad, et *in vivo* on CYP ensüümid leflunomiidi metabolismiga seotud ainult vähesel määral.

Eritumine

A771726 eliminatsioon on aeglane, mida iseloomustab ka täheldatav kliirens ligikaudu 31 ml/t. Eliminatsiooni poolväärtusaeg patsientidel on ligikaudu 2 nädalat. Leflunomiidi radioaktiivse annuse manustamise järgselt leiti radioaktiivsust võrdselt väljaheites, arvatavasti sapiga eritumise tõttu, ning uriinis. A771726 leidus uriinis ja väljaheites veel 36 päeva pärast ravimi ühekordset manustamist. Põhilised uriinis leitud metaboliidid olid leflunomiidi glükuroniidid (peamiselt 0...24 tunni analüüsides) ja A771726 oksaniliinhappe derivaat. Peamine väljaheites leitud komponent oli A771726.

On kindlaks tehtud, et aktiivsöe pulbri suspensiooni või kolestüramiini suukaudne manustamine inimesele viib A771726 eliminatsioonitaseme kiirele ja olulisele tõusule ning plasmakontsentratsiooni alanemisele (vt lõik 4.9). Arvatavasti saavutatakse see gastrointestinaalse dialüüsi ja/või enterohepaatilise ringe katkestamisega.

Neerukahjustus

Leflunomiidi on manustatud 100 mg ühekordse suukaudse annusena 3 hemodialüüsi ja 3 pideva peritoneaalse dialüüsiga (CAPD) patsientidele. Selgus, et A77126 farmakokineetika CAPD patsientidel on sarnane tervete vabatahtlike omaga. Hemodialüüsi korral oli A77126 eliminatsioon kiirem, kuid see polnud tingitud ravimi eemaldamisest dialüüsiga.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide ravi kohta puuduvad andmed. Aktiivne metaboliit A77126 seotakse suures osas valguga, metaboliseerub maksas ja elimineerub sapiga eritudes. Maksafunktsiooni häire võib neid protsesse mõjutada.

Lapsed

A77126 farmakokineetikat pärast leflunomiidi suukaudset manustamist uuriti 73 pediatrilisel patsiendil vanuses 3...17 aastat, kellel oli polüartikulaarse kuluga juveniilne reumatoidartriit (JRA). Nende uuringuandmete põhjal teostatud populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et pediatrilistel patsientidel kehakaaluga ≤ 40 kg on A77126 süsteemne ravimkoormus (C_{ss} põhjal mõõdetuna) madalam kui täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel (vt lõik 4.2).

Eakad

Farmakokineetilised andmed vanemaealiste kohta (>65 a.) on piiratud, kuid on kooskõlas nooremate täiskasvanute vastavate näitajatega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suukaudselt ja intraperitoneaalselt manustatud leflunomiidi toimet on uuritud ägeda mürgistuse uuringutes hiirtel ja rottidel. Leflunomiidi korduval suukaudsel manustamisel hiirtele kuni 3 kuu, rottidele ja koertele kuni 6 kuu ning ahvidele kuni 1 kuu jooksul ilmses, et peamisteks toksilisele sihtorganiteks olid luuüdi, veri, seedetrakt, nahk, põrn, harknääre ja lümfisõlmed. Peamisteks toimeteks olid aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia ja panmüelopaatia, väljendades aine põhilist toimemehhanismi (DNA sünteesi inhibeerimine). Rottidel ja koertel leiti Heinzi kehakesi ja/või Howell-Jolly kehakesi. Teised toimed südamele, maksale, sarvkestale ja hingamisteedele olid seletatavad immuunsupressioonist tingitud infektsioonidega. Toksilisus avaldus loomadel annuste puhul, mis olid ekvivalentsed inimestel kasutatavate terapeutiliste annustega.

Leflunomiid ei olnud mutageenne. Vähemolulisem metaboliit TFMA (4-trifluorometüülaniin) põhjustas siiski *in vitro* klastogeensust ja punktmutatsioone, ent selle toime avaldumise kohta *in vivo* ei ole piisavalt teavet.

Kartsinogeensuse uuringutes rottidel ei omanud leflunomiid kartsinogeenset toimet. Kartsinogeensuse uuringus hiirtega suurenes kõrgeimat annust saanud isaste hiirte grupis maliigse lümfoomi esinemissagedus, arvatavasti leflunomiidi immunosupressiivse toime tõttu. Emaste hiirte grupis täheldati annusest sõltuvat bronhiolo-alveolaarse adenoomi ja kopsukartsinoomi esinemissageduse tõusu. Hiirtel tehtud uuringu tulemuste tähtsus leflunomiidi kliinilise kasutamise seisukohalt ei ole selge.

Loomudelites uurituna puudusid leflunomiidil antigeensed omadused.

Leflunomiid osutus inimestel kasutatavas terapeutilises annusevahemikus rottidele ja küülikutele embriotoksiliseks ja teratogeenseks ning korduvannustamise toksilisuse uuringutes ilmsid kõrvaltoimed meessuguelunditele. Viljakus ei vähenenud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Povidoon
Krospovidoon tüüp A
Eelželatineeritud (maisi)tärklis
Talk
Ränidioksiid, kolloidne veevaba
Laktoos, veevaba
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Titaandioksiid (E171)
Polüdekstroos (E1200)
Hüpromelloos (E464)
Trietüülsitraat (E1505)
Makrogool 8000

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

HDPE konteinerid: 2 aastat.
Blistrid: 2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

HDPE konteinerid: Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Blistrids: Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE tabletikonteiner polüpropüleenist keeratava korgiga. Pakendi suurused 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

OPA/alumiinium/PVC – alumiinium blisterid. Pakendi suurused 28, 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. märts 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Leflunomide Teva, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg leflunomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine: iga tablett sisaldab 194,5 mg laktoosmonohüdraati ja 6,25 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Tumebeežid kolmnurgakujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on sissepressitud kiri „20“ ja teisel küljel „L“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Leflunomiid on näidustatud täiskasvanud patsientidel aktiivse reumatoidartriidi raviks haigust moduleeriva ravimina (HMR).

Hiljutine või samaaegne ravi hepatotoksiliste või hematotoksiliste HMR-idega (nt metotreksaat) võib suurendada tõsiste kõrvaltoimete riski, mistõttu ravi alustamist leflunomiidiga tuleb hoolikalt kaaluda, arvestades kasu/riski aspekte.

Ka üleminek leflunomiidilt mõnele teisele HMR-ile ilma puhastusperioodi reegleid järgimata (vt lõik 4.4) võib suurendada kõrvaltoimete riski isegi pikka aega pärast ravimivahetust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima reumatoidartriidi ravis kogenud spetsialist.

Alaniinaminotransferaasi (ALAT) või seerumi glutamopüruvaattransferaasi (SGPT) ja hemogrammi, sh leukogrammi ja trombotsüütide arvu tuleb kontrollida samal ajal ja sama sagedusega:

- enne leflunomiidiga ravi alustamist,
- iga kahe nädala järel esimese kuue ravikuu jooksul ja
- edasi iga 8 nädala järel (vt lõik 4.4).

Annustamine

- Reumatoidartriit: ravi leflunomiidiga alustatakse tavaliselt küllastusannusega 100 mg üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul. Küllastusannuse ärajätmine võib vähendada kõrvaltoimete tekkeriski (vt lõik 5.1).
Leflunomiidi soovitatav säilitusannus on 10...20 mg üks kord ööpäevas, sõltuvalt haiguse raskusastmest (aktiivsusest).

Ravitoime algab tavaliselt 4...6 nädala pärast ja võib veelgi paraneda 4...6 kuud.

Kerge neerupuudulikkusega patsientidel ei ole soovitatav annust kohandada.

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Leflunomide Teva ei ole soovitatav alla 18-aastaste patsientide raviks, sest efektiivsust ja ohutust juveniilse reumatoidartriidi (JRA) korral ei ole kindlaks tehtud (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Leflunomide Teva tabletid tuleb alla neelata tervelt koos piisava koguse vedelikuga. Ravimi võtmine koos toiduga ei mõjuta leflunomiidi imendumist.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine (eriti eelnenud Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs, multiformne erüteem) või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainetes suhtes.
- Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid.
- Raske immuunpuudulikkusega, nt AIDS-i põdevad patsiendid.
- Patsiendid, kellel on oluliselt kahjustatud luuüdi funktsioon või märkimisväärne aneemia, leukopeenia, neutropeenia või trombotsütopeenia, mis ei ole põhjustatud reumatoidartriidist.
- Tõsiste infektsioonidega patsiendid (vt lõik 4.4).
- Mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsiendid, sest selle patsiendirühmaga puudub piisav kliiniline kogemus.
- Raske hüpoproteineemiaga patsiendid, nt nefrootilise sündroomi korral.
- Rasedad või fertiilses eas naised, kes ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid leflunomiidravi ajal ning selle järel niikaua, kuni aktiivse metaboliidi sisaldus vereplasmas on üle 0,02 mg/l (vt ka lõik 4.6). Enne ravi alustamist leflunomiidiga tuleb rasedus välistada.
- Imetavad naised (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Samaaegne ravi hepatotoksilise või hematotoksilise HMR-iga (nt metotreksaat) pole soovitatav.

Leflunomiidi aktiivse metaboliidi A771726 poolväärtusaeg on tavaliselt 1...4 nädalat. Tõsised kõrvaltoimed (nt hepatotoksilisus, hematotoksilisus või allergilised reaktsioonid, vt allpool) võivad ilmnedagi isegi siis, kui ravi leflunomiidiga on lõpetatud. Seetõttu, kui nimetatud toksilisus ilmneb või mõnel muul põhjusel on vajalik A771726 kiire eemaldamine organismist, tuleb teostada puhastusprotseduur. Sõltuvalt kliinilisest vajadusest võib protseduuri korrata.

Puhastusprotseduuri ja teiste soovitatavate protseduuride kohta enne planeeritud või planeerimata rasedust vt lõik 4.6.

Maksa reaktsioonid

Leflunomiidravi ajal on teatatud üksikutest tõsise maksakahjustuse juhtudest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Enamus juhtudest tekkis esimese 6 ravikuu jooksul. Sageli oli tegu samaaegse raviga teiste hepatotoksiliste ravimitega. Soovitusi patsiendi jälgimiseks tuleb rangelt järgida.

ALAT (SGPT) väärtusi tuleb kontrollida enne ravi alustamist leflunomiidiga ning esimese 6 ravikuu jooksul sama sagedusega kui hemogrammigi (iga 2 nädala järel) ja edaspidi iga 8 nädala järel.

Kui ALAT (SGPT) väärtus ületab 2...3 korda normi ülemise piiri, võib kaaluda annuse vähendamist 20 mg-lt 10 mg-le ning analüüse tuleb nädalase intervalliga korrata. Ravi leflunomiidiga tuleb katkestada ning alustada puhastusprotseduuri juhul, kui ALAT (SGPT) aktiivsuse väärtused on püsivalt enam kui 2 korda üle normi ülemise piiri või kui ALAT aktiivsuse väärtused on enam kui 3 korda üle normi ülemise piiri. Leflunomiidravi lõppedes on soovitatav maksaensüümide kontrollimist jätkata kuni nende väärtuste normaliseerumiseni.

Võimaliku lisanduva hepatotoksilise toime tõttu soovitatakse vältida alkoholi tarbimist ravi ajal leflunomiidiga.

Kuna leflunomiidi aktiivne metaboliit A771726 seondub ulatuslikult valkudega ning elimineerub metaboliseerudes maksas ja erituses sapiga, võib A771726 plasmakontsentratsioon olla hüpoproteineemilistel patsientidel suurenenud. Leflunomide Teva on vastunäidustatud raske hüpoproteineemiaga või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Hematoloogilised reaktsioonid

Koos ALAT väärtustega tuleb kontrollida ka hemogrammi, sealhulgas leukogrammi ja trombotsüüte enne leflunomiidiga ravi alustamist, samuti iga 2 nädala järel esimesel 6 ravikuul ning seejärel iga 8 nädala järel.

Aneemia, leukopeenia ja/või trombotsütopeeniaga patsientidel, samuti luuüdi funktsiooni kahjustuse või luuüdi supressiooni riskiga patsientidel on hematoloogiliste häirete risk suurenenud. Selliste toimete ilmnemisel tuleb kaaluda puhastusprotseduuri (vt allpool) läbiviimist A771726 plasmakontsentratsiooni langetamiseks.

Raskete hematoloogiliste reaktsioonide, kaasaarvatud pantsütopeenia korral tuleb ravi Leflunomide Teva'ga ja igasugune samaaegne müelosupressiivne ravi katkestada ning alustada leflunomiidi puhastusprotseduuri.

Kombinatsioonid teiste ravimitega

Leflunomiidi kasutamist koos reumaatiliste haiguste raviks kasutatavate malaariavastaste ravimitega (nt klorokviin ja hüdroksüklorokviin), lihasesse või suu kaudu manustatavate kullapreparaatidega, D penitsillamiiniga, asatropriiniga ning teiste immunosupressantidega, sh kasvaja nekroosifaktor alfa inhibiitorid, ei ole randomiseeritud uuringutes adekvaatselt siiani uuritud (va metotreksaat, vt lõik 4.5). Kombineeritud ravi ning eriti pikaajalise raviga seotud riski suurus on teadmata. Leflunomiidi kombinatsioon mõne teise HMR-iga (nt metotreksaat) pole soovitatav, kuna see võib põhjustada lisa- või isegi sünergistlikku toksilisust (nt hepato- või hematotoksilisust).

Ettevaatus on soovitatav, kui leflunomiidi manustatakse samaaegselt muude ravimitega (välja arvatud MSPVA-d), nagu fenütoiin, varfariin, fenprokumoon ja tolbutamiid, mis metaboliseeruvad CYP2C9 abil.

Ravimi vahetus

Kuna leflunomiid püsib organismis pikka aega, võib üleminek leflunomiidilt mõnele teisele HMR-ile (nt metotreksaat) ilma puhastusprotseduurita (vt allpool) suurendada täiendava riski tõenäosust ka pikka aega pärast vahetamist (st kineetiline koostoime, organtoksilisus).

Samamoodi võib hiljutine ravi hepatotoksiliste või hematotoksiliste preparaatidega (nt metotreksaat) põhjustada enam kõrvaltoimeid, seetõttu tuleb ravi alustamist leflunomiidiga nimetatud kasu/riski aspektist hoolikalt kaaluda ja pärast ravimi vahetust patsiendi seisundit esialgu sagedamini jälgida.

Nahareaktsioonid

Haavandilise stomatiidi korral tuleb leflunomiidravi katkestada.

Väga harva on leflunomiidiga ravitud patsientidel teatatud Stevens-Johnsoni sündroomist või toksilisest epidermolüüsist. Selliste naha ja/või limaskestareaktsioonide ilmnemisel, mis annavad alust kahtlustada nimetatud raskeid reaktsioone, tuleb otsekohe katkestada Leflunomide Teva ja muu võimalik kaasnev ravi ning alustada leflunomiidi puhastusprotseduuriga. Sellistel juhtudel on vajalik täielik puhastusprotseduur. Leflunomiidravi kordamine on neil juhtudel vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Leflunomiidi kasutamise järgselt on täheldatud mädavillilist psoriaasi ja psoriaasi süvenemist. Arvestades patsiendi haigust ja eelnevat kulgu võiks kaaluda ravi katkestamist.

Infektsioonid

Teadaolevalt võivad immuunsupressiivsete omadustega ravimid – nt leflunomiid – põhjustada patsientide suuremat vastuvõtlikkust infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide suhtes. Infektsioonid võivad oma kulult olla raskemad, nõudes seetõttu varajast ja hoolikat ravi. Raskete kontrollimatute infektsioonide tekkimisel võib olla vajalik peatada leflunomiidi manustamine ja alustada puhastusprotseduuri nagu allpool kirjeldatud.

Harvadel juhtudel on patsientidel, kes saavad leflunomiid-ravi koos teiste immunosupressantidega, teatatud progresseeruvast multifokaalsest leukoentsefalopaatiast (PML).

Peab arvestama tuberkuloosiohuga. Tuberkuloosi muude ohuteguritega patsientidel peab kaaluma tuberkuliiniproovi tegemist.

Respiratoorsed reaktsioonid

Leflunomiidiga ravi ajal on teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest (vt lõik 4.8). Varasema interstitsiaalse kopsuhaigusega patsientidel on selle tekkerisk suurenenud. Interstitsiaalne kopsuhaigus on potentsiaalselt surmaga lõppev haigus, mis võib ravi ajal ägedal kujul esineda.

Pulmonaarsed sümptomid, nagu köha ja düspnoe, võivad olla ravi lõpetamise ning vajadusel edasiste uuringute põhjuseks.

Perifeerne neuropaatia

Leflunomide Teva'ga ravitavatel patsientidel on teatatud perifeerse neuropaatia juhtudest. Enamik patsientidest paranes pärast ravi katkestamist Leflunomide Teva'ga. Lõpptulemused varieerusid siiski suuresti: st mõnedel patsientidel neuropaatia taandus ja mõnedel patsientidel sümptomid püsisid. Perifeerse neuropaatia tekkeriski suurendavad vanus üle 60 aasta, kaasuv ravi neurotoksiliste ravimitega ja diabeet. Kui Leflunomide Teva'ga ravitaval patsiendil tekib perifeerne neuropaatia, tuleb kaaluda ravi katkestamist Leflunomide Teva'ga ja ravimi puhastusprotseduuri tegemist (vt lõik 4.4).

Vererõhk

Enne ravi alustamist leflunomiidiga ning hiljem regulaarselt ravi ajal tuleb kontrollida vererõhku.

Lapse eostamine (soovitused meestele)

Meespatsiendid peavad olema teadlikud võimalikust isalt lähtuvast lootetoksilisusest. Ravi ajal leflunomiidiga peab olema tagatud usaldusväärne rasestumisvastane kaitse.

Isalt lähtuva lootetoksilisuse riski kohta andmed puuduvad. Samas ei ole selle spetsiifilise riski hindamiseks ka loomkatseid ei ole läbi viidud. Võimaliku riski minimeerimiseks peaksid meespatsiendid, kes soovivad last eostada, katkestama ravi leflunomiidiga ning võtma 8 g

kolestüramiini 3 korda ööpäevas 11 päeva jooksul või 50 g aktiivsöepulbrit 4 korda ööpäevas 11 päeva jooksul.

Kummalgi juhul määratakse seejärel esimest korda A771726 kontsentratsioon plasmas. Seejärel, vähemalt 14 päeva möödudes, määratakse A771726 kontsentratsioon plasmas uuesti. Kui mõlemal korral on metaboliidi plasmakontsentratsioon alla 0,02 mg/l ning oodatakse veel vähemalt 3 kuud, on lootetoksilisuse risk väga madal.

Puhastusprotseduur

8 g kolestüramiini manustatakse 3 korda ööpäevas. Alternatiivselt manustatakse 50 g aktiivsöe pulbrit 4 korda ööpäevas. Täielikuks puhastumiseks kulub tavaliselt 11 päeva. Protseduuri kestust võib muuta sõltuvalt kliinilistest või laboratoorsetest parameetritest.

Laktoos

Leflunomide Teva sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Hiljutine või samaaegne hepatotoksiliste või hematotoksiliste ravimite manustamine, samuti selliste ravimite manustamine pärast ravi leflunomiidiga ilma järgneva puhastusperioodita, võib suurendada kõrvaltoimete teket (vt ka juhendit kombinatsioonide kohta teiste ravimitega, lõik 4.4). Seetõttu on vahetult pärast preparaadi vahetust soovitatav hoolikas maksaensüümide ja verenäitajate kontrollimine.

Väikeses uuringus (n=30), mille käigus manustati leflunomiidi (10...20 mg päevas) koos metotreksaadiga (10...25 mg nädalas), leiti viiel patsiendil 30-st 2...3-kordne maksaensüümide aktiivsuse tõus. Ensüümide aktiivsus normaliseerus kõigil juhtudel: kahel juhul ravi jätkudes mõlema ravimiga ning kolmel juhul leflunomiidi manustamise katkestamise järgselt. Enam kui 3-kordset tõusu täheldati veel 5 patsiendil. Ka need muutused normaliseerusid, 2 patsiendil ravi jätkamisel mõlema ravimiga ja 3 patsiendil pärast leflunomiidravi katkestamist.

Reumatoidartriidi patsientidel ei täheldatud leflunomiidi (10...20 mg päevas) ja metotreksaadi (10...25 mg nädalas) vahelist farmakokineetilist koostoimet.

Leflunomiidiga ravitavatele patsientidele ei ole soovitatav samaaegselt manustada kolestüramiini või aktiivsöepulbrit, kuna see põhjustab A771726 (leflunomiidi aktiivne metaboliit; vt ka lõik 5) plasmakontsentratsiooni kiiret ja olulist langust. Selle mehhanismiks arvatakse olevat enterohepaatilise ringe katkemine ja/või A771726 gastrointestinaalne dialüüs.

Juhul kui patsient juba kasutab mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVA) ja/või kortikosteroide, võib ta seda jätkata ka leflunomiidiga ravi alustamise järgselt.

Leflunomiidi ja selle metaboliitide ainevahetusega seotud ensüümid ei ole täpselt teada. *In vivo* läbiviidud koostoime uuring tsimetidiiniga (mittespetsiifiline tsütokroom P450 inhibiitor) on näidanud olulise koostoime puudumist. Leflunomiidi ühekordse annuse samaaegsel manustamisel rifampitsiini (mittespetsiifiline tsütokroom P450 indutseerija) korduvaid annuseid saavatele isikutele suurenesid A771726 plasmaväärtused ligikaudu 40%, samal ajal kui AUC ei muutunud oluliselt. Nimetatud toime mehhanism on ebaselge.

In vitro uuringud näitavad, et A771726 inhibeerib tsütokroom P450C9 (CYP2C9) aktiivsust. Kliinilistes uuringutes ei ole leflunomiidi ja CYP2C9 poolt metaboliseeritavate MSPVA-de

koosmanustamisel ohutuse probleeme täheldatud. Ettevaatus on soovitatav leflunomiidi manustamisel koos teiste (välja arvatud MSPVA-d) preparaatidega, mis metaboliseeruvad CYP2C9 abil, nt fenütoiin, varfariin, fenprokumoon ja tolbutamiid.

Uuringus, mille käigus manustati leflunomiidi tervetele naissoost vabatahtlikele üheaegselt kolmefaasilise suukaudse kontratseptiiviga, mis sisaldas 30 µg etinüülöstradioli, ei leitud kontratseptiivide toime vähenemist ning A771726 farmakokineetika püsis eeldatud vahemikus.

Vaktsineerimised

Puuduvad kliinilised andmed vaktsineerimiste efektiivsuse ja ohutuse kohta ravi ajal leflunomiidiga. Vaktsineerimine nõrgestatud elusvaktsiinidega ei ole siiski soovitatav. Pärast Leflunomide Teva manustamise lõpetamist tuleb nõrgestatud elusvaktsiini manustamist kaaludes meeles pidada leflunomiidi pikka poolväärtusaega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse ajal kasutatuna võib leflunomiidi aktiivne metaboliit A771726 põhjustada tõsiseid väärenguid. Raseduse ajal on Leflunomide Teva vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni 2 aastat pärast ravi lõpetamist (vt "ooteperiood" allpool) või kuni 11 päeva pärast ravi lõppu (vt lühendatud "puhastusperiood" allpool) kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Patsienti tuleb informeerida, et menstruatsiooni hilinemisel või muude rasedusele viitavate sümptomite korral tuleb sellest viivitamatult oma arsti teavitada võimaliku raseduse tuvastamiseks. Raseduse korral peavad arst ja patsient rasedust ohustavaid riske arutama. On võimalik, et aktiivse metaboliidi taseme kiirel vähendamisel veres koheselt pärast menstruatsiooni hilinemist, kasutades allpool kirjeldatud ravimi elimineerimise protseduuri, saab leflunomiidist tekkivat riski lootele vähendada.

Väikesemahulises prospektiivses uuringus osalenud naistel (n=64), kes rasestusid tahtmatult, jätkates ravi leflunomiidiga kuni kolm nädalat pärast rasestumist, millele järgnes ravimi elimineerimisprotseduur, ei täheldatud märkimisväärseid erinevusi (p=0,13) suurte struktuursete väärengute üldises esinemissageduses (5,4%), võrreldes võrdlusrühmadega (4,2% sarnase haigusega rühmas (n=108) ja 4,2% tervetel rasedatel (n=78)).

Naistele, kes on leflunomiidi ravil ning soovivad rasestuda, soovitatakse ühte järgmistest protseduuridest, et kindlustada, et loode ei oleks eksponeeritud A771726 toksilistele kontsentratsioonidele (eesmärgiks on plasmakontsentratsioon alla 0,02 mg/l):

Ooteperiood

A771726 kontsentratsioon plasmas püsib pikaajaliselt kõrgemana kui 0,02 mg/l. Kontsentratsioon langeb alla 0,02 mg/l eeldatavasti ligikaudu 2 aastat pärast ravi lõpetamist leflunomiidiga.

Pärast 2 aastat kestnud ooteperioodi mõõdetakse esimest korda A771726 kontsentratsiooni plasmas. Seejärel määratakse A771726 plasmakontsentratsioon uuesti vähemalt 14 päeva möödudes. Kui mõlemal korral on metaboliidi plasmakontsentratsioonid alla 0,02 mg/l, siis teratogeensuse risk eeldatavasti puudub.

Lisainformatsiooni saamiseks kontsentratsiooni määramise kohta pöörduge müügiloa hoidja või selle kohaliku esindaja poole (vt lõik 7).

Puhastusprotseduur

Pärast ravi lõpetamist leflunomiidiga:

- manustatakse 8 g kolestüramiini 3 korda ööpäevas 11 päeva jooksul,
- alternatiivselt manustatakse 50 g aktiivsöepulbrit 4 korda ööpäevas 11 päeva jooksul.

Enne eostamist on kummagi puhastusprotseduuri järgselt siiski nõutav kontsentratsiooni langus plasmas allapoole 0,02 mg/l, tuvastatuna kahes laboratoorses analüüsis vähemalt 14-päevase intervalliga ning pooleteisekuune ooteperiood pärast nõutava kontsentratsiooni esmakordset tuvastamist.

Fertiilses eas naised tuleb teavitada, et pärast ravi katkestamist ja enne rasestumist on nõutav 2-aastane ooteperiood. Juhul, kui kuni 2-aastane ooteperiood usaldusväärseid kontratseptiive kasutades tundub ebapraktiline, võib olla soovitatav profülaktiline puhastusprotseduur.

Nii kolestüramiini kui ka aktiivsöepulber võivad mõjutada östrogeenide ja gestageenide imendumist sedavõrd, et suukaudsed rasestumisvastased ravimid ei taga usaldusväärset kontratseptsiooni puhastusperioodi jooksul, mil kasutatakse kolestüramiini või aktiivsöepulbrit. Soovitatav on kasutada alternatiivseid kontratseptsioonimeetodeid.

Imetamine

Loomkatsed on näidanud, et leflunomiid ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Seetõttu ei tohi imetavad naised leflunomiidi kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Selliste kõrvaltoimete, nagu peeringluse esinemisel võivad patsiendi kontsentreerumisvõime ja reaktsioonikiirus olla kahjustatud. Sellistel juhtudel tuleb patsiendil loobuda autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud leflunomiidi kõrvaltoimed on: kerge vererõhu tõus, leukopeenia, paresteesia, peavalu, peeringlus, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, suu limaskesta kahjustused (nt aftoosne stomatiit, suuhaavandid), kõhuvalu, juuste suurenenud väljalangemine, ekseem, lööve (sealhulgas makulopapuloosne lööve), kihelus, kuiv nahk, tenosünooviit, CPK tõus, anoreksia, kehakaalu langus (tavaliselt mitteoluline), asteenia, kerged allergilised reaktsioonid ja maksanäitajate tõus (transaminaasid (eriti ALAT), harvem gamma-GT, alkaalne fosfataas, bilirubiin)).

Kõrvaltoimete oodatava esinemissageduse klassifikatsioon:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Harv: rasked infektsioonid, sh sepsis, mis võib lõppeda surmaga

Sarnaselt teiste immunosupressiivsete ravimitega võib leflunomiid suurendada vastuvõtlikkust infektsioonidele, kaasa arvatud oportunistlikud infektsioonid (vt ka lõik 4.4). Seega võib infektsioonide üldine esinemissagedus suurened (eriti riniit, bronhiit ja pneumoonia).

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Mõnede immunosupressantide kasutamisel suureneb malignisatsiooni, eriti lümfoproliferatiivsete häirete risk.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: leukopeenia (leukotsüüdid $> 2 \times 10^9/l$)
Aeg-ajalt: aneemia, kerge trombotsütopeenia (trombotsüüdid $< 100 \times 10^9/l$)
Harv: pantsütopeenia (võimalik antiproliferatiivne tekkemehhanism), leukopeenia (leukotsüüdid $< 2 \times 10^9/l$), eosinofiilia
Väga harv: agranulotsütoos

Müelotoksiliste ravimite hiljutine, samaaegne või järgnev kasutamine võib olla seotud hematoloogiliste kõrvaltoimete riski suurenemisega.

Immuunsüsteemi häired

Sage: kerged allergilised reaktsioonid
Väga harv: rasked anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid, vaskuliit, sh nahaveresoonte nekrotiseeriv vaskuliit

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: CPK tõus
Aeg-ajalt: hüpokaleemia, hüperlipideemia, hüpofosfateemia
Harv: LDH tõus
Teadmata: hüpourikeemia

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: ärevus

Närvisüsteemi häired

Sage: paresteesia, peavalu, pearinglus, perifeerne neuropaatia

Südame häired

Sage: vererõhu kerge tõus
Harv: vererõhu tugev tõus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: interstitsiaalne kopsuhaigus (kaasa arvatud interstitsiaalne pneumoniit), mis võib lõppeda surmaga

Seedetrakti häired

Sage: kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, suu limaskestast kahjustus (nt aftoosne stomatiit, haavandid suus), kõhuvalu
Aeg-ajalt: maitsetundlikkuse häired
Väga harv: pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

Sage: maksanäitajate tõus (transaminaasid, eriti ALAT, vähem sageli gamma-GT, alkaalne fosfataas, bilirubiin)

Harv: hepatiit, ikterus/kolestaas
Väga harv: raske maksakahjustus, nt maksapuudulikkus ja äge maksanekroos, mis võib lõppeda surmaga

Naha ja nahaaluskoe kahjutused

Sage: juuste suurenenud väljalangemine, ekseem, lööve (sh makulopapulaarne lööve), kihelus, kuiv nahk
Aeg-ajalt: urtikaaria
Väga harv: toksiline epidermolüüs, Stevens-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
Teadmata: naha eritematoosluupus, mädavilliline psoriaas või psoriaasi süvenemine

Lihaskoe ja sidekoe häired

Sage: tenosünooviit
Aeg-ajalt: kõõluse rebend

Neerude ja kuseteede häired

Teadmata: neerupuudulikkus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Teadmata: marginaalne (pöörduv) sperma kontsentratsioon, spermarakkude arvu ja kiire progressiivse liikumisvõime langus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: isutus, kehakaalu vähenemine (tavaliselt väheoluline), astenia

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Teatatud on kroonilistest üleannustamistest patsientidel, kes võtsid leflunomiidi soovitatavast ööpäevasest annusest kuni viis korda suuremates annustes ning ägedast üleannustamisest täiskasvanutel ja lastel. Enamusel üleannustamise juhtudest ei teatatud kõrvaltoimetest. Esines järgmisi kõrvaltoimeid, mis vastasid leflunomiidi ohutusprofiilile: kõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus, maksaensüümide aktiivsuse tõus, aneemia, leukopeenia, kihelus ja lööve.

Ravi

Üleannustamise või mürgistuse korral on eliminatsiooni kiirendamiseks soovitatav manustada kolestüramiini või aktiivsütt. Kolmele tervele vabatahtlikule suukaudselt manustatud kolestüramiini annuses 8 g kolm korda päevas 24 tunni jooksul vähendas A771726 plasmakontsentratsiooni ligikaudu 40% võrra 24 tunni jooksul ning 49%...65% võrra 48 tunni jooksul.

Aktiivsöe (pulbrist valmistatud suspensioon) manustamine suukaudselt või nasogastraalsondiga (50 g iga 6 tunni järgi 24 tunni jooksul) vähendas aktiivse metaboliidi A771726 plasmakontsentratsiooni 37% 24 tunni jooksul ning 48% 48 tunni jooksul.

Kliinilisel vajadusel võib nimetatud puhastusprotseduure korrata.

Hemodialüüsi ja kroonilise ambulatoorse peritoneaaldialüüsi (CAPD) uuringud on näidanud, et leflunomiidi peamine metaboliit, A771726, ei ole dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA13.

Farmakoloogia inimestel

Leflunomiid on antiproliferatiivsete omadustega haiguse kulgu modifitseeriv reumavastane ravim.

Farmakoloogia loomadel

Leflunomiid on efektiivne artriidi ja teiste autoimmuunsete haiguste ning siirdamise loomudelites peamiselt sensitisatsioonifaasis manustatuna. Ravimil on immunomoduleerivad/immunosupressiivsed omadused; see toimib antiproliferatiivselt ning põletikuvastaselt. Autoimmuunsete haiguste loomudelites saavutati leflunomiidiga parim kaitseefekt siis, kui seda manustati haiguse progresseerumise varases faasis.

In vivo metaboliseerub toimeaine kiiresti ja peaaegu täielikult A771726-ks, mis on *in vitro* aktiivne ning ilmselt on ravitoime aluseks.

Toimemehhanism

Leflunomiidi aktiivne metaboliit A771726 inhibeerib inimese ensüümi dihüdroorotaat dehüdrogenaasi (DHODH) ning on antiproliferatiivselt aktiivne.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit

Leflunomiidi efektiivsust reumatoidartriidi ravis demonstreeriti neljas kontrollrühmaga (ühes II faasi ning kolmes III faasi) uuringus. II faasi uuringus YU203 osales 402 aktiivse reumatoidartriidiga isikut, kellele manustati juhuvaliku alusel kas platseebot (n=102) või leflunomiidi 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) või 25 mg (n=104) päevas. Ravi kestus oli 6 kuud.

III faasi uuringutes manustati kõigile leflunomiidi rühma patsientidele algannusena 100 mg 3 päeva jooksul.

Uuringus MN301 manustati 358 aktiivse reumatoidartriidiga isikule randomiseeritult kas leflunomiidi 20 mg/päevas (n=133), sulfasalasiini 2 g/päevas (n=133) või platseebot (n=92). Ravi kestus oli 6 kuud.

Uuring MN303 oli vabatahtlik 6-kuuline uuringu MN301 pimendatud jätku-uuring ilma platseebovõrdlusgrupita, mille tulemuseks oli 12-kuulise leflunomiid- ja sulfasalasiinravi võrdlus.

Uuringus MN302 manustati 999 aktiivse reumatoidartriidiga isikule juhuvaliku alusel kas leflunomiidi 20 mg/päevas (n=501) või metotreksaati suurenevas annuses 7,5 mg/nädalas kuni 15 mg/nädalas (n=498). Folaadi lisamine oli vabatahtlik, seda kasutati ainult 10% patsientidest. Ravi kestus oli 12 kuud.

Uuringus US301 manustati 482 aktiivse reumatoidartriidiga isikule juhuvaliku alusel kas leflunomiidi 20 mg/päevas (n=182), metotreksaati suurenevas annuses 7,5 mg/nädalas kuni 15 mg/nädalas (n=182) või platseebot (n=118). Kõik patsiendid said lisaks 1 mg folaati kaks korda päevas. Ravi kestus oli 12 kuud.

Kõigis 3 platseebokontrolliga uuringus oli leflunomiid, manustatuna vähemalt 10 mg/päevas (10...25 mg uuringus YU203, 20 mg uuringutes MN301 ja US301), reumatoidartriidi nähtude ja sümptomite vähendamisel platseebost statistiliselt oluliselt efektiivsem. ACR (American College of

Rheumatology) poolt läbi viidud uuringus YU203 saavutati platseeborühmas ravivastus 27,7% ning leflunomiidi rühmas annusega 5 mg/päevas 31,9%, 10 mg/päevas 50,5% ja 25 mg/päevas 54,5% . III faasi uuringutes olid ACR ravivastuse näitajad ravirühmas, mille patsientidele manustati leflunomiidi 20 mg/päevas, 54,6% ja platseeborühmas 28,6% (uuring MN301), ning uuringus US301 vastavalt 49,4% ja 26,3%. 12-kuulise aktiivse ravi järgselt oli ACR ravivastuse näitaja leflunomiidiga ravitud patsientidel 52,3% (uuringud MN301/303), 50,5% (uuring MN302) ja 49,4% (uuring US301), võrreldes 53,8% sulfasalasiiniga ravitud patsientidel (uuring MN301/303) ning 64,8% (uuring MN302) ja 43,9% (uuring US301) metotreksaadiga ravitud patsientidel. Uuringus MN302 osutus leflunomiid oluliselt vähem efektiivseks kui metotreksaat. Siiski ei täheldatud uuringus US301 leflunomiidi ja metotreksaadi vahel esmastes efektiivsusnäitajates olulisi erinevusi. Leflunomiidi ja sulfasalasiini vahel ei täheldatud erinevust (uuring MN301). Leflunomiidi ravitoime ilmnis 1 kuu jooksul, stabiliseerus 3...6 kuu jooksul ja kestis kogu raviperioodi.

Randomiseeritud topeltpimemetodil teostatud paralleelgruppidega samaväärsuse uuringus võrreldi kahe erineva leflunomiidi säilitusannuse, 10 mg ja 20 mg, suhtelist efektiivsust. Tulemuste põhjal võib järeldada, et säilitusannusega 20 mg päevas saavutati parem efektiivsus; teisalt, ohutustulemused olid paremad säilitusannusega 10 mg päevas.

Lapsed

Leflunomiidi uuriti ühes paljukeskuselises randomiseeritud topeltpimemetodil teostatud aktiivse kontrollrühmaga uuringus, milles osales 94 (47 ravihaara kohta) poliartikulaarse kuluga juveniilse reumatoidartriidiga patsienti. 3...17 aasta vanustel patsientidel oli aktiivne poliartikulaarse kuluga JRA, sõltumata selle algustüübist; patsiente ei olnud varem ravitud metotreksaadi või leflunomiidiga. Selles uuringus põhinesid leflunomiidi küllastus- ja säilitusannus kolmel kaalukategoorial: <20 kg, 20...40 kg ja >40 kg. Pärast 16-nädalast ravi oli JRA paranemisena defineeritud ravivastus (Definition of Improvement, DOI) statistiliselt olulisel määral metotreksaadi kasuks (DOI.30% (p=0,02)). Ravile allunud isikutel püsis ravivastus 48 nädalat (vt lõik 4.2).

Leflunomiidi ja metotreksaadi põhjustatud kõrvaltoimete esinemine näib olevat sarnane, kuid madalama kehakaaluga isikutel kasutatud annustamise tulemusel jäi ravimkoormus suhteliselt madalaks (vt lõik 5.2). Nende andmete põhjal ei saa anda soovitusi efektiivse ja ohutu annuse kohta.

Turustamisjärgsed uuringud

Randomiseeritud uuringus hinnati kliinilist ravivastust DMARD-ravi varem mittesaanud varase RA-ga patsientidel (n=121), kellele kahes paralleelrühmas manustati kas 20 mg või 100 mg leflunomiidi algse kolmepäevase topeltpimeda perioodi vältel. Algele perioodile järgnes kolmekuuline avatud, säilitusravi periood, mille käigus mõlemas rühmas manustati 20 mg leflunomiidi päevas. Uuringupopulatsioonis ei täheldatud küllastusannuse manustamisest tulenevat täiendavat üldist kasu. Mõlema ravirühma ohutusandmed olid vastavuses leflunomiidi ohutusprofiiliga, kuid patsientidel, kellele manustati leflunomiidi 100 mg küllastusannus, oli suundumus seedetrakti kõrvaltoimete ja maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissageduse suurenemisele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Leflunomiid muundub esmase metabolismi käigus sooleseinas ja maksas kiiresti aktiivseks metaboliidiks A771726 (molekulringi avanemine). Uuringus radioaktiivse ¹⁴C-leflunomiidiga kolmel tervel vabatahtlikul ei leitud leflunomiidi muutumatul kujul plasmas, uriinis ega väljaheites. Teistes uuringutes on väga harva plasmast leitud muutumatut leflunomiidi, sedagi vaid kontsentratsioonid suurusjärguga ng/ml. Ainuke plasmast leitud radioaktiivne metaboliit oli A771726. See metaboliit on aluseks praktiliselt kogu leflunomiidi toimele *in vivo*.

Imendumine

¹⁴C-uuringu ekskretsiooni andmed näitasid, et vähemalt 82%...95% annusest imendub. A771726 maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on väga erinev: see võib ilmneda 1...24 tunni

jooksul pärast ühekordse annuse manustamist. Leflunomiidi võib võtta koos toiduga, kuna imendumise määr on sama nii täis kui tühja kõhu korral. A771726 väga pika poolväärtusaja (umbes 2 nädalat) tõttu kasutati kliinilistes uuringutes metaboliidi stabiilse plasmakontsentratsiooni kiireks saavutamiseks 100 mg küllastusannuseid 3 päeva jooksul. Ilma küllastusannusteta võib püsivate plasmaväärtuste saavutamine aega võtta kuni 2 kuud. Korduvannuste manustamisel uuringutes reumatoidartriidi patsientidele olid 5...25 mg annusvahemikus A771726 farmakokineetilised parameetrid lineaarsed. Nendes uuringutes oli ravimi kliiniline toime tihedalt seotud A771726 plasmakontsentratsiooni ja leflunomiidi päevase annusega. Leflunomiidi 20 mg päevase annuse juures on A771726 keskmine plasmakontsentratsioon püsitasakaalu tingimustes ligikaudu 35 µg/ml. Püsitasakaalu tingimustes on plasmakontsentratsioon ligikaudu 33...35 korda kõrgem kui üksikannuse manustamise järgselt.

Jaotumine

Inimese vereplasmas seondub A771726 ulatuslikult valguga (albumiiniga). A771726 seondumata fraktsioon moodustab ligikaudu 0,62%. Terapeutilises kontsentratsioonivahemikus on A771726 seondumine valguga lineaarne. Reumatoidartriidi või kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel on A771726 seondumine valkudega vereplasmas veidi piiratum ja varieeruvam. A771726 ulatuslik seondumine valguga võib põhjustada teiste kõrge valguseonduvusega ravimite väljatõrjumist. Valguga seondumise koostoime uuringutes *in vitro* nimetatud koostoimet varfariiniga selle kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides siiski ei leitud. Sarnased uuringud näitasid, et ibuprofeen ja diklofenak A771726 välja ei tõrjunud, ent tolbutamiidiga koosmanustamisel muutus A771726 vaba fraktsioon 2...3-kordseks. A771726 tõrjus sidumiskohtadelt ibuprofeeni, diklofenaki ja tolbutamiidi, kuid nende ravimite seondumata fraktsioonid suurenesid ainult 10%...50%. Ei ole teada, et see toime omaks kliinilist tähtsust. Seoses ulatusliku valkudega seondumisega on A771726 näiline jaotusruumala väike (umbes 11 liitrit). Ravim ei kogune eelistatult erütrotsüütidesse.

Biotransformatsioon

Leflunomiid muutub ainevahetuse käigus üheks peamiseks (A771726) ning paljudeks vähemtähtsateks metaboliitideks, sh TFMA (4-trifluorometüülaniilim). Leflunomiidi metaboolset biotransformatsiooni A771726-ks ning A771726 edasist metaboliseerumist ei kontrolli üks ensüüm, selle toimumist on täheldatud mikrosomaalsetes ja tsütosoolsetes tsellulaarsetes fraktsioonides. Koostoime uuringud tsimetidiini (mittespetsiifiline tsütokroom P450 inhibiitor) ja rifampitsiiniga (mittespetsiifiline tsütokroom P450 indutseerija) näitavad, et *in vivo* on CYP ensüümid leflunomiidi metabolismiga seotud ainult vähesel määral.

Eritumine

A771726 eliminatsioon on aeglane, mida iseloomustab ka täheldatav kliirens ligikaudu 31 ml/t. Eliminatsiooni poolväärtusaeg patsientidel on ligikaudu 2 nädalat. Leflunomiidi radioaktiivse annuse manustamise järgselt leiti radioaktiivsust võrdselt väljaheites, arvatavasti sapiga eritumise tõttu, ning uriinis. A771726 leidus uriinis ja väljaheites veel 36 päeva pärast ravimi ühekordset manustamist. Põhilised uriinis leitud metaboliidid olid leflunomiidi glükuroniidid (peamiselt 0...24 tunni analüüsid) ja A771726 oksaniliinhappe derivaat. Peamine väljaheites leitud komponent oli A771726.

On kindlaks tehtud, et aktiivsöe pulbri suspensiooni või kolestüramiini suukaudne manustamine inimesele viib A771726 eliminatsioonitaseme kiirele ja olulisele tõusule ning plasmakontsentratsiooni alanemisele (vt lõik 4.9). Arvatavasti saavutatakse see gastrointestinaalse dialüüsi ja/või enterohepaatilise ringe katkestamisega.

Neerukahjustus

Leflunomiidi on manustatud 100 mg ühekordse suukaudse annusena 3 hemodialüüsi ja 3 pideva peritoneaalse dialüüsiga (CAPD) patsientidele. Selgus, et A77126 farmakokineetika CAPD patsientidel

on sarnane tervete vabatahtlike omaga. Hemodialüüsi korral oli A771726 eliminatsioon kiirem, kuid see polnud tingitud ravimi eemaldamisest dialüsaadiga.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide ravi kohta puuduvad andmed. Aktiivne metaboliit A771726 seotakse suures osas valguga, metaboliseerub maksas ja elimineerub sapiga eritudes. Maksafunktsiooni häire võib neid protsesse mõjutada.

Lapsed

A771726 farmakokineetikat pärast leflunomiidi suukaudset manustamist uuriti 73 pediatrilisel patsiendil vanuses 3...17 aastat, kellel oli polüartikulaarse kuluga juveniilne reumatoidartriit (JRA). Nende uuringuandmete põhjal teostatud populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et pediatrilistel patsientidel kehakaaluga ≤ 40 kg on A771726 süsteemne ravimkoormus (C_{ss} põhjal mõõdetuna) madalam kui täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel (vt lõik 4.2).

Eakad

Farmakokineetilised andmed vanemaealiste kohta (>65 a.) on piiratud, kuid on kooskõlas nooremate täiskasvanute vastavate näitajatega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suukaudselt ja intraperitoneaalselt manustatud leflunomiidi toimet on uuritud ägeda mürgistuse uuringutes hiirtel ja rottidel. Leflunomiidi korduval suukaudsel manustamisel hiirtele kuni 3 kuu, rottidele ja koertele kuni 6 kuu ning ahvidele kuni 1 kuu jooksul ilmnas, et peamisteks toksilise sihtorganiteks olid luuüdi, veri, seedetrakt, nahk, põrn, harknääre ja lümfisõlmed. Peamisteks toimeteks olid aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia ja panmüelopaatia, väljendades aine põhilist toimemehhanismi (DNA sünteesi inhibeerimine). Rottidel ja koertel leiti Heinzi kehakesi ja/või Howell-Jolly kehakesi. Teised toimed südamele, maksale, sarvkestale ja hingamisteedele olid seletatavad immuunsupressioonist tingitud infektsioonidega. Toksilisus avaldus loomadel annuste puhul, mis olid ekvivalentsed inimestel kasutatavate terapeutiliste annustega.

Leflunomiid ei olnud mutageenne. Vähemolulisem metaboliit TFMA (4-trifluorometüülaniliin) põhjustas siiski *in vitro* klastogeensust ja punktmutatsioone, ent selle toime avaldumise kohta *in vivo* ei ole piisavalt teavet.

Kartsinogeensuse uuringutes rottidel ei omanud leflunomiid kartsinogeenset toimet. Kartsinogeensuse uuringus hiirtega suurenes kõrgeimat annust saanud isaste hiirte grupis maliigse lümfoomi esinemissagedus, arvatavasti leflunomiidi immunosupressiivse toime tõttu. Emaste hiirte grupis täheldati annusest sõltuvat bronhiolo-alveolaarse adenoomi ja kopsukartsinoomi esinemissageduse tõusu. Hiirtel tehtud uuringu tulemuste tähtsus leflunomiidi kliinilise kasutamise seisukohalt ei ole selge.

Loomudelites uurituna puudusid leflunomiidil antigeensed omadused.

Leflunomiid osutus inimestel kasutatavas terapeutilises annusevahemikus rottidele ja küülikutele embrüotoksiliseks ja teratogeenseks ning korduvannustamise toksilisuse uuringutes ilmnasid kõrvaltoimed meessuguelunditele. Viljakus ei vähenenud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Povidoon
Krospovidoon tüüp A
Eelželatineeritud (maisi)tärklis
Talk
Ränidioksiid, kolloidne veevaba
Laktoos, veevaba
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Titaandioksiid (E171)
Hüpromelloos (E464)
Makrogool 400
Kollane raudoksiid (E172)
Polüsorbaat (E433)
Kinoliinkollane alumiiniumlakk (E104)
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

HDPE konteinerid: 2 aastat.
Blistrid: 18 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

HDPE konteinerid: Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Blistrids: Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE tabletikonteiner polüpropüleenist keeratava korgiga. Pakendi suurused 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

OPA/alumiinium/PVC – alumiinium blisterid. Pakendi suurused 28, 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. märts 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

Ravimil on müügiloa lõppenu

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
2100 Gödöllő,
Ungari

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
Postbus 552
2003 RN Haarlem
Holland

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

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Prantsusmaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

Müügiloa hoidja (MLH) peab tagama, et mistahes muutused viidatava ravimi ohutusprofiilis, mis nõuavad muutusi riskijuhtimise plaanis või raviminfos, juurutatakse viivitamatult Leflunomide Teva'le.

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

Ravimiohutuse järelevalve süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud ravimiohutuse järelevalve süsteem on olemas ja toimib enne ravimpreparaadi turule toomist ja turustamise ajal.

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab ravimiohutuse toiminguid läbi viima vastavalt ravimiohutuse järelevalve kavas kirjeldatule, nagu on kokkulepitud müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimiskavas ja igas järgmises ajakohastatud riskijuhtimiskavas, mis on inimravimite komitee poolt heakskiidetud.

Vastavalt inimravimite komitee inimravimite riskijuhtimise süsteemi juhendile peab ajakohastatud riskijuhtimiskava olema esitatud järgmise perioodilise ohutusaruandega samal ajal.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- kui saadakse uut teavet, mis võib avaldada mõju kehtivale ohutuse spetsifikatsioonile, ravimiohutuse järelevalve kavale või riski minimeerimise meetmetele;

- 60 päeva jooksul olulise (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärgi saavutamisest;
- Euroopa Raviameti nõudel.

Perioodilised ohutusaruanded

Leflunomide Teva perioodiliste ohutusaruannete esitamise ajakava peab järgima viidatava ravimi Arava perioodiliste ohutusaruannete esitamise ajakava, kuni ei ole teisiti nõutud.

• **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

Müügiloa hoidja (MLH) peab tagama, et kõik arstid, kes oodatavalt kirjutavad välja/kasutavad Leflunomide Teva't, varustatakse hariva materjali paketiiga arstide jaoks, mis sisaldab järgnevat:

- ravimi omaduste kokkuvõte,
- infoleht arstile

Infoleht arstile peab sisaldama järgnevaid olulise tähtsusega sõnumeid:

- On oht tõsise maksakahjustuse tekkeks, mistõttu on oluline regulaarselt mõõta ALAT (SGPT) taset, et jälgida maksafunktsiooni. Infoleht arstile peab sisaldama teavet annuse vähendamise, katkestamise ja puhastusprotseduuride kohta.
- Teadaolev sünergistliku hepato- või hematotoksilisuse oht seoses kombinatsioonraviga teise haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga (nt metotreksaat)
- Eksisteerib teratogeensuse oht ja seetõttu tuleb rasedust vältida kuni leflunomiidi sisaldus vereplasmas langeb kohase tasemeni. Arste ja patsiente tuleb teavitada erakorralise nõustamisteenuse olemasolust, et anda teavet leflunomiidi taseme laboratoorse määramise kohta vereplasmas.
- Infektsioonide oht, sealhulgas oportunistlikud infektsioonid ja kasutamise vastunäidustus immuunpuudulikkusega patsientidel.
- Vajadus nõustada patsiente leflunomiidraviga seotud oluliste ohtude ning asjakohaste ettevaatusabinõude kohta ravimi kasutamisel.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND/BLISTRITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Leflunomide Teva, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
leflunomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg leflunomiidi

3. ABIAINED

Ravim sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Tabletid tuleb tervelt alla neelata.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/675/003 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/675/004 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/675/005 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii number:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Leflunomide Teva 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Leflunomide Teva, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
leflunomiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva Pharma B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii number:

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND/PUDELI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Leflunomide Teva, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
leflunomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg leflunomiidi

3. ABIAINED

Ravim sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Tabletid tuleb tervelt alla neelata.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/675/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/675/002 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii number:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Leflunomide Teva 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Leflunomide Teva, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
leflunomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg leflunomiidi

3. ABIAINED

Ravim sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Tabletid tuleb tervelt alla neelata.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva Pharma B.V.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/675/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/675/002 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii number:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND/BLISTRITE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Leflunomide Teva, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
leflunomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg leflunomiidi

3. ABIAINED

Ravim sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Tabletid tuleb tervelt alla neelata.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/675/008 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/675/009 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/675/010 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii number:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Leflunomide Teva 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Leflunomide Teva, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
leflunomiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva Pharma B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii number:

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND/PUDELI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Leflunomide Teva, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
leflunomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg leflunomiidi

3. ABIAINED

Ravim sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Tabletid tuleb tervelt alla neelata.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/675/006 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/675/007 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii number:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Leflunomide Teva 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ravimil on müügiluba lõppenud

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Leflunomide Teva, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
leflunomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg leflunomiidi

3. ABIAINED

Ravim sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Tabletid tuleb tervelt alla neelata.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva Pharma B.V.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/675/006 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/675/007 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii number:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Leflunomide Teva, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid leflunomiid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Leflunomide Teva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Leflunomide Teva võtmist
3. Kuidas Leflunomide Teva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Leflunomide Teva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Leflunomide Teva ja milleks seda kasutatakse

Leflunomide Teva kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse reumavastasteks ravimiteks. See sisaldab toimeainena leflunomiidi.

Leflunomide Teva kasutatakse aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanud patsientidel.

Reumatoidartriit on artriidi kurnav vorm. Sümptomid on liigeste põletik, liigeste turse, liigutamiskasused ja valu. Teised kogu organismi haaravad sümptomid on isutus, palavik, jõuetus ja aneemia (vere punarakkude vähesus).

2. Mida on vaja teada enne Leflunomide Teva võtmist

Ärge võtke Leflunomide Teva't

- kui te olete leflunomiidi (eeskätt nahareaktsioonid, millega sageli kaasnevad palavik, liigesevalu, punased laigud nahal või villid, nt Stevens-Johnsoni sündroom) või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- kui teil on **probleeme maksaga**.
- kui teil on raske seisund, mis mõjutab teie **immuunsüsteemi**, nt AIDS.
- kui teil on **probleeme luuüdiga** või kui teie punavereliblede või valgevereliblede arv on väike või vereliistakute arv on vähenenud muul põhjusel kui reumatoid- või psoriaatiline artriit.
- kui teil on **tõsine infektsioon**.
- kui teil on **mõõdukaid kuni raskeid probleeme neerudega**.
- kui **valgu hulk teie veres on väga vähene** (hüpoproteineemia).
- kui te olete **rased**, kahtlustate **rasedust** või **toidate last rinnaga**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Leflunomide Teva võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- kui teil on juba **vähesel hulgal puna- või valgevereliblesid** (aneemia või leukopeenia); **vereliistakuid**, mis võib suurendada kalduvust verejooksude või verevalumite tekkeks (trombotsütopeenia); **luuüdi funktsioon on pärsitud** või kui teil on risk, et teie luuüdi ei funktsioneerigi õigesti; teie arst võib teile soovitada võtta teatud ravimeid, mis kiirendavad Leflunomide Teva eritumist teie organismist.

- kui teil tekivad **paistes poorsed igemed, haavandid ja hammaste loksumine** (nakkuslik suuõõne haigus, mida nimetatakse haavandiliseks stomatiidiks), siis te peate pöörduma arsti poole, kes võib teile soovitada, et te lõpetaksite Leflunomide Teva võtmise.
- Kui te **vahetate reumatoidartriidi ravimit** või kui te olete hiljuti võtnud ravimeid, mis võivad kahjustada teie maksa või verd, võib arst teile soovitada, et te võtaksite teatud ravimeid, mis kiirendavad Leflunomide Teva eritumist teie organismist, või jälgida teid hoolikalt, kui te alustate Leflunomide Teva võtmist.
- kui teil on kunagi olnud **tuberkuloos** või **interstitsiaalne kopsuhaigus** (teatud kopsuhaigus).
- kui te olete **meessoost** ja soovite eostada last. Ei saa välistada Leflunomide Teva eritumist seemnevedelikku, Leflunomide Teva ravi ajal tuleb kasutada tõhusat kontratseptsiooni. Mehed, kes soovivad isaks saada, peavad võimaliku riski vähendamiseks pöörduma oma arsti poole, kes võib neile soovitada Leflunomide Teva võtmise lõpetamist ja teatud ravimite võtmist, mis väljutavad Leflunomide Teva't kiiresti ja piisavalt nende organismist. Teile teostatakse vereanalüüsid, kinnitamaks Leflunomide Teva piisavat eritumist organismist ning pärast seda peaksite veel ootama vähemalt 3 kuud enne viljastamist.

Mõnikord võib Leflunomide Teva põhjustada vere-, maksa- või kopsuprobleeme või häireid käte või jalgade närvides. See võib mõnikord põhjustada ka tõsiseid allergilisi reaktsioone või suurendada riski raske infektsiooni tekkeks. Palun lugege lisainformatsiooni lõigust 4 (Võimalikud kõrvaltoimed).

Enne ravi alustamist Leflunomide Teva'ga ja ka ravi ajal võtab teie arst teilt **vereproove**, et regulaarselt jälgida vererakkude hulka ja maksa seisundit. Samuti kontrollib arst regulaarselt teie vererõhku, sest Leflunomide Teva võib põhjustada vererõhu tõusu.

Lapsed ja noorukid

Leflunomide Teva't ei ole soovitatav kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Leflunomide Teva

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mistahes muid ravimeid.

Eriti juhul kui te võtate järgmisi ravimeid:

- **teisi reumatoidartriidi ravimeid**, nt metotreksaati ja asatiopriini (immunosupressiivsed ravimid), klorokviini ja hüdroksüklorokviini (malaaria ravimid), kullapreparaate (suukaudseid või süstitavaid) või D-penitsillamiini. Leflunomide Teva võtmise ajal ei ole soovitatav võtta ühtki neist ravimitest, sest kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- **kolestüramiin** (kasutatakse kolesteroolitaseme langetamiseks ja ikterusega seotud sügeluse raviks) või aktiivsütt, sest need ravimid vähendavad Leflunomide Teva teie organismis imenduvat kogust.
- teised ravimid, mis lõhustuvad ensüümi abil, mida nimetatakse CYP2C9-ks, nt **fenütoiin** (epilepsiaravim), **varfariin** ja **fenprokumoon** (verevedeldajad) ja **tolbutamiid** (2. tüüpi suhkurtõve ravim). Konsulteerige oma arstiga, et teha kindlaks, kas mõni teie poolt võetav ravim lõhustub CYP2C9 abil.

Kui te võtate juba **mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid** (MSPVA-d) ja/või **kortikosteroide**, võite nende kasutamist jätkata ka pärast ravi alustamist Leflunomide Teva'ga.

Vaktsineerimised

Kui teid on vaja vaktsineerida, pöörduge nõu saamiseks arsti poole. Mõningaid vaktsineerimisi ei tohi läbi viia Leflunomide Teva ravi ajal ning teatud perioodi vältel pärast ravi.

Leflunomide Teva koos toidu, joogi ja alkoholiga

Alkoholi joomine Leflunomide Teva võtmise ajal võib suurendada maksakahjustuse võimalust. Seetõttu **ei ole ravi ajal soovitatav** alkoholi juua.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Leflunomide Teva't, **kui te olete rase või arvate, et võite olla rase.** Kui te olete rase või rasestute Leflunomide Teva võtmise ajal, on lapsel tõsiste sünnidefektide suurenenud tekkerisk.

Kui te olete rasestumisvõimelises eas, siis te **ei tohi võtta** Leflunomide Teva't, **ilma et kasutaksite usaldusväärset rasestumisvastast vahendit vähemalt 2 aasta jooksul pärast ravi lõppu.** Neid 2 aastat on võimalik vähendada paari nädalani, kui võtate arsti poolt soovitatud ravi, mis kiirendab Leflunomide Teva eritumist teie organismist.

Kui te arvate, et te **võite olla rase**, aga võtate samal ajal Leflunomide Teva't, pöörduge **otsekohe** oma arsti poole, et teha rasedustest. Kui te olete rasestunud, selgitab arst teile rasedusega kaasnevaid riske. Teie arst võib teile soovitada ravi, mis väljutab Leflunomide Teva't kiiresti ja piisavalt teie organismist. See võib vähendada riski teie lapsele.

Kui te otsustate rasestuda pärast ravi lõppu Leflunomide Teva'ga, siis te peate veenduma, et Leflunomide Teva on teie kehast kadunud, enne kui proovite rasestuda. Seda peab kinnitama vereanalüüsi abil. Kui teie organism on Leflunomide Teva'st piisavalt puhastunud, peate ootama veel vähemalt 6 nädalat, enne kui rasestute.

Täiendava teabe saamiseks laboratoorsete analüüside kohta pöörduge oma arsti poole.

Leflunomide Teva eritub rinnapiima. Seetõttu **ärge toitke** ravi ajal **last rinnaga.**

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Leflunomide Teva võib põhjustada peeringlust. See võib mõjutada teie kontsentreerumisvõimet või reaktsioonikiirust. **Kui see juhtub teiega, ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.**

Leflunomide Teva sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Leflunomide Teva't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arst, kes alustab teie ravi Leflunomide Teva'ga ja kes jälgib teid ravi ajal, peab olema reumatoidartriidi ravis kogunud spetsialist.

Tavaline algannus on 100 mg üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul. Pärast seda on annus 10 mg või 20 mg üks kord ööpäevas sõltuvalt haiguse raskusest.

Leflunomide Teva tabletid tuleb **alla neelata tervelt** koos rohke **veega**. Leflunomide Teva tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Võib minna 4 kuni 6 nädalat, enne kui te tunnete seisundi paranemist. Mõnedel patsientidel võib pärast 4...6-kuulist ravi seisund veelgi paraneda.

Leflunomide Teva't võetakse tavaliselt pika-ajaliselt.

Kui te võtate Leflunomide Teva't rohkem kui ette nähtud

Kui teie või keegi teine on neelanud korraka palju tablette või kui te arvate, et laps on neelanud kasvõi ühe tableti, pöörduge otsekohe lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda või arsti poole. Palun võtke see infoleht, allesjäänud tabletid ja konteiner endaga haiglasse või arsti juurde kaasa, et nad teaksid, milliseid tablette on võetud.

Kui te unustate Leflunomide Teva't võtta

Kui te unustasite annuse võtmata, võtke see niipea kui see teile meenub. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige otsekohe oma arstile ja lõpetage Leflunomide Teva võtmine:

- kui te tunnete **nõrkust**, uimasust või pearinglust või **hingamisraskust**, kuna need võivad olla tõsise allergilise reaktsiooni nähud.
- kui teil tekib **nahalööve** või **suuhaavandid**, kuna see võib viidata raskele, mõnikord eluohtlikule reaktsioonile (nt Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem).

Rääkige **otsekohe** oma arstile, kui teil tekib:

- **naha kahvatus, väsimus** või **verevalum**, kuna see võib viidata vereloomehäiretele, mis on põhjustatud vere koostisse kuuluvate erinevate vererakkude tasakaaluhäirest.
- **väsimus, kõhuvalu** või **ikterus** (naha ja silmavalgete kollaseks värvumine), sest see võib viidata maksakahjustusele, mis on tõsine haigusseisund ja võib lõppeda surmaga.
- infektsiooni sümptomid nagu **palavik, kurguvalu** või **kõha**, sest see ravim võib suurendada riski raske või eluohtliku infektsiooni tekkeks.
- **kõha** või **hingamisprobleemid**, sest see võib viidata kopsupõletikule (interstitsiaalne kopsuhaigus).
- ebatavaline torkiv tunne, nõrkus või valu kätes või jalgades, mis võib viidata närvide häiretele (perifeerne neuropaatia).

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- Kerge vererõhu tõus.
- Valgevereliblede arvu vähenemine, mille tõttu tekivad kergemini infektsioonid (leukopeenia).
- Naha tundlikkushäired, st põletus-, torkimis-, sügelus- või kipitustunne (paresteesia).
- Peavalu.
- Pearinglus.
- Kõhulahtisus.
- Iiveldus.
- Oksendamine.
- Haavandid või põletik suus.
- Kõhuvalu.
- Juuste väljalangemise intensiivistumine.
- Ekseem.
- Lööve.
- Sügelus.
- Kuiv nahk.
- Valu, paistetust ja hellust, enamasti labakäes või randmes.
- Teatud ensüümide (kreatiinfosfokinaasi) taseme tõus veres.
- Söögiisu kaotus.
- Kehakaalu langus (tavaliselt väheoluline).
- Jõuetus (nõrkus).
- Kerged allergilised reaktsioonid.
- Teatud maksaanalüüside väärtuste suurenemine.
- käte või jalgade närvide häired (perifeerne neuropaatia).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- Punavereliblede arvu vähenemine, mis võib muuta naha kahvatuks ja põhjustada nõrkust või hingeldust (aneemia).
- Vereliistakute arvu kerge vähenemine, mis suurendab riski verejooksu või verevalumite tekkeks.
- Maitsetundlikkuse häired.
- Nõgeslööve (urtikaaria).
- Kõõluserebend.
- Kaaliumi madal tase veres, mis võib põhjustada lihasnõrkust, tõmblusi või südame rütmihäireid.
- Rasvade (kolesterooli ja triglütseriidide) sisalduse suurenemine veres.
- Fosfaadi taseme langus veres.
- Ärevus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- Tugev vererõhu tõus.
- Vererakkude hulga tugev vähenemine, mis võib põhjustada nõrkust, verevalumeid või soodustada infektsioone.
- Valgevereliblede arvu tugev vähenemine, mis soodustab infektsioonide teket (leukopeenia).
- Verehäired.
- Kopsupõletik (interstitsiaalne kopsuhaigus), mis võib lõppeda surmaga.
- Laktaatdehüdrogenaasi (vere koostises olev ensüüm) taseme tõus.
- Rasked infektsioonid (sh sepsis), mis võivad lõppeda surmaga.
- Hepatiit (maksapõletik).
- Naha ja silmavalgete muutumine kollaseks, mis on tingitud maksa või vere probleemidest (ikterus).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10000-st):

- Infektsioon, millele on iseloomulikud kõrge palavik, kurguvalu, nahalesioonid ja valgevereliblede arvu äärmine langus (agranulotsütoos).
- Kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas.
- Rasked, mõnikord eluohtlikud allergilised reaktsioonid (Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem).
- Raske allergiline reaktsioon.
- Peente veresoonte põletik (vaskuliit, sh naha nekrootiline vaskuliit).
- Raske maksakahjustus (st maksapuudulikkus, maksa nekroos), mis võib lõppeda surmaga.

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Neerupuudulikkus.
- Kusihaige taseme langemine alla normi.
- Pöörduv meeste viljatus.
- Naha luupus (iseloomulik lööve/erüteem nahal, mis on päikesevalgusega kokkupuutes)
- Psoriaas (esmane või süvenemine).

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

5. Kuidas Leflunomide Teva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või blistril pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Tabletid pudelis: Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Tabletid blistris: Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsi oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Leflunomide Teva sisaldab

- Toimeaine on leflunomiid.
 - Üks Leflunomide Teva 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg leflunomiidi.
- Teised abiained on:
 - Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, povidoon, krosprovidoon tüüp A, eelželatineeritud (maisi)tärklis, talk, veevaba kolloidne ränidioksiid, veevaba laktoos ja magneesiumstearaat.
 - Tableti kate: titaandioksiid, polüdekstroos, hüpromelloos, trietüültsitraat ja makrogool 8000.

Kuidas Leflunomide Teva välja näeb ja pakendi sisu

Leflunomide Teva 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud „10“ ja teisele küljele „L“.

Pudelisse pakendatud Leflunomide Teva on saadaval pakendi suurustes 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Blistritesse pakendatud Leflunomide Teva on saadaval pakendi suurustes 28, 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:
Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

Tootjad:
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungari

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

TEVA Santé

Rue Bellocier
89107 Sens
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
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 321740

Ísland

ratiopharm Oy Sími: +358 20 180 5900.

Lietuva

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.,

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Leflunomide Teva, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid leflunomiid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Leflunomide Teva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Leflunomide Teva võtmist
3. Kuidas Leflunomide Teva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Leflunomide Teva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Leflunomide Teva ja milleks seda kasutatakse

Leflunomide Teva kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse reumavastasteks ravimiteks. See sisaldab toimeainena leflunomiidi.

Leflunomide Teva kasutatakse aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanud patsientidel.

Reumatoidartriit on artriidi kurnav vorm. Sümptomid on liigeste põletik, liigeste turse, liigutamiskasused ja valu. Teised kogu organismi haaravad sümptomid on isutus, palavik, jõuetus ja aneemia (vere punarakkude vähesus).

2. Mida on vaja teada enne Leflunomide Teva võtmist

Ärge võtke Leflunomide Teva't

- kui te olete leflunomiidi (eeskätt nahareaktsioonid, millega sageli kaasnevad palavik, liigesevalu, punased laigud nahal või villid, nt Stevens-Johnsoni sündroom) või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- kui teil on **probleeme maksaga**.
- kui teil on raske seisund, mis mõjutab teie **immuunsüsteemi**, nt AIDS.
- kui teil on **probleeme luuüdiga** või kui teie punavereliblede või valgevereliblede arv on väike või vereliistakute arv on vähenenud muul põhjusel kui reumatoid- või psoriaatiline artriit.
- kui teil on **tõsine infektsioon**.
- kui teil on **mõõdukaid kuni raskeid probleeme neerudega**.
- kui **valgu hulk teie veres on väga vähene** (hüpoproteineemia).
- kui te olete **rased, kahtlustate rasedust** või **toidate last rinnaga**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Leflunomide Teva võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- kui teil on juba **vähesel hulgal puna- või valgevereliblesid** (aneemia või leukopeenia); **vereliistakuid**, mis võib suurendada kalduvust verejooksude või verevalumite tekkeks (trombotsütopeenia); **luuüdi funktsioon on pärsitud** või kui teil on risk, et teie luuüdi ei funktsioneerigi õigesti; teie arst võib teil soovitada võtta teatud ravimeid, mis kiirendavad Leflunomide Teva eritumist teie organismist.

- kui teil tekivad **paistes poorsed igemed, haavandid ja hammaste loksumine** (nakkuslik suuõõne haigus, mida nimetatakse haavandiliseks stomatiidiks), siis te peate pöörduma arsti poole, kes võib teile soovitada, et te lõpetaksite Leflunomide Teva võtmise.
- Kui te **vahetate reumatoidartriidi ravimit** või kui te olete hiljuti võtnud ravimeid, mis võivad kahjustada teie maksa või verd, võib arst teile soovitada, et te võtaksite teatud ravimeid, mis kiirendavad Leflunomide Teva eritumist teie organismist, või jälgida teid hoolikalt, kui te alustate Leflunomide Teva võtmist.
- kui teil on kunagi olnud **tuberkuloos** või **interstitsiaalne kopsuhaigus** (teatud kopsuhaigus).
- kui te olete **meessoost** ja soovite eostada last. Ei saa välistada Leflunomide Teva eritumist seemnevedelikku, Leflunomide Teva ravi ajal tuleb kasutada tõhusat kontratseptsiooni. Mehed, kes soovivad isaks saada, peavad võimaliku riski vähendamiseks pöörduma oma arsti poole, kes võib neile soovitada Leflunomide Teva võtmise lõpetamist ja teatud ravimite võtmist, mis väljutavad Leflunomide Teva't kiiresti ja piisavalt nende organismist. Teile teostatakse vereanalüüsid, kinnitamaks Leflunomide Teva piisavat eritumist organismist ning pärast seda peaksite veel ootama vähemalt 3 kuud enne viljastamist.

Mõnikord võib Leflunomide Teva põhjustada vere-, maksa- või kopsuprobleeme või häireid käte või jalgade närvides. See võib mõnikord põhjustada ka tõsiseid allergilisi reaktsioone või suurendada riski raske infektsiooni tekkeks. Palun lugege lisainformatsiooni lõigust 4 (Võimalikud kõrvaltoimed).

Enne ravi alustamist Leflunomide Teva'ga ja ka ravi ajal võtab teie arst teilt **vereproove**, et regulaarselt jälgida vererakkude hulka ja maksa seisundit. Samuti kontrollib arst regulaarselt teie vererõhku, sest Leflunomide Teva võib põhjustada vererõhu tõusu.

Lapsed ja noorukid

Leflunomide Teva't ei ole soovitatav kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Leflunomide Teva

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mistahes muid ravimeid.

Eriti juhul kui te võtate järgmisi ravimeid:

- **teisi reumatoidartriidi ravimeid**, nt metotreksaati ja asatiopriini (immunosupressiivsed ravimid), klorokviini ja hüdroksüklorokviini (malaaria ravimid), kullapreparaate (suukaudseid või süstitavaid) või D-penitsillamiini. Leflunomide Teva võtmise ajal ei ole soovitatav võtta ühtki neist ravimitest, sest kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- **kolestüramiin** (kasutatakse kolesteroolitaseme langetamiseks ja ikterusega seotud sügeluse raviks) või aktiivsütt, sest need ravimid vähendavad Leflunomide Teva teie organismis imenduvat kogust.
- teised ravimid, mis lõhustuvad ensüümi abil, mida nimetatakse CYP2C9-ks, nt **fenütoiin** (epilepsiaravim), **varfariin** ja **fenprokumoon** (verevedeldajad) ja **tolbutamiid** (2. tüüpi suhkurtõve ravim). Konsulteerige oma arstiga, et teha kindlaks, kas mõni teie poolt võetav ravim lõhustub CYP2C9 abil.

Kui te võtate juba **mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid** (MSPVA-d) ja/või **kortikosteroide**, võite nende kasutamist jätkata ka pärast ravi alustamist Leflunomide Teva'ga.

Vaktsineerimised

Kui teid on vaja vaktsineerida, pöörduge nõu saamiseks arsti poole. Mõningaid vaktsineerimisi ei tohi läbi viia Leflunomide Teva ravi ajal ning teatud perioodi vältel pärast ravi.

Leflunomide Teva koos toidu, joogi ja alkoholiga

Alkoholi joomine Leflunomide Teva võtmise ajal võib suurendada maksakahjustuse võimalust. Seetõttu **ei ole ravi ajal soovitatav** alkoholi juua.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Leflunomide Teva't, **kui te olete rase või arvate, et võite olla rase.** Kui te olete rase või rasestute Leflunomide Teva võtmise ajal, on lapsel tõsiste sünnidefektide suurenenud tekkerisk.

Kui te olete rasestumisvõimelises eas, siis te **ei tohi võtta** Leflunomide Teva't, **ilma et kasutaksite usaldusväärset rasestumisvastast vahendit vähemalt 2 aasta jooksul pärast ravi lõppu.** Neid 2 aastat on võimalik vähendada paari nädalani, kui võtate arsti poolt soovitatud ravi, mis väljutab Leflunomide Teva't kiiresti ja piisavalt teie organismist.

Kui te arvate, et te **võite olla rase**, aga võtate samal ajal Leflunomide Teva't, pöörduge **otsekohe** oma arsti poole, et teha rasedustest. Kui te olete rasestunud, selgitab arst teile rasedusega kaasnevaid riske. Teie arst võib teile soovitada ravi, mis kiirendab Leflunomide Teva eritumist teie organismist. See võib vähendada riski teie lapsele.

Kui te otsustate rasestuda pärast ravi lõppu Leflunomide Teva'ga, siis te peate veenduma, et Leflunomide Teva on teie kehast kadunud, enne kui proovite rasestuda. Seda peab kinnitama vereanalüüsi abil. Kui teie organism on Leflunomide Teva'st piisavalt puhastunud, peate ootama veel vähemalt 6 nädalat, enne kui rasestute.

Täiendava teabe saamiseks laboratoorsete analüüside kohta pöörduge oma arsti poole.

Leflunomide Teva eritub rinnapiima. Seetõttu **ärge toitke** ravi ajal **last rinnaga.**

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Leflunomide Teva võib põhjustada peeringlust. See võib mõjutada teie kontsentreerumisvõimet või reaktsioonikiirust. **Kui see juhtub teiega, ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.**

Leflunomide Teva sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Leflunomide Teva't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arst, kes alustab teie ravi Leflunomide Teva'ga ja kes jälgib teid ravi ajal, peab olema reumatoidartriidi ravis kogunud spetsialist.

Tavaline algannus on 100 mg üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul. Pärast seda on annus 10 mg või 20 mg üks kord ööpäevas sõltuvalt haiguse raskusest.

Leflunomide Teva tabletid tuleb **alla neelata tervelt** koos rohke **veega**. Leflunomide Teva tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Võib minna 4 kuni 6 nädalat, enne kui te tunnete seisundi paranemist. Mõnedel patsientidel võib pärast 4...6-kuulist ravi seisund veelgi paraneda.

Leflunomide Teva't võetakse tavaliselt pika-ajaliselt.

Kui te võtate Leflunomide Teva't rohkem kui ette nähtud

Kui teie või keegi teine on neelanud korraka palju tablette või kui te arvate, et laps on neelanud kasvõi ühe tableti, pöörduge otsekohe lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda või arsti poole. Palun võtke see infoleht, allesjäänud tabletid ja konteiner endaga haiglasse või arsti juurde kaasa, et nad teaksid, milliseid tablette on võetud.

Kui te unustate Leflunomide Teva't võtta

Kui te unustasite annuse võtmata, võtke see niipea kui see teile meenub. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige otsekohe oma arstile ja lõpetage Leflunomide Teva võtmine:

- kui te tunnete **nõrkust**, uimasust või pearinglust või **hingamisraskust**, kuna need võivad olla tõsise allergilise reaktsiooni nähud.
- kui teil tekib **nahalööve** või **suuhaavandid**, kuna see võib viidata raskele, mõnikord eluohtlikule reaktsioonile (nt Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem).

Rääkige **otsekohe** oma arstile, kui teil tekib:

- **naha kahvatus, väsimus** või **verevalum**, kuna see võib viidata vereloomehäiretele, mis on põhjustatud vere koostisse kuuluvate erinevate vererakkude tasakaaluhäirest.
- **väsimus, kõhuvalu** või **ikterus** (naha ja silmavalgete kollaseks värvumine), sest see võib viidata maksakahjustusele, mis on tõsine haigusseisund ja võib lõppeda surmaga.
- infektsiooni sümptomid nagu **palavik, kurguvalu** või **kõha**, sest see ravim võib suurendada riski raske või eluohtliku infektsiooni tekkeks.
- **kõha** või **hingamisprobleemid**, sest see võib viidata kopsupõletikule (interstitsiaalne kopsuhaigus).
- ebataoline torkiv tunne, nõrkus või valu kätes või jalgades, mis võib viidata närvide häiretele (perifeerne neuropaatia).

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- Kerge vererõhu tõus.
- Valgevereliblede arvu vähenemine, mille tõttu tekivad kergemini infektsioonid (leukopeenia).
- Naha tundlikkushäired, st põletus-, torkimis-, sügelus- või kipitustunne (paresteesia).
- Peavalu.
- Pearinglus.
- Kõhulahtisus.
- Iiveldus.
- Oksendamine.
- Haavandid või põletik suus.
- Kõhuvalu.
- Juuste väljalangemise intensiivistumine.
- Ekseem.
- Lööve.
- Sügelus.
- Kuiv nahk.
- Valu, paistetust ja hellust, enamasti labakäes või randmes.
- Teatud ensüümide (kreatiinfosfokinaasi) taseme tõus veres.
- Söögiisu kaotus.
- Kehakaalu langus (tavaliselt väheoluline).
- Jõuetus (nõrkus).
- Kerged allergilised reaktsioonid.
- Teatud maksaanalüüside väärtuste suurenemine.
- käte või jalgade närvide häired (perifeerne neuropaatia).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- Punavereliblede arvu vähenemine, mis võib muuta naha kahvatuks ja põhjustada nõrkust või hingeldust (aneemia).
- Vereliistakute arvu kerge vähenemine, mis suurendab riski verejooksu või verevalumite tekkeks.
- Maitsetundlikkuse häired.
- Nõgeslööve (urtikaaria).
- Kõõluserebend.
- Kaaliumi madal tase veres, mis võib põhjustada lihasnõrkust, tõmbulsi või südame rütmihäireid.
- Rasvade (kolesterooli ja triglütseriidide) sisalduse suurenemine veres.
- Fosfaadi taseme langus veres.
- Ärevus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- Tugev vererõhu tõus.
- Vererakkude hulga tugev vähenemine, mis võib põhjustada nõrkust, verevalumeid või soodustada infektsioone.
- Valgevereliblede arvu tugev vähenemine, mis soodustab infektsioonide teket (leukopeenia).
- Verehäired.
- Kopsupõletik (interstitsiaalne kopsuhaigus), mis võib lõppeda surmaga.
- Laktaatdehüdrogenaasi (vere koostises olev ensüüm) taseme tõus.
- Rasked infektsioonid (sh sepsis), mis võivad lõppeda surmaga.
- Hepatiit (maksapõletik).
- Naha ja silmavalgete muutumine kollaseks, mis on tingitud maksa või vere probleemidest (ikterus).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10000-st):

- Infektsioon, millele on iseloomulikud kõrge palavik, kurguvalu, nahalesioonid ja valgevereliblede arvu äärmine langus (agranulotsütoos).
- Kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas.
- Rasked, mõnikord eluohtlikud allergilised reaktsioonid (Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem).
- Raske allergiline reaktsioon.
- Peente veresoonte põletik (vaskuliit, sh naha nekrootiline vaskuliit).
- Raske maksakahjustus (st maksapuudulikkus, maksa nekroos), mis võib lõppeda surmaga.

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Neerupuudulikkus.
- Kusihappe taseme langemine alla normi.
- Pöörduv meeste viljatus.
- Naha luupus (iseloomulik lööve/erüteem nahal, mis on päikesevalgusega kokkupuutes)
- Psoriaas (esmane või süvenemine).

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

5. Kuidas Leflunomide Teva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või blistril pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Tabletid pudelis: Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Tabletid blistris: Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsi oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Leflunomide Teva sisaldab

- Toimeaine on leflunomiid.
 - Üks Leflunomide Teva 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg leflunomiidi.
- Teised abiained on:
 - Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, povidoon, krosprovidoon tüüp A, eelželatineeritud (maisi)tärklis, talk, veevaba kolloidne ränidioksiid, veevaba laktoos ja magneesiumstearaat.
 - Tableti kate: titaandioksiid, hüpromelloos, makrogool 400, kollane raudoksiid, polüsorbaat, kinoliinkollane alumiiniumlakk ja indigokarmiin alumiiniumlakk.

Kuidas Leflunomide Teva välja näeb ja pakendi sisu

Leflunomide Teva 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on tumebeežid kolmnurkse kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud „20“ ja teisele küljele „L“.

Pudelisse pakendatud Leflunomide Teva on saadaval pakendi suurustes 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Blistritesse pakendatud Leflunomide Teva on saadaval pakendi suurustes 28, 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:
Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

Tootjad:
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungari

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

TEVA Santé

Rue Bellocier
89107 Sens
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
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 321740

Ísland

ratiopharm Oy Sími: +358 20 180 5900

Lietuva

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.,

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud