

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Leflunomide ratiopharm 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Leflunomide ratiopharm 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Leflunomide ratiopharm 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg leflunomiidi.

Leflunomide ratiopharm 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg leflunomiidi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Leflunomide ratiopharm 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 76 mg laktoosi ja 0,06 mg sojaletsitiini.

Leflunomide ratiopharm 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 152 mg laktoosi ja 0,12 mg sojaletsitiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Leflunomide ratiopharm 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge või peaaegu valge ümar õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga ligikaudu 6 mm.

Leflunomide ratiopharm 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge või peaaegu valge ümar õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga 8 mm ja poolitusjoonega tableti ühel küljel. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Leflunomiid on näidustatud täiskasvanud patsientidel:

- aktiivse reumatoidartriidi raviks haigust moduleeriva ravimina (HMR),
- aktiivse psoriaatilise artriidi raviks.

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 ja psoriaatilise artriidi 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 päevas esimese 3 päeva vältel. Küllastusannuse ärajätmine võib vähendada kõrvaltoimete tekkeriski (vt lõik 5.1).
Leflunomiidi soovitatav säilitusannus on 10...20 mg üks kord päevas, sõltuvalt haiguse raskusastmest (aktiivsusest).
- Psoriaatiline artriit: ravi leflunomiidiga alustatakse küllastusannusega 100 mg üks kord päevas esimese 3 päeva vältel.
Leflunomiidi soovitatav säilitusannus on 20 mg üks kord päevas (vt lõik 5.1).

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

Patsientide erirühmad

Kergekujulise neerupuudulikkusega patsientidele ei ole annuse kohandamine vajalik.

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Leflunomide ratiopharmi ei soovitata 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 ratiopharm 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Leflunomide ratiopharm on suukaudseks manustamiseks. Tabletid tuleb alla neelata tervetena piisava koguse veega. Ravimi võtmine koos toiduga ei mõjuta leflunomiidi imendumist.

Leflunomide ratiopharm 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Leflunomide ratiopharm on suukaudseks manustamiseks. Tabletid tuleb alla neelata piisava koguse veega. Ravimi võtmine koos toiduga ei mõjuta leflunomiidi imendumist.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, peamise aktiivse metaboliidi, teriflunomiidi, või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainetes suhtes (eriti varasem Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs, multiformne erüteem).
- Maksafunktsiooni häirega patsiendid.
- Raskekujulise immuunpuudulikkusega, nt AIDS-i põdevad patsiendid.
- Patsiendid, kellel on oluliselt häiritud luuüdi funktsioon või väljendunud aneemia, leukopeenia, neutropeenid või trombotsütopeenid, mis ei ole põhjustatud reumatoidartriidist ega psoriaatilisest artriidist.
- Raskete infektsioonidega patsiendid (vt lõik 4.4).
- Mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsiendid, sest selle patsiendirühma osas puudub piisav kliiniline kogemus.
- Raskekujulise hüpoproteineemiaga patsiendid, nt. nefrootilise sündroomi korral.

- Rasedad või fertiilses eas naised, kes ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid leflunomiidiga ravi 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 metotrekstaat) pole soovitatav.

Leflunomiidi aktiivse metaboliidi A771726 poolväärtusaeg on tavaliselt 1...4 nädalat. Tõsised kõrvaltoimed (nt hepatotoksilisus, hematotoksilisus või allergilised reaktsioonid, vt allpool) võivad ilmned 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.

Maksareaktsioonid

Leflunomiidravi ajal on esinenud üksikuid tõsiseid maksakahjustusi, sealhulgas surmaga lõppenud juhte. 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 analüüsi 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 verevalkudega ning elimineerub metaboliseerudes maksas ja erituses sapiga, võib A771726 plasmakontsentratsioon olla hüpoproteineemilistel patsientidel suurenenud. Leflunomide ratiopharm on vastunäidustatud raskekujulise hüpoproteineemiaga või maksafunktsiooni häirega 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 kahjustatuse või luuüdi supressiooni riskiga patsientidel on hematoloogiliste häirete risk suurenenud. Selliste toimete ilmnemisel tuleb kaaluda puhastusprotseduuri (vt allpool) läbiviimist A771726 plasmakontsentratsiooni langetamiseks.

Raskekujuliste hematoloogiliste reaktsioonide, kaasaarvatud pantsütopeenia korral tuleb ravi Leflunomide ratiopharmiga 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, asatiopriiniga 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 iga (nt metotreksaat) pole soovitatav, kuna see võib põhjustada lisa- või sünergistlikku toksilisust (nt hepato- või hematotoksilisust).

Teriflunomiidi ei ole soovitatav manustada koos leflunomiidiga, sest leflunomiid on teriflunomiidi lähteaine.

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 (nt kineetiline koostoime, organtoksilisust).

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 sagedamini jälgida.

Nahareaktsioonid

Haavandilise stomatiidi korral tuleb leflunomiidravi katkestada.

Väga harva on leflunomiidiga ravitud patsientidel esinenud Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilist epidermolüüsi ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (DRESS). Selliste naha ja/või limaskestareaktsioonide ilmnemisel, mis annavad alust kahtlustada ülalnimetatud raskekujulisi reaktsioone, tuleb Leflunomide ratiopharm ja muu võimalikult seotud ravi katkestada ning alustada leflunomiidi puhastusprotseduuriga. Vajalik on täielik puhastusprotseduur. Leflunomiidravi kordamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos (HLH) / makrofaagide aktivatsiooni sündroom (MAS)

Leflunomiidiga ravitud patsientidel on teatatud hemofagotsütaarsest lümfohistiotsütoosist (HLH), sh makrofaagide aktivatsiooni sündroomist (MAS).

Kuigi harva, võib leflunomiidiga seotud ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) tüsistuda HLH või MAS-iga. HLH/MAS-i juhtudest on teatatud ka DRESS-ist sõltumatult.

HLH/MAS on tõsine ja potentsiaalselt eluohtlik hüperinflammatoorne seisund. Kliinilisteks nähtudeks võivad olla püsiv palavik, lööve, neuroloogilised sümptomid, hepatosplenomegalia, lümfadenopaatia, tsütopeeniad, märkimisväärselt suurenenud seerumi ferritiini tase, hüpertriglütserideemia ning maksafunktsiooni ja hüübimishäired.

Patsiente tuleb teavitada HLH/MAS-iga seotud nähtudest ja sümptomitest ning soovitada neil viivitamatult pöörduda arsti poole, kui sellised sümptomid tekivad leflunomiidiga ravi ajal.

Kui patsientidel tekib mõni neist seisunditest, tuleb leflunomiidiga ravi lõpetada ja läbi viia kiirendatud ravimi puhastusprotseduur (vt lõik 4.4). Varajane diagnoosimine ja viivitamatu ravi on olulised ravitulemuste parandamiseks.

Leflunomiidi kasutamise järgselt on täheldatud mädavillilist psoriaasi ja psoriaasi süvenemist. Arvestades patsiendi haigust ja eelnevat kulgu võiks kaaluda ravi katkestamist.

Leflunomiidiga ravi ajal võivad patsientidel tekkida nahahaavandid. Kui kahtlustatakse leflunomiidiga seotud nahahaavandit või kui nahahaavandid püsivad hoolimata asjakohasest ravist, tuleb kaaluda leflunomiidi ärajätmist ja täielikku puhastusprotseduuri. Otsus jätkata ravi leflunomiidiga pärast nahahaavandeid peab põhinema kliinilisel hinnangul haava piisava paranemise kohta.

Leflunomiidiga ravi ajal võib patsientidel tekkida operatsioonijärgne haavade paranemise häire. Individuaalse hindamise põhjal võib kaaluda leflunomiidiga ravi katkestamist perioperatiivsel perioodil ja rakendada allpool kirjeldatud puhastusprotseduuri. Katkestamise korral peab otsus jätkata ravi leflunomiidiga põhinema kliinilisel hinnangul haava piisava paranemise kohta.

Infektsioonid

Teadaolevalt võib immunosupressiivne ravi – nt leflunomiid – põhjustada patsientide suuremat vastuvõtlikkust infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide suhtes. Infektsioonid võivad oma kulult olla raskemad, nõudes seetõttu varast ja hoolikat ravi. Raskekujuliste kontrollimatute infektsioonide tekkimisel võib olla vajalik leflunomiidi manustamise peatamine ja puhastusprotseduuri alustamine nagu allpool kirjeldatud.

Harvadel juhtudel on patsientidel, kes saavad leflunomiid-ravi koos teiste immunosupressantidega, täheldatud progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat (PML).

Enne ravi alustamist tuleb kõiki patsiente kontrollida aktiivse ja inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes vastavalt kohalikele nõuetele. See võib hõlmata haiguse anamneesi, võimalikku varasemat kontakti tuberkuloosiga ja/või asjakohast sõeluuringut, nt kopsude röntgenuuring, tuberkuliiniproov ja/või gamma-interferooni vabanemise analüüs, vastavalt nõuetele. Arstid peavad meeles pidama tuberkuliini nahaproovi valenegatiivse tulemuse võimalust, eriti raskes seisundis või immuunpuudulikkusega patsientidel. Patsiente, kes on põdenud tuberkuloosi, tuleb hoolikalt jälgida infektsiooni võimaliku taastekke tõttu.

Respiratoorsed reaktsioonid

Ravi ajal leflunomiidiga on teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest ja harvadel juhtudel pulmonaalsest hüpertensioonist ja kopsusõlmedest (vt lõik 4.8). Varasema interstitsiaalse kopsuhaigusega patsientidel võib interstitsiaalse kopsuhaiguse ja pulmonaalse hüpertensiooni risk olla suurem. Interstitsiaalne kopsuhaigus on potentsiaalselt surmaga lõppev haigus, mis võib ravi ajal esineda ägedal kujul. Pulmonaalsete sümptomite, nagu köha ja düspnoe, tekkimisel võib olla vajalik lõpetada ravi ning viia läbi põhjalikumaid uuringuid.

Perifeerne neuropaatia

Leflunomiidiga ravitavatel patsientidel on teatatud perifeerse neuropaatia juhtudest. Enamik patsientidest paranes pärast ravi katkestamist leflunomiidiga. 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 leflunomiidiga ravitaval patsiendil tekib perifeerne neuropaatia, tuleb kaaluda ravi katkestamist leflunomiidiga ja ravimi puhastusprotseduuri tegemist (vt lõik 4.4).

Koliit

Leflunomiidiga ravitud patsientidel on teatatud koliidi, sh mikroskoopilise koliidi juhtudest. Leflunomiidiga ravitavatel patsientidel, kellel on seletamatu krooniline kõhulahtisus, tuleb teha asjakohased diagnostilised protseduurid.

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. Vastavaid loomkatseid ei ole läbi viidud. Võimaliku riski minimeerimiseks peaksid meespatsiendid, kes soovivad last eostada, katkestama ravi leflunomiidiga ning võtma 8 g kolestüramiini 3 korda päevas 11 päeva jooksul või 50 g aktiivsöepulbrit 4 korda päevas 11 päeva jooksul.

Kummalgi juhul määratakse seejärel esimest korda A771726 kontsentratsioon vereplasmas. Seejärel, vähemalt 14 päeva möödudes, määratakse A771726 kontsentratsioon vereplasmas 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 päevas. Alternatiivselt manustatakse 50 g aktiivsöe pulbrit 4 korda päevas. Täielikuks puhastumiseks kulub tavaliselt 11 päeva. Protseduuri kestust võib muuta sõltuvalt kliinilistest või laboratoorsetest parameetritest.

Ioniseeritud kaltsiumi sisalduse määramise häire

Sõltuvalt kasutatavast ioniseeritud kaltsiumi analüsaatorist (nt veregaasi analüsaator) võib analüüs leflunomiid- ja/või teriflunomiid-ravi (leflunomiidi aktiivne metaboliit) saaval patsiendil näidata tegelikust madalamat kaltsiumisisaldust veres. Seetõttu tuleb leflunomiidi või teriflunomiidiga ravitavate patsientide puhul, kellel tuvastatakse vähenenud ioniseeritud kaltsiumi sisaldus veres, arvesse võtta. Kaheldavate mõõtmistulemuste korral on soovitatav määrata kogu albumiinkorrigeeritud seerumi kaltsiumisisaldus.

Abiained

Laktoos

Leflunomide ratiopharm sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

Metotreksaat

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 ravimpreparaadiga 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 ravimpreparaadiga ja 3 patsiendil pärast leflunomiidravi katkestamist.

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

Vaktsineerimine

Kliinilised andmed vaktsineerimise efektiivsuse ja ohutuse kohta ravi ajal leflunomiidiga puuduvad. Elusvaktsiinidega vaktsineerimine ei ole soovitatav. Elusvaktsiinidega vaktsineerimise planeerimisel pärast ravi lõpetamist Leflunomide ratiopharm'iga, tuleb arvestada leflunomiidi pika poolväärtusajaga.

Varfariin ja teised kumariini tüüpi antikoagulandid

Leflunomiidi ja varfariini koosmanustamisel on teatatud protrombiini aja pikenemise üksikjuhtudest. Kliinilise farmakoloogia uuringus (vt allpool) täheldati A771726 ja varfariini farmakodünaamilist koostoimet. Varfariini või teiste kumariini tüüpi antikoagulantide samaaegsel manustamisel on soovitatav rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) hoolikas jälgimine ja monitooring.

MSPVA/kortikosteroidid

Juhul kui patsient juba kasutab mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA) ja/või kortikosteroide, võib ta seda jätkata ka pärast ravi alustamist leflunomiidiga.

Teiste ravimite toime leflunomiidile:

Kolestüramiin või aktiivsüsi

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.

CYP450 inhibiitorid ja indutseerijad

In vitro inhibeerimisuuringud inimese maksa mikrosoomidega näitavad, et tsütokroom P450(CYP) 1A2, 2C19 ja 3A4 osalevad leflunomiidi biotransformatsioonis. *In vivo* läbiviidud koostoime uuring leflunomiidi ja tsimetidiiniga (mittespetsiifiline nõrk tsütokroom P450 (CYP) inhibiitor) on näidanud olulise toime puudumist A771726-le. Leflunomiidi ühekordse annuse samaaegsel manustamisel rifampitsiini (mittespetsiifiline tsütokroom P450 indutseerija) korduvaid annuseid saavatele isikutele suurenesid A771726 plasmaväärtused umbes 40%, samal ajal kui AUC ei muutunud oluliselt. Nimetatud efekti mehhanism on ebaselge.

Leflunomiidi toime teistele ravimitele

Suukaudsed kontratseptiivid

Uuringus, mille käigus manustati leflunomiidi tervetele naissoost vabatahtlikele üheaegselt kolme faasilise suukaudse kontratseptiiviga, mis sisaldas 30 µg etinüülöstradiooli, ei leitud kontratseptiivide toime vähenemist ega A771726 farmakokineetika muutust. Täheldati farmakokineetilist koostoimet A771726 ja suukaudsete kontratseptiividega (vt allpool).

On tehtud järgnevad A771726 (leflunomiidi peamine aktiivne metaboliit) farmakokineetilised ja farmakodünaamilised koostoimeuuringud. Leflunomiidi soovituslike annuste kasutamisel ei saa välistada koostoimeid sarnaste ravimitega, mistõttu leflunomiidiga ravitavatel patsientidel tuleb arvestada uuringu tulemuste ja soovitustega alljärgnevalt:

Toime repagliniidile (CYP2C8 substraat)

A771726 korduval manustamisel täheldati repagliniidi keskmise C_{max} ja AUC tõusu (vastavalt 1,7 ja 2,4 korda), A771726 inhibeerib eeldatavasti CYP2C8 *in vivo*. Seetõttu on soovitatav jälgida patsiente, kellele samaaegselt manustatakse ravimeid, mis biotransformeeruvad CYP2C8 vahendusel nt repagliniid, paklitakseel, pioglitason või rosiglitason, sest süsteemne saadavus võib suurened.

Toime kofeiinile (CYP1A2 substraat)

A771726 korduval manustamisel täheldati kofeiini keskmise C_{max} ja AUC langust (CYP1A2 substraat) vastavalt 18% ja 55%, A771726 on eeldatavasti CYP1A2 nõrk indutseerija *in vivo*. Seetõttu tuleb ravi ajal ettevaatusega kasutada ravimeid, mis biotransformeeruvad CYP1A2 vahendusel (nt duloksetiin, alosetroon, teofülliin ja tisanidiin), kuna see võib põhjustada nende ravimite efektiivsuse vähenemist.

Toime orgaaniliste anioonide transporter 3 (OAT3) substraatidele

A771726 korduval manustamisel täheldati tsefakloori keskmise C_{max} ja AUC tõusu (vastavalt 1,43 ja 1,54 korda), A771726 inhibeerib eeldatavasti OAT3 *in vivo*. Seetõttu on vaja ettevaatlik olla kui manustatakse samaaegselt OAT3 substraatidega nagu tsefakloor, bensüülpenitsilliin, tsiprofloksatsiin, indometatsiin, ketoprofeen, furosemiid, tsimetidiin, metotreksaat, zidovudiin.

Toime rinnavähi resistentsusvalgule (ingl *Breast Cancer Resistance Protein*, BRCP) ja/või orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide B1 ja B3 (OATP1B1/B3) substraatidele

A771726 korduval manustamisel täheldati rosuvastatiini keskmise C_{max} ja AUC tõusu (vastavalt 2,65 ja 2,51 korda). Rosuvastatiini sisalduse suurenemine vereplasmas ei mõjutanud HMG-CoA reduktaasi aktiivsust. Samaaegsel kasutamisel ei tohi rosuvastatiini annus ületada 10 mg üks kord ööpäevas. BRCP teiste substraatide (nt metotreksaat, topotekaan, sulfasalasiin, daunorubitsiin, doksorubitsiin) ja OATP substraatide, eriti HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (nt simvastatiin, atorvastatiin, pravastatiin, metotreksaat, nategliniid, repagliniid, rifampitsiin), samaaegsel manustamisel tuleb olla ettevaatlik. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida nähtude ja sümptomite suhtes, mis viitavad nende ravimite süsteemse saadavuse suurenemisele ja kaaluda nende ravimite annuse vähendamist.

Toime suukaudsele kontratseptiivile (0,03 mg etüüülöstradiooli ja 0,15 mg levonorgestreeli)

A771726 korduval manustamisel täheldati etüüülöstradiooli keskmise C_{max} ja $AUC_{0...24}$ tõusu (vastavalt 1,58 ja 1,54 korda) ja levonorgestreeli keskmise C_{max} ja $AUC_{0...24}$ tõusu (vastavalt 1,33 ja 1,41 korda). Kuigi taoline koostoime ei oma oodatavasti kõrvaltoimet suukaudsete kontratseptiivide efektiivsusele, tuleb sellega arvestada suukaudse kontratseptiivi valikul.

Toime varfariinile (CYP2C9 substraat)

A771726 korduv manustamine ei mõjutanud S-varfariini farmakokineetikat, mis näitab, et A771726 ei ole CYP2C9 inhibiitor ega indutseerija. A771726 ja varfariini koosmanustamisel täheldati rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) maksimaalse väärtuse vähenemist 25%, võrreldes ainult varfariini manustamisega. Varfariiniga koosmanustamisel on soovitatav hoolikalt jälgida ja monitoorida INR-i väärtust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse ajal kasutatuna võib leflunomiidi aktiivne metaboliit A771726 põhjustada tõsiseid väärarenguid. Raseduse ajal on Leflunomide ratiopharm 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 rasedusid tahtmatult, jätkates ravi leflunomiidiga kuni kolm nädalat pärast rasestumist, millele järgnes ravimi elimineerimisprotseduur, ei täheldatud märkimisväärsed erinevusi ($p=0,13$) suurte struktuursete arenguhäirete 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 vereplasmas 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, ei ole eeldatavasti teratogeensuse ohtu.

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 päevas 11 päeva jooksul.
- alternatiivselt manustatakse 50 g aktiivsoepulbrit 4 korda päevas 11 päeva jooksul.

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

Naisi, kes soovivad rasestuda, tuleb teavitada, et enne rasestumist ja pärast ravi katkestamist on nõutav 2-aastane ooteperiood. Juhul, kui kuni 2-aastane ooteperiood usaldusväärseid kontratseptive kasutades tundub ebapraktiline, on soovitatav profülaktiline puhastusprotseduur.

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Fertiilsuse loomkatsed ei ole näidanud toimet isas- ja emasloomade fertiilsusele, kuid korduvtoksilisuse uuringutes täheldati kõrvaltoimeid isasloomade suguorganites (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Selliste kõrvaltoimete, nagu pearingluse esinemisel võivad patsiendi kontsentreerumisvõime ja reaktsioonikiirus olla häiritud. Sellistel juhtudel tuleb autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest loobuda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete oodatava sageduse klassifikatsioon:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Harv: tõsised infektsioonid, kaasa arvatud sepsis, mis võib osutuda fataalseks.

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

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

Mõnede immunosupressantide kasutamisel suureneb malignisatsiooni, eriti lümfoproliferatiivsete häirete oht.

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 vahetult eelnev, samaaegne või järgnev kasutamine võib olla seotud hematoloogilise riski tõusuga.

Immuunsüsteemi häired

Sage: kerged allergilised reaktsioonid

Väga harv: tõsised anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid, vaskuliit, kaasa arvatud 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, pööratustunne, perifeerne neuropaatia

Südame häired

Sage: vererõhu kerge tõus
Harv: vererõhu tõsine tõus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: interstitsiaalne kopsuhaigus (kaasa arvatud interstitsiaalne pneumoniit), mis võib osutada fataalseks
Teadmata: pulmonaalne hüpertensioon, kopsusõlm

Seedetrakti häired

Sage: koliit, sh mikroskoopiline koliit, nt lümfotsütaarne koliit, kollageenkoliit, diarröa, iiveldus, oksendamine, suu limaskesta 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: tõsine maksakahjustus, nt maksapuudulikkus ja äge maksanekroos, mis võib osutada fataalseks

Naha ja nahaaluskoe kahjutused

Sage: juuste suurenenud väljalangemine, ekseem, lööve (sh makulopapulaarne lööve), sügelus, kuiv nahk
Aeg-ajalt: urtikaaria
Väga harv: toksiline epidermolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
Teadmata: naha erütematoosluupus, mädavilliline psoriaas või psoriaasi süvenemine, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS), nahahaavand

Lihas-skeleti ja sidekoe häired

Sage: tenosünoviit
Aeg-ajalt: kõõlusrebend

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: anoreksia, kaalukaotus (tavaliselt väheoluline), asteenia

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Teatatud on kroonilistest üleannustamistest patsientidel, kes võtsid leflunomiidi soovitatavast päevaannusest 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, diarröa, maksaensüümide aktiivsuse tõus, aneemia, leukopeenia, sügelus 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 vältel 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 vältel) 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 rühm: selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AK01.

Farmakoloogilised andmed inimestel

Leflunomiid on antiproliferatiivsete omadustega haiguse kulgu modifitseeriv reumavastane ravim.

Farmakoloogilised andmed 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 aluseks terapeutilisele toimele.

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 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 vältel ja kestis kogu raviperioodi.

Randomiseeritud, topeltpimemeetodil 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 topeltpimemeetodil teostatud aktiivse kontrollrühmaga uuringus, milles osales 94 (47 ravihaara kohta) polüartikulaarse kuluga juveniilse reumatoidartriidiga patsienti. 3...17 aasta vanustel patsientidel oli aktiivne polüartikulaarse 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 ($DOI \geq 30\%$ ($p=0,02$)). 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.

Psoriaatiline artriit

Kontrollitud randomiseeritud topeltpime uuring 3L01 kinnitas leflunomiidi toimet 188 psoriaatilise artriidi patsiendil, kellele manustati leflunomiidi 20 mg päevas. Ravi kestis 6 kuud.

Leflunomiid 20 mg/päevas vähendas psoriaatilise artriidiga patsientide artriidi sümptomeid platseeboga võrreldes oluliselt enam: leflunomiidi grupis oli PsARC (*Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria* – psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumid) ravivastus 59% ja platseebogrupis 29,7% ($p < 0,0001$). Leflunomiidi funktsiooni parandav ning nahakoldeid vähendav toime oli mõõdukas.

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 topeltpimedaga 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 ^{14}C -leflunomiidiga kolmel tervel vabatahtlikul ei leitud leflunomiidi muutumatul kujul plasmas, uriinis ega väljaheites. Teistes uuringutes on väga harva plasmast leitud muutumatut leflunomiidi, sedagi vaid kontsentratsioonis suurusjärguga ng/ml.

Ainuke plasmas leitav radioaktiivne metaboliit oli A771726. See metaboliit on aluseks praktiliselt kogu leflunomiidi toimele *in vivo*.

Imendumine

^{14}C -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 vältel. 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). 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 seonduvust valkudega ei mõjutanud, 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 koostoimel oleks 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-trifluorometüülaniliin). 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 umbes 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 leiduvad metaboliidid olid leflunomiidi glükuroniidid (peamiselt 0...24 tunni proovides) ja A771726 oksaniliinhappe derivaat. Peamine väljaheites leiduv komponent oli A771726.

On kindlaks tehtud, et aktiivsõe 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 dialüüsiga.

Maksakahjustus

Maksapuudulikkusega patsientide ravi osas andmed puuduvad. 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 pediaatrilisel patsiendil vanuses 3...17 aastat, kellel oli polüartikulaarse kuluga juveniilne reumatoidartriit (JRA). Nende uuringuandmete põhjal teostatud populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et pediaatrilistel 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 vältel ilmnes, et peamisteks toksilisuse märklaudelunditeks olid luuüdi, veri, seedetrakt, nahk, põrn, harnääre 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 immunosupressioonist 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. Samalaadses 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 ilmnesid kõrvaltoimed meessuguelunditele. Viljakus ei vähenenud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Väheasendatud hüdroksüpropüütselluloos
Viinhape
Naatriumlaurüülsulfaat
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Letsitiin (sojaoad)
Polü(vinüülalkohol)
Talk
Titaandioksiid (E171)
Ksantaankummi

6.2 Sobimatus

Ei kohalda.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

40 ml pudel, millel on kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) lai kael, polüpropüleenist keeratav kork ja integreeritud kuivatusainega (valgesilkageel) mahuti, mis sisaldab kas 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

Leflunomide ratiopharm 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/10/654/001
EU/1/10/654/002

Leflunomide ratiopharm 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/10/654/003
EU/1/10/654/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. november 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. juunil 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Saksamaa

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

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).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja (MLH) peab tagama, et kõik arstid, kes oodatavalt kirjutavad välja/kasutavad leflunomiidi, varustatakse hariva materjali paketiga 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 ALATi suurenemise korral.
- 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.

Müügiloa hoidja peab tagama, et kõik võrdlusravimi ohutusprofiilis tehtud muudatused, mis nõuavad muudatuste tegemist riskijuhtimise plaanis või ravimiinfos, viiakse Leflunomide ratiopharmi jaoks koheselt sisse.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Leflunomide ratiopharm 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
leflunomidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg leflunomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja sojaletsitiini. 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(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/654/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/654/002 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Leflunomide ratiopharm 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Leflunomide ratiopharm 10 mg tabletid
leflunomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 10 mg leflunomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja sojaletsitiini. Vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett
30 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ratiopharm GmbH

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/654/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/654/002 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Leflunomide ratiopharm 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
leflunomidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg leflunomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja sojaletsitiini. 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(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/654/003 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/654/004 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Leflunomide ratiopharm 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Leflunomide ratiopharm 20 mg tabletid
leflunomiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 20 mg leflunomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja sojaletsitiini. Vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett
30 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ratiopharm GmbH

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/654/003 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/654/004 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Leflunomide ratiopharm 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. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Leflunomide ratiopharm ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Leflunomide ratiopharmi võtmist
3. Kuidas Leflunomide ratiopharmi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Leflunomide ratiopharmi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Leflunomide ratiopharm ja milleks seda kasutatakse

Leflunomide ratiopharm sisaldab toimeainet leflunomiidi, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse reumavastasteks ravimiteks.

Leflunomide ratiopharmi kasutatakse aktiivse reumatoidartriidi või aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel.

Reumatoidartriidi sümptomid on liigeste põletik, liigeste turse, liigesjäikus ja valu. Teised kogu organismi haaravad sümptomid on isutus, palavik, jõuetus ja aneemia (vere punarakkude vähesus).

Aktiivse psoriaatilise artriidi sümptomite hulka kuuluvad liigeste põletik, liigeste turse, liigesjäikus, valu ja punased, soomusjad laigud nahal (nahakahjustused).

2. Mida on vaja teada enne Leflunomide ratiopharmi võtmist

Leflunomide ratiopharmi ei tohi võtta

- kui teil on kunagi olnud **allergiline** reaktsioon leflunomiidi (eeskätt tõsine nahareaktsioon, millega tihti kaasnevad palavik, liigesevalu, punased laigud või villid nahal, nt Stevensi-Johnsoni sündroom), maapähklite või soja või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes või kui te olete allergiline teriflunomiidile (kasutatakse hulgiskleroosi raviks),
- kui teil on **maksatalitluse** häire,
- kui teil on mõõdukas või raske **neerutalitluse** häire,
- kui teil on **vere valgusisalduse** ulatuslik vähenemine (hüpoproteineemia),
- kui te põete haigust, mis pärsib teie **immuunsüsteemi** (nt AIDS),
- kui teil on **luuüdi** talitluse häire või kui vere punaliblede, valgeliblede või vereliistakute arv on langenud,
- kui te põete **tõsist infektsioonhaigust**,
- kui te olete **rased**, kahtlustate rasedust või toidate rinnaga last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Leflunomide ratiopharmi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- kui teil on kunagi olnud **põletik kopsus** (interstitsiaalne kopsuhaigus);

- kui olete kunagi põdenud **tuberkuloosi** või olete olnud kontaktis inimesega, kellel on või on olnud tuberkuloos. Teie arst võib määrata uuringud, et teha kindlaks, kas teil on tuberkuloos;
- kui olete **meessoost** ja soovite isaks saada. Ei saa välistada Leflunomide ratiopharmi eritumist seemnevedelikku, ravi ajal Leflunomide ratiopharmiga tuleb kasutada tõhusat rasestumisvastast vahendit. Mehed, kes soovivad isaks saada, peavad ühendust võtma oma arstiga, kes võib neile soovitada Leflunomide ratiopharmi kasutamise lõpetamist ning teatud ravimite võtmist, mis väljutavad Leflunomide ratiopharmi kiiresti ja piisavalt nende organismist. Teile teostatakse vereanalüüsid, kinnitamaks Leflunomide ratiopharmi piisavat eritumist organismist ning pärast seda peaksite veel ootama vähemalt 3 kuud enne viljastamist;
- kui teil plaanitakse **spetsiifilist vereanalüüsi (kaltsiumisisalduse määramine verest)**. Analüüs võib ekslikult näidata tegelikust madalamat kaltsiumisisaldust veres.
- kui teile tehakse või teil on hiljuti olnud **suurem operatsioon** või kui teil on **pärast operatsiooni ikka veel paranemata haav**. Leflunomide ratiopharm võib halvendada haavade paranemist.

Mõnikord võib Leflunomide ratiopharm põhjustada vereloomme-, maksa-, kopsuhäireid või häireid käte või jalgade närvides. See võib põhjustada ka tõsiseid allergilisi reaktsioone (sh eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (ingl DRESS)) või suurendada tõsise infektsiooni tekkeohtu. Palun lugege lisainformatsiooni lõigust 4 (Võimalikud kõrvaltoimed).

DRESS algab gripi-sarnaste sümptomite ja lööbe tekkega näol, mis edasi levib mujale, koos kõrge palavikuga, vereanalüüsides vastustes maksaensüümide taseme tõusu ja vere teatud tüüpi valgeliblede arvu tõusuga (eosinofiilia) ning lümfisõlmede suurenemisega.

Hemofagotsütaarne lümfhistiotsütoos (HLH)

Leflunomide ratiopharmi võtvatel patsientidel on teatatud harvaesinevast, kuid väga tõsisest immuunsüsteemi reaktsioonist.

- **Pöörduge viivitamatult oma arsti või apteekri poole**, kui teil tekib Leflunomide ratiopharmi võtmise ajal mõni järgmistest sümptomitest: palavik, lööve, neuroloogilised sümptomid (nt värisemine või treemor, segasus seisund, ajufunktsiooni häired).

Enne ravi alustamist Leflunomide ratiopharmiga ja ka ravi ajal võtab teie arst teilt **vereproove**, et regulaarselt jälgida vererakkude hulka ja maksa seisundit. Samuti tuleb regulaarselt teie vererõhku kontrollida, sest Leflunomide ratiopharm võib põhjustada vererõhu tõusu.

Rääkige oma arstile, kui teil on seletamatu krooniline kõhulahtisus. Teie arst teeb lisauuringuid diferentsiaaldiagnoosi jaoks.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib Leflunomide ratiopharmiga ravi ajal nahahaavand (vt ka lõik 4).

Lapsed ja noorukid

Leflunomide ratiopharm ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18 a noorukitel.

Muud ravimid ja Leflunomide ratiopharm

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud käsimüügiravimid.

See on eriti oluline kui te võtate:

- teisi **reumatoidartriidi** ravimeid nagu malaariavastased preparaadid (nt klorokviin ja hüdroksüklorokviin), lihasesiseseid või suukaudseid kullapreparaate, D-penitsillamiin, asatiopriin ja teised immunosupressiivsed ravimid (nt metotreksaat), sest nende kombineerimine ei ole soovitatav;
- varfariini ja teisi suukaudseid ravimeid, mida kasutatakse verehüübivuse vähendamiseks, sest selle ravimi kõrvaltoimete tekkeohu vähendamiseks on vajalik jälgimine;
- teriflunomiidi hulgiskleroosi korral;
- repagliniidi, pioglitasoni, nategliniidi või rosiglitasoni diabeedi korral;
- daunorubiini, doksorubiini, paklitakseeli või topotekaani vähi korral;

- duloksetiini depressiooni, kusepidamatuse või diabeetilise neeruhaiguse korral;
- alosetrooni raske kõhulahtisuse korral;
- teofüllini astma korral;
- tisanidiini lihasrelaksandina;
- suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid (sisaldavad etüüülöstradioli ja levonorgestreeli);
- tsefakloori, bensüülpenitsilliini (G-penitsilliin), tsiprofloksatsiini infektsiooni korral;
- indometatsiini, ketoprofeeni valu või põletiku korral;
- furosemiidi südamehaiguse korral (diureetikum, vee väljutamise ravim);
- zidovudiini HIV infektsiooni korral;
- rosvastatiini, simvastatiini, atorvatatiini, pravastatiini hüperkolesteroleemia korral (kolesterooli kõrge tase);
- sulfasalasiini põletikulise soolehaiguse või rematoidartriidi korral;
- **ravimit, mida nimetatakse kolestüramiiniks (kasutatakse kõrge kolesteroolisisalduse langetamiseks) või aktiivsütt**, sest need vähendavad organismi imendunud Leflunomide ratiopharmi kogust.

Juhul, kui te tarvitate mingit mittesteroidset **põletikuvastast ravimit** (MSPVA) ja/või **kortikosteroide**, võite seda jätkata ka pärast ravi alustamist Leflunomide ratiopharmiga.

Vaktsineerimised

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

Leflunomide ratiopharm koos, toidu, joogi ja alkoholiga

Leflunomide ratiopharmi võib võtta koos toiduga või eraldi.

Ravi vältel Leflunomide ratiopharmiga ei ole soovitatav tarbida alkoholi. Alkoholi tarbimine sel ajal võib suurendada maksakahjustuse tekkeriski.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Leflunomide ratiopharmi kui olete või arvate ennast olevat **rase**. Kui te olete rase või rasestute Leflunomide ratiopharmi võtmise ajal, on lapsel tõsiste sünnidefektide suurenenud tekkerisk. Sünnitusealised naised ei tohi võtta Leflunomide ratiopharmi usaldusväärset rasestumisvastast vahendit kasutamata.

Kui te planeerite rasestuda pärast ravi lõpetamist Leflunomide ratiopharmiga, rääkige sellest oma arstile, kuna enne planeeritavat rasedust peate olema kindel, et Leflunomide ratiopharmi ei ole enam teie organismis. See võib võtta aega kuni 2 aastat. Seda perioodi saab lühendada mõne nädalani, võttes teatud ravimeid, mis kiirendavad Leflunomide ratiopharmi väljutamist teie organismist. Kummalgi juhul peavad vereanalüüsid Leflunomide ratiopharmi piisavat eemaldumist kinnitama, ning pärast seda peaksite veel ootama vähemalt mõne kuu enne, kui rasestute.

Täiendava teabe saamiseks laboratoorsete analüüside kohta pöörduge oma arsti poole.

Kui te kahtlustate, et olete ravi ajal Leflunomide ratiopharmiga või kahe aasta jooksul pärast ravi lõpetamist rasestunud, peate **viivitamatult** pöörduma oma arsti poole raseduse kindlakstegemiseks. Kui testid teie rasedust kinnitavad, võib arst teile soovitada ravi teatud ravimitega, mis väljutavad Leflunomide ratiopharmi kiiresti ja piisavalt teie organismist ning see võib vähendada riski lapsele.

Ärge võtke Leflunomide ratiopharmi **rinnaga toitmise ajal**, kuna leflunomiid eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Leflunomide ratiopharm võib põhjustada peapööritust, see võib häirida teie keskendumisvõimet ja reaktsioonikiirust. Kui tunnete, et teie keskendumisvõime ja reaktsioonikiirus on häiritud, ärge juhtige autot või käsitsege masinaid.

Leflunomide ratiopharm sisaldab laktoosi

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

Leflunomide ratiopharm sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Leflunomide ratiopharm sisaldab sojaletsitiini

Kui te olete maapähklitele või sojale allergiline, ei tohi te seda ravimit kasutada.

3. Kuidas Leflunomide ratiopharmi 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.

Tavaliseks annuseks ravi alustamisel Leflunomide ratiopharmiga on üks 100 mg tablett üks kord ööpäevas esimese kolme päeva vältel. Seejärel vajab enamus patsiente:

- reumatoidartriidi raviks: 10 mg või 20 mg Leflunomide ratiopharmi üks kord päevas sõltuvalt haiguse raskusastmest,
- psoriaatilise artriidi raviks: 20 mg Leflunomide ratiopharmi üks kord päevas.

Tablett tuleb **alla neelata tervena** koos rohke koguse **veega**.

Seisundi paranemist võite märgata umbes 4 nädalat või kauem kestnud ravi järel. Mõnedel patsientidel võib pärast 4...6-kuulist ravi seisund veelgi paraneda.

Tavaliselt kestab ravi Leflunomide ratiopharmiga pikka aega.

Kui te võtate Leflunomide ratiopharmi rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Leflunomide ratiopharm't rohkem kui ette nähtud, pöörduge oma arsti poole või otsige muud meditsiinilist abi. Võimaluse korral võtke oma ravimid või ravimikarp kaasa, et neid arstile näidata.

Kui te unustate Leflunomide ratiopharmi võtta

Kui unustasite ravimit võtta, tehke seda meenumisel koheselt, kui see pole just liiga lähedal järgmise annuse võtmise ajale. 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 **koheselt** oma arstile ja lõpetage Leflunomide ratiopharmi võtmine:

- kui te tunnete **nõrkust**, uimasust või peapööritust või **hingamisraskust**, kuna see võib olla tõsise allergilise reaktsiooni märgiks,
- kui teil tekib **nahalööve** või **suuhaavandid**, kuna see võib viidata tõsise, mõnikord eluohtliku reaktsiooni tekkele (nn Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (ingl DRESS)), vt lõik 2.

Rääkige **koheselt** 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 **köha**, sest see ravim võib suurendada tõsise või eluohtliku infektsiooni tekkeriski,
- **köha** või **hingamisprobleemid**, sest see võivad viidata kopsuprobleemidele (interstitsiaalne kopsuhaigus või pulmonaalne hüpertensioon või kopsusõlm).
- ebataoline torkiv tunne, nõrkus või valu kätes või jalgades, mis võib viidata närvide häiretele (perifeerne neuropaatia).

Sagedased kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia),
- kergekujulised allergilised reaktsioonid,
- isutus, kehakaalu langus (tavaliselt mitteoluline),
- väsimus (asteenia),
- peavalu, peapööritus,
- ebataolised tundmused nahas, nt kipeldus (paresteesia),
- vähenemine vererõhu tõus,
- koliit,
- kõhulahtisus,
- iiveldus, oksendamine,
- suu limaskestade põletik või haavandid,
- kõhuvalu,
- mõnede maksatalitluse näitajate väärtuse suurenemine,
- suurenenud juuste välja langemine,
- ekseem, naha kuivus, lööve, sügelemine,
- kõõluste põletik (käte või jalgade kõõluseid ümbritseva membraani põletikust tingitud valu),
- teatavate ensüümide näitajate väärtuse suurenemine veres (kreatiinfosfokinaas),
- käte või jalgade närvide häired (perifeerne neuropaatia).

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

- vere punaliblede arvu langus (aneemia) ja vereliistakute (trombotsüütide) arvu langus (trombotsütopeenia),
- vere kaaliumisisalduse langus,
- ärevus,
- maitsemisemele häired,
- urtikaaria (nõgestõbi),
- kõõlusrebend,
- vere rasvasisalduse (kolesterool ja triglütseriidid) tõus,
- fosfaaditaseme langus veres.

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

- vere nn eosinofiilsete rakkude (eosinofiilide) arvu suurenemine, vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia) ja kõikide vererakkude arvu langus (pantsütopeenia),
- raskekujuline vererõhu tõus,
- põletik kopsus (nn interstitsiaalne kopsuhaigus),
- mõnede maksatalitluse näitajate väärtuse suurenemine, mis võib areneda hepatiidi või ikteruse taoliseks raskeks seisundiks,
- raske infektsioon, mida nimetatakse sepsiseks ja võib osutada fataalseks,
- teatava ensüümi hulga suurenemine veres (laktaatdehüdrogenaas).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- teatud tüüpi vere valgeliblede arvu märgatav langus (agranulotsütoos),
- raskekujulised ja potentsiaalselt ohtlikud allergilised reaktsioonid,
- veresoonte põletik (vaskuliit, kaasa arvatud naha nekrootiline vaskuliit),
- kõhunäärme põletik (pankreatiit),

- tõsine maksakahjustus, nt maksapuudulikkus või nekroos, mis võib olla surmaga lõppev,
- rasked, mõnikord eluohtlikud reaktsioonid (nn Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem).

Teadmata esinemissagedusega võivad esineda teised kõrvaltoimed nagu neerupuudulikkus, kusi happesisalduse langus veres, pulmonaalne hüpertensioon, meeste viljatus (pöörduv pärast ravi lõpetamist selle ravimiga), naha luupus (iseloomulik lööve/erüteem nahal, mis on päikesevalgusega kokkupuutes), psoriaas (esmane või süvenemine), DRESS ja nahahaavand (ümmargune lahtine haavand nahas, kus on näha aluskudet).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Leflunomide ratiopharmi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja pudelil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Leflunomide ratiopharm sisaldab

- Toimeaine on leflunomiid.
- Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg leflunomiidi.
- Teised koostisosad on: laktoosmonohüdraat, väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos, viinhape, naatriumlaurylsulfaat ja magneesiumstearaat tableti sisus; letsitiin (sojaoad), polü(vinüülalkohol), talk, titaandioksiid (E171) ja ksantaankummi tableti kattes.

Kuidas Leflunomide ratiopharm välja näeb ja pakendi sisu

Leflunomide ratiopharmi 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged või peaaegu valged ja ümmargused läbimõõduga ligikaudu 6 mm.

Tabletid on pakendatud pudelisse.

Saadaval on pakendid 30 või 100 tabletiga ühe pudeli kohta.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

Tootja

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15

48159 Münster
Saksamaa

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Leflunomide ratiopharm 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. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Leflunomide ratiopharm ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Leflunomide ratiopharmi võtmist
3. Kuidas Leflunomide ratiopharmi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Leflunomide ratiopharmi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Leflunomide ratiopharm ja milleks seda kasutatakse

Leflunomide ratiopharm sisaldab toimeainet leflunomiidi, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse reumavastasteks ravimiteks.

Leflunomide ratiopharmi kasutatakse aktiivse reumatoidartriidi või aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel.

Reumatoidartriidi sümptomid on liigeste põletik, liigeste turse, liigesjäikus ja valu. Teised kogu organismi haaravad sümptomid on isutus, palavik, jõuetus ja aneemia (vere punarakkude vähesus).

Aktiivse psoriaatilise artriidi sümptomite hulka kuuluvad liigeste põletik, liigeste turse, liigesjäikus, valu ja punased, soomusjad laigud nahal (nahakahjustused).

2. Mida on vaja teada enne Leflunomide ratiopharmi võtmist

Leflunomide ratiopharmi ei tohi võtta

- kui teil on kunagi olnud **allergiline** reaktsioon leflunomiidi (eeskätt tõsine nahareaktsioon, millega tihti kaasnevad palavik, liigesevalu, punased laigud või villid nahal, nt Stevensi-Johnsoni sündroom), maapähklite või soja või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes või kui te olete allergiline teriflunomiidile (kasutatakse hulgiskleroosi raviks),
- kui teil on **maksatalitluse** häire,
- kui teil on mõõdukas või raske **neerutalitluse** häire,
- kui teil on **vere valgusisalduse** ulatuslik vähenemine (hüpoproteineemia),
- kui te põete haigust, mis pärsib teie **immuunsüsteemi** (nt AIDS),
- kui teil on **luuüdi** talitluse häire või kui vere punaliblede, valgeliblede või vereliistakute arv on langenud,
- kui te põete **tõsist infektsioonhaigust**,
- kui te olete **rased**, kahtlustate rasedust või toidate rinnaga last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Leflunomide ratiopharmi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- kui teil on kunagi olnud **põletik kopsus** (interstitsiaalne kopsuhaigus);
- kui olete kunagi põdenud **tuberkuloosi** või olete olnud kontaktis inimesega, kellel on või on olnud tuberkuloos. Teie arst võib määrata uuringud, et teha kindlaks, kas teil on tuberkuloos;
- kui olete **meessoost** ja soovite isaks saada. Ei saa välistada Leflunomide ratiopharmi eritumist seemnevedelikku, ravi ajal Leflunomide ratiopharmiga tuleb kasutada tõhusat rasestumisvastast vahendit. Mehed, kes soovivad isaks saada, peavad ühendust võtma oma arstiga, kes võib neile soovitada Leflunomide ratiopharmi kasutamise lõpetamist ning teatud ravimite võtmist, mis väljutavad Leflunomide ratiopharmi kiiresti ja piisavalt nende organismist. Teile teostatakse vereanalüüsid, kinnitamaks Leflunomide ratiopharmi piisavat eritumist organismist ning pärast seda peaksite veel ootama vähemalt 3 kuud enne viljastamist;
- kui teil plaanitakse **spetsiifilist vereanalüüsi (kaltsiumisisalduse määramine verest)**. Analüüs võib ekslikult näidata tegelikust madalamat kaltsiumisisaldust veres.
- kui teile tehakse või teil on hiljuti olnud **suurem operatsioon** või kui teil on **pärast operatsiooni ikka veel paranemata haav**. Leflunomide ratiopharm võib halvendada haavade paranemist.

Mõnikord võib Leflunomide ratiopharm põhjustada vereloome-, maksa, kopsuhäireid või häireid käte või jalgade närvides. See võib põhjustada ka tõsiseid allergilisi reaktsioone (sh eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (ingl DRESS)) või suurendada tõsise infektsiooni tekkeohtu. Palun lugege lisainformatsiooni lõigust 4 (Võimalikud kõrvaltoimed).

DRESS algab gripi-sarnaste sümptomite ja lööbe tekkega näol, mis edasi levib mujale, koos kõrge palavikuga, vereanalüüsides vastustes maksaensüümide taseme tõusu ja vere teatud tüüpi valgeliblede arvu tõusuga (eosinofiilia) ning lümfisõlmede suurenemisega.

Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos (HLH)

Leflunomide ratiopharmi võtvatel patsientidel on teatatud harvaesinevast, kuid väga tõsisest immuunsüsteemi reaktsioonist.

- **Pöörduge viivitamatult oma arsti või apteekri poole**, kui teil tekib Leflunomide ratiopharmi võtmise ajal mõni järgmistest sümptomitest: palavik, lööve, neuroloogilised sümptomid (nt värisemine või treemor, segasus seisund, ajufunktsiooni häired).

Enne ravi alustamist Leflunomide ratiopharmiga ja ka ravi ajal võtab teie arst teilt **vereproove**, et regulaarselt jälgida vererakkude hulka ja maksa seisundit. Samuti tuleb regulaarselt teie vererõhku kontrollida, sest Leflunomide ratiopharm võib põhjustada vererõhu tõusu.

Rääkige oma arstile, kui teil on seletamatu krooniline kõhulahtisus. Teie arst teeb lisauuringuid diferentsiaaldiagnoosi jaoks.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib Leflunomide ratiopharmiga ravi ajal nahahaavand (vt ka lõik 4).

Lapsed ja noorukid

Leflunomide ratiopharm ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18 a noorukitel.

Muud ravimid ja Leflunomide ratiopharm

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

See on eriti oluline kui te võtate:

- teisi **reumatoidartriidi** ravimeid nagu malaariavastased preparaadid (nt klorokviin ja hüdroksüklorokviin), lihasesiseseid või suukaudseid kullapreparaate, D-penitsillamiin, asatiopriin ja teised immunosupressiivsed ravimid (nt metotreksaat), sest nende kombineerimine ei ole soovitatav;
- varfariini ja teisi suukaudseid ravimeid, mida kasutatakse verehüübivuse vähendamiseks, sest selle ravimi kõrvaltoimete tekkeohu vähendamiseks on vajalik jälgimine;
- teriflunomiidi hulgiskleroosi korral;
- repagliniidi, pioglitasoni, nategliniidi või rosiglitasoni diabeedi korral;

- daunorubitsiini, doksorubitsiini, paklitakseeli või topotekaani vähi korral;
- duloksetiini depressiooni, kusepidamatuse või diabeetilise neeruhaiguse korral;
- alosetrooni raske kõhulahtisuse korral;
- teofüllini astma korral;
- tisanidiini lihasrelaksandina;
- suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid (sisaldavad etüüülöstradiooli ja levonorgestreeli);
- tsefakloori, bensüülpenitsilliini (G-penitsilliin), tsiprofloksatsiini infektsiooni korral;
- indometatsiini, ketoprofeeni valu või põletiku korral;
- furosemiidi südamehaiguse korral (diureetikum, vee väljutamise ravim);
- zidovudiini HIV infektsiooni korral;
- rosuvastatiini, simvastatiini, atorvatatiini, pravastatiini hüperkolesteroleemia korral (kolesterooli kõrge tase);
- sulfasalasiini põletikulise soolehaiguse või rematoidartriidi korral;
- **ravimit, mida nimetatakse kolestüramiiniks (kasutatakse kõrge kolesteroolisisalduse langetamiseks) või aktiivsütt, sest need vähendavad organismi imendunud Leflunomide ratiopharmi kogust.**

Juhul, kui te tarvitate mingit mittesteroidset **põletikuvastast ravimit (MSPVA)** ja/või **kortikosteroide**, võite seda jätkata ka pärast ravi alustamist Leflunomide ratiopharmiga.

Vaktsineerimised

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

Leflunomide ratiopharm koos toidu, joogi ja alkoholiga

Leflunomide ratiopharmi võib võtta koos toiduga või eraldi.

Ravi vältel Leflunomide ratiopharmiga ei ole soovitatav tarbida alkoholi. Alkoholi tarbimine sel ajal võib suurendada maksakahjustuse tekkeriski.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Leflunomide ratiopharmi kui olete või arvate ennast olevat **rased**. Kui te olete rased või rasestute Leflunomide ratiopharmi võtmise ajal, on lapsel tõsiste sünnidefektide suurenenud tekkerisk. Sünnitusealised naised ei tohi võtta Leflunomide ratiopharmi usaldusväärset rasestumisvastast vahendit kasutamata.

Kui te planeerite rasestuda pärast ravi lõpetamist Leflunomide ratiopharmiga, rääkige sellest oma arstile, kuna enne planeeritavat rasedust peate olema kindel, et Leflunomide ratiopharmi ei ole enam teie organismis. See võib võtta aega kuni 2 aastat. Seda perioodi saab lühendada mõne nädalani, võttes teatud ravimeid, mis kiirendavad Leflunomide ratiopharmi väljutamist teie organismist.

Kummalgi juhul peavad vereanalüüsid Leflunomide ratiopharmi piisavat eemaldumist kinnitama, ning pärast seda peaksite veel ootama vähemalt mõne kuu enne, kui rasestute.

Täiendava teabe saamiseks laboratoorsete analüüside kohta pöörduge oma arsti poole.

Kui te kahtlustate, et olete ravi ajal Leflunomide ratiopharmiga või kahe aasta jooksul pärast ravi lõpetamist rasestunud, peate **viivitamatult** pöörduma oma arsti poole raseduse kindlakstegemiseks. Kui testid teie rasedust kinnitavad, võib arst teile soovitada ravi teatud ravimitega, mis väljutavad Leflunomide ratiopharmi kiiresti ja piisavalt teie organismist ning see võib vähendada riski lapsele.

Ärge võtke Leflunomide ratiopharmi **rinnaga toitmise ajal**, kuna leflunomiid eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Leflunomide ratiopharm võib põhjustada peapööritust, see võib häirida teie keskendumisvõimet ja reaktsioonikiirust. Kui tunnete, et teie keskendumisvõime ja reaktsioonikiirus on häiritud, ärge juhtige autot või käsitsege masinaid.

Leflunomide ratiopharm sisaldab laktoosi

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

Leflunomide ratiopharm sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Leflunomide ratiopharm sisaldab sojaletsitiini

Kui te olete maapähklitele või sojale allergiline, ei tohi te seda ravimit kasutada.

3. Kuidas Leflunomide ratiopharmi 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.

Tavaliseks annuseks ravi alustamisel Leflunomide ratiopharmiga on üks 100 mg tablett üks kord ööpäevas esimese kolme päeva vältel. Seejärel vajab enamus patsiente:

- reumatoidartriidi raviks: 10 mg või 20 mg Leflunomide ratiopharmi üks kord päevas sõltuvalt haiguse raskusastmest,
- psoriaatilise artriidi raviks: 20 mg Leflunomide ratiopharmi üks kord päevas.

Võtke tablett rohke **veega**.

Seisundi paranemist võite märgata umbes 4 nädalat või kauem kestnud ravi järel. Mõnedel patsientidel võib pärast 4...6-kuulist ravi seisund veelgi paraneda.

Tavaliselt kestab ravi Leflunomide ratiopharmiga pikka aega.

Kui te võtate Leflunomide ratiopharmi rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Leflunomide ratiopharm't rohkem kui ette nähtud, pöörduge oma arsti poole või otsige muud meditsiinilist abi. Võimaluse korral võtke oma ravimid või ravimikarp kaasa, et neid arstile näidata.

Kui te unustate Leflunomide ratiopharmi võtta

Kui unustasite ravimit võtta, tehke seda meenumisel koheselt, kui see pole just liiga lähedal järgmise annuse võtmise ajale. 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 **koheselt** oma arstile ja lõpetage Leflunomide ratiopharmi võtmine:

- kui te tunnete **nõrkust**, uimasust või peapööritust või **hingamisraskust**, kuna see võib olla tõsise allergilise reaktsiooni märgiks,
- kui teil tekib **nahalööve** või **suuhaavandid**, kuna see võib viidata tõsise, mõnikord eluohtliku reaktsiooni tekkele (nn Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (ingl DRESS)), vt lõik 2.

Rääkige **koheselt** 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 **köha**, sest see ravim võib suurendada tõsise või eluohtliku infektsiooni tekkeriski,
- **köha** või **hingamisprobleemid**, sest see võivad viidata kopsuprobleemidele (interstitsiaalne kopsuhaigus või pulmonaalne hüpertensioon või kopsusõlm),
- ebataoline torkiv tunne, nõrkus või valu kätes või jalgades, mis võib viidata närvide häiretele (perifeerne neuropaatia).

Sagedased kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia),
- kergekujulised allergilised reaktsioonid,
- isutus, kehakaalu langus (tavaliselt mitteoluline),
- väsimus (asteenia),
- peavalu, peapööritus,
- ebataolised tundmused nahas, nt kipeldus (paresteesia),
- vähenemine vererõhu tõus,
- koliit,
- kõhulahtisus,
- iiveldus, oksendamine,
- suu limaskesta põletik või haavandid,
- kõhuvalu,
- mõnede maksatalitluse näitajate väärtuse suurenemine,
- lisandunud juuste välja langemine,
- ekseem, naha kuivus, lööve, sügelemine,
- kõõluste põletik (käte või jalgade kõõluseid ümbritseva membraani põletikust tingitud valu),
- teatavate ensüümide näitajate väärtuse suurenemine veres (kreatiniini fosfokinaas),
- käte või jalgade närvide häired (perifeerne neuropaatia).

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

- vere punaliblede arvu langus (aneemia) ja vereliistakute (trombotsüütide) arvu langus (trombotsütopeenia),
- vere kaaliumisisalduse langus,
- ärevus,
- maitsemisemele häired,
- urtikaaria (nõgestõbi),
- kõõlusrebend,
- vere rasvasisalduse (kolesterool ja triglütseriidid) tõus,
- fosfaaditaseme langus veres.

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

- vere nn eosinofiilsete rakkude (eosinofiilide) arvu suurenemine, vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia) ja kõikide vererakkude arvu langus (pantsütopeenia),
- raskekujuline vererõhu tõus,
- põletik kopsus (nn interstitsiaalne kopsuhaigus),
- mõnede maksatalitluse näitajate väärtuse suurenemine, mis võib areneda hepatiidi või ikteruse taoliseks raskeks seisundiks,
- raske infektsioon, mida nimetatakse sepsiseks ja võib osutada fataalseks,
- teatava ensüümi hulga suurenemine veres (laktaatdehüdrogenaas).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- teatud tüüpi vere valgeliblede arvu märgatav langus (agranulotsütoos),
- raskekujulised ja potentsiaalselt ohtlikud allergilised reaktsioonid,
- veresoonte põletik (vaskuliit, kaasa arvatud naha nekrootiline vaskuliit),
- kõhunäärme põletik (pankreatiit),

- tõsine maksakahjustus, nt maksapuudulikkus või nekroos, mis võib olla surmaga lõppev,
- rasked, mõnikord eluohtlikud reaktsioonid (nn Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem).

Teadmata esinemissagedusega võivad esineda teised kõrvaltoimed nagu neerupuudulikkus, kusi happesisalduse langus veres, pulmonaalne hüpertensioon, meeste viljatus (pöörduv pärast ravi lõpetamist selle ravimiga), naha luupus (iseloomulik lööve/erüteem nahal, mis on päikesevalgusega kokkupuutes), psoriaas (esmane või süvenemine), DRESS ja nahahaavand (ümmargune lahtine haavand nahas, kus on näha aluskudet).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Leflunomide ratiopharmi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja pudelil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Leflunomide ratiopharm sisaldab

- Toimeaine on leflunomiid.
- Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg leflunomiidi.
- Teised koostisosad on: laktoosmonohüdraat, väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos, viinhape, naatriumlaaurüülsulfaat ja magneesiumstearaat tableti sisus; letsitiin (sojaoad), polü(vinüülalkohol), talk, titaandioksiid (E171) ja ksantaankummi tableti kattes.

Kuidas Leflunomide ratiopharm välja näeb ja pakendi sisu

Leflunomide ratiopharmi 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged või peaaegu valged ja ümmargused läbimõelduga ligikaudu 8 mm ning tableti ühel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Tabletid on pakendatud pudelisse.

Saadaval on pakendid 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletiga ühe pudeli kohta.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

Tootja

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Saksamaa

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg
ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta
TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Deutschland
ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal
ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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