

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Leflunomide Teva 10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg leflunomid filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok:

97,25 mg laktóz-monohidrát és 3,125 mg vízmentes laktóz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér, kerek, filmbevonattal ellátott tabletták, az egyik oldalán „10”, a másik oldalán „L” bevéséssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A leflunomid felnőtt betegek kezelésére javallt aktív rheumatoid arthritis esetén, mint a betegség progresszióját befolyásoló, ún. „disease-modifying antirheumatic drug” (DMARD) készítmény.

A hepatotoxicus vagy haemotoxicus hatású DMARD készítményekkel (pl. metotrexáttal) történő egyidejű vagy közelmúltbeli kezelés növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát, ezért a leflunomid-kezelés megkezdésekor az előny/kockázat arány gondos mérlegelése szükséges.

A leflunomid-kezelésről más DMARD készítményre történő áttéréskor a „washout” eljárás (lásd 4.4 pont) elvégzése nélkül még hosszú ideig fokozott lehet a súlyos mellékhatások kockázata.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Csak rheumatoid arthritis kezelésében jártas szakorvos kezdheti meg és felügyelheti a kezelést.

Az alanin aminotranszferáz (ALT) vagy szérum glutamin-piruvát-transzferáz (SGPT) értékeket és a teljes vörsejtszámot – beleértve a különböző típusú fehérvérsejtek számát és a thrombocytaszámot – ellenőrizni kell, egyidejűleg, ugyanolyan gyakorisággal:

- a leflunomid-kezelés megkezdése előtt,
- a kezelés első 6 hónapjában (kéthetente),
- azt követően pedig 8 hetente (lásd 4.4 pont).

Adagolás

- Rheumatoid arthritis esetén: a leflunomid-kezelést általában napi egyszeri 100 mg telítő adaggal kell kezdeni 3 napon át. A telítő adag elhagyása csökkentheti a nemkívánatos események előfordulásának kockázatát (lásd 5.1 pont).
Az ajánlott fenntartó adag napi egyszer 10-20 mg leflunomid a betegség súlyosságától (aktivitásától) függően.

A terápiás hatás általában 4-6 hét után kezdődik és legfeljebb 4-6 hónapon át további javulás várható.

Enyhe veseelégtelenségben nem szükséges az adag módosítása.

65 éves kor felett sem szükséges az adag módosítása.

Gyermekepopuláció

A Leflunomide Teva nem javasolt 18 év alatti betegek számára, mivel hatásosságát és biztonságosságát juvenilis rheumatoid arthritisben nem igazolták (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A Leflunomide Teva tablettát megfelelő mennyiségű folyadékkal, egészben kell lenyelni. A leflunomid felszívódását az étkezés nem befolyásolja.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával (különösen előzetes Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermalis necrolysis vagy erythema multiforme esetén) vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Májkárosodásban szenvedő betegek.
- Súlyos immunhiányos állapotokban (pl. AIDS) szenvedő betegek.
- A rheumatoid arthritistől függetlenül fennálló, jelentősen károsodott csontvelőműködésű vagy jelentős anaemiában, leucopeniában, neutropeniában vagy thrombocytopeniában szenvedő betegek.
- Súlyos fertőzésben szenvedő betegek (lásd 4.4 pont).
- Közepesen súlyos ill. súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén, mivel ebben a betegpopulációban nem áll rendelkezésre elegendő klinikai tapasztalat.
- Súlyos hypoproteinaemiában, pl. nephrosis-szindrómában szenvedő betegek.
- Terhességben, ill. olyan fogamzóképes korban lévő nőknek, akik a kezelés alatt és az azt követő időszakban - mindaddig, amíg a hatóanyag plazmaszintje 0,02 mg/l felett van -, nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátló módszert (lásd 4.6 pont). A leflunomid-kezelés megkezdése előtt a terhességet ki kell zárni.
- Szoptató nők (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nem tanácsos a hepatotoxicus vagy haemotoxicus hatású DMARD készítményekkel (pl. metotrexáttal) történő egyidejű kezelés.

A leflunomid aktív metabolitja az A771726, melynek felezési ideje hosszú, általában 1-4 hét. Súlyos nemkívánatos hatások (pl. hepatotoxicitás, haemotoxicitás, allergiás reakciók, lásd később) még a kezelés befejezését követően is előfordulhatnak. Ilyen toxicitás esetén, vagy ha az A771726 bármely okból gyorsan eltávolítandó a szervezetből, a „washout” (kiürülést elősegítő) eljárást kell követni. Amennyiben klinikailag szükséges az eljárás megismételhető.

A gyógyszer kiürülését elősegítő eljárásokkal és kívánt vagy nem tervezett terhesség esetén javasolt egyéb eljárásokkal kapcsolatosan lásd a 4.6 pontot.

Májra gyakorolt hatások

A leflunomid-kezelés során ritkán súlyos májkárosodásról számoltak be, beleértve fatális kimenetelű eseteket is. A legtöbb eset a kezelés első 6 hónapjában fordult elő. Gyakran fordult elő egyidejű kezelés más hepatotoxicus hatású készítménnyel. Elengedhetetlen a monitorozással kapcsolatos ajánlások szigorú betartása.

Az ALT (SGPT) szintet a leflunomid-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés első 6 hónapjában a teljes vérszám ellenőrzéssel megegyező gyakorisággal (kéthetente), azt követően pedig 8 hetente kell ellenőrizni.

Ha a megnövekedett ALT (SGPT) érték a normál érték felső határának 2-3-szorosa között van, meg kell fontolni az adag csökkentését 20 mg-ról 10 mg-ra, és hetente ellenőrzést kell végezni. Ha az ALT (SGPT) szint tartósan nagyobb, mint a normál érték felső határának 2-szerese, ill. ha az érték eléri a normál érték felső határának 3-szorosát, a leflunomid-kezelést abba kell hagyni, és el kell kezdeni a kiürülést elősegítő eljárást. Ajánlatos a májenzimek ellenőrzését a leflunomid-kezelés befejezése után is addig folytatni, amíg a májenzim-szintek nem normalizálódnak.

Az additív hepatotoxicitás veszélye miatt a kezelés során az alkoholfogyasztást kerülni kell.

Mivel a leflunomid A771726 jelű aktív metabolitja erősen kötődik a plazmafehérjékhez, ill. hepatikus metabolizáció és biliaris szekréció révén eliminálódik, az A771726 plazmaszintje hypoproteinaemiában várhatóan emelkedik. A Leflunomide Teva alkalmazása súlyos mértékű hypoproteinaemiában és májkárosodásban ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Hematológiai reakciók

Az ALT érték ellenőrzésével egyidejűleg, teljes vérszám-ellenőrzést, – beleértve a különböző típusú fehérvérsejtek számát és a thrombocytaszámot – a kezelés előtt, majd a kezelés első 6 hónapjában 2 hetente, ezt követően pedig 8 hetente kell végezni.

Előzetesen fennálló anaemia, leukopenia és/vagy thrombocytopenia, továbbá károsodott csontvelőműködés vagy csontvelő-szuppresszió veszélye esetén fokozott a hematológiai rendellenességek kockázata. Amennyiben ezek fellépnek, az A771726 plazmaszintjének csökkentése céljából a gyógyszer kiürülésének elősegítését (lásd lent) meg kell fontolni.

Súlyos hematológiai reakciók előfordulásakor – a pancytopeniát is beleértve – a Leflunomide Teva és egyéb egyidejű mieloszuppresszív-kezelést meg kell szakítani, és a leflunomid kiürülését elősegítő módszert kell alkalmazni.

Kombinált kezelés

A leflunomid és a reumatológiai betegségek kezelésében alkalmazott antimaláriás szerek (pl. klorokin, hidroxiklorokin), intramuscularis vagy per os aranykészítmények, D-penicillamin, azatioprin és más immunszuppresszív szerek – köztük a tumornekrózis-faktor-alfa-gátlók - egyidejű adását nem vizsgálták kielégítően randomizált klinikai vizsgálatokban (a metotrexát kivételével, lásd 4.5 pont). A kombinált kezelés kockázata – főleg hosszú távú kezelésben – nem ismert. Tekintettel arra, hogy az ilyen kezelés additív vagy szinergista toxicitás (pl. hepato- vagy haemotoxicitás) kialakulásához vezethet, az egyéb DMARD készítményekkel, pl. metotrexáttal történő kombinált kezelés nem tanácsos.

A leflunomidot és egyéb, nem a nemszteroid gyulladásgátlók közé tartozó, de CYP2C9 révén metabolizálódó készítményeket, pl. fenitoint, warfarint, fenprokumont és tolbutamidot egyidejűleg adva óvatosság szükséges.

Más kezelésre történő áttérés

A leflunomid hosszú eliminációja miatt más DMARD (pl. metotrexát) készítményre történő áttéréskor a „washout” eljárás (lásd lent) elvégzése nélkül még hosszú ideig fennállhat az additív mellékhatások fokozott veszélye (pl. kinetikus kölcsönhatás, szervtoxicitás).

Hasonlóképpen, a hepatotoxikus vagy haemotoxikus hatású gyógyszerekkel (pl. metotrexáttal) történt közelmúltbeli kezelés növelheti a mellékhatások gyakoriságát; a leflunomid-kezelés megkezdését ezért körültekintően mérlegelni kell az előny/kockázat arány szempontjából, és az áttérés után a kezelés kezdeti szakaszában szorosabb ellenőrzés ajánlatos.

Bőrreakciók

Ulceratív stomatitis jelentkezésekor a leflunomid-kezelést abba kell hagyni.

A kezelés során nagyon ritkán Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermalis necrolysis kialakulásáról számoltak be. E súlyos reakciókra utaló bőr- és/vagy nyálkahártya-reakciók észlelésekor a Leflunomide Teva és minden más, a reakciók kialakulásáért esetlegesen felelős kezelést abba kell hagyni, és a gyógyszer kiürülésének elősegítését haladéktalanul meg kell kezdeni. Ilyen esetekben a gyógyszer teljes kiürítése alapvető fontosságú, és leflunomid újabb adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Psoriasis pustulosa és súlyosbodó psoriasis eseteket jelentettek leflunomid-kezelést követően. A beteg állapotának és kórtörténetének figyelembevételével megfontolható a kezelés felfüggesztése.

Fertőzések

Az immunszuppresszív hatású gyógyszerekről, mint a leflunomid, ismert, hogy fertőzések kialakulására hajlamosítanak, beleértve az opportunist fertőzéseket is. A fertőzések súlyosabb lefolyásúak lehetnek, ezért korai és aktív kezelést igényelnek. Súlyos fertőzésben szükségessé válhat a kezelés megszakítása és az alább leírtaknak megfelelően, a gyógyszer kiürülését elősegítő eljárás alkalmazása.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) ritka eseteit jelentették olyan betegeknél, akik a leflunomidot egyéb immunszuppresszánsokkal együtt kapták.

A tuberculosis kockázatát mérlegelni kell. Tuberculin-próba megfontolandó az egyéb tuberculosis rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél.

Légzőrendszeri reakciók

Leflunomid-kezelés során interstitialis tüdőbetegségről számoltak be (lásd 4.8 pont). Előfordulásának kockázata nagyobb azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében interstitialis tüdőbetegség szerepel. Az interstitialis tüdőbetegség olyan, esetlegesen halálos kimenetellel járó megbetegedés, amely akut módon előfordulhat a kezelés során. Az olyan, tüdővel összefüggő tünetek, mint pl. a köhögés vagy a dyspnoe, szükségessé tehetik a kezelés abbahagyását és a további, szükség szerinti kivizsgálást.

Perifériás neuropathia

Perifériás neuropathia eseteit jelentették Leflunomide Teva-kezelésben részesülő betegeknél. A betegek többségének állapota javult a Leflunomide Teva leállítását követően. A végkimenetel azonban nagyfokú változatosságot mutatott, azaz néhány betegnél a neuropathia megszűnt, néhány beteg viszont maradványtünetekkel gyógyult. A 60 év feletti életkor, neurotoxikus gyógyszerek együttes alkalmazása és a diabetes növelheti a perifériás neuropathia kockázatát. Amennyiben a Leflunomid Teva-kezelésben részesülő betegeknél perifériás neuropathia alakul ki, a kezelés

megszakítása valamint a gyógyszer kiürülését elősegítő eljárás alkalmazása megfontolandó (lásd 4.4 pont).

Vérnyomás

A vérnyomást a leflunomid-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell.

Megtermékenyítés (férfibetegeknek szóló utasítások)

Férfi betegeknek tudatában kell lennie a férfi-közvetített magzati toxicitással. Megfelelő fogamzásgátlást a leflunomid-kezelés során biztosítani kell.

A megtermékenyítés során a hímivarsejtek által közvetített magzati károsodás kockázatára vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. Ezzel kapcsolatban állatkísérletek sem történtek. A lehetséges kockázat csökkentése érdekében terhesség tervezésekor a leendő apánál is mérlegelni kell a leflunomid alkalmazásának felfüggesztését, és napi 3-szor 8 g kolesztiramin adását 11 napon keresztül vagy napi 4-szer 50 g porított aktív szén alkalmazását szintén 11 napon át.

Az A771726 plazmakoncentrációját először minden esetben meg kell mérni, majd legalább 14 nap elteltével újra meg kell határozni. Ha a plazmakoncentráció mindkét esetben 0,02 mg/l alatt van és már legalább 3 hónap telt el, a magzati toxicitás kockázata nagyon alacsony.

A gyógyszer kiürülését elősegítő („washout”) eljárás

Naponta 3 alkalommal 8 g kolesztiramint kell adni. Alternatív megoldásként naponta 4 alkalommal 50 g porított aktív szén is adható. A teljes kiürülés általában 11 napot vesz igénybe. Ez az időtartam a klinikai és laboratóriumi paraméterektől függően változhat.

Laktóz

A Leflunomide Teva laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp-laktáz hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A mellékhatások gyakorisága fokozódhat közvetlenül a kezelést megelőzően vagy azzal egyidejűleg szedett hepatotoxikus, ill. haemotoxikus készítmények esetében, vagy ha ezeket a gyógyszereket úgy alkalmazzák a leflunomid-kezelést követően, hogy kimarad a „washout” periódus (lásd még a „Kombinált kezelés” 4.4 pontban leírt útmutatásait is). Ezért az áttérés után a kezelés kezdeti szakaszában ajánlatos a májenzimek és hematológiai értékek szorosabb ellenőrzése.

Kisszájú beteg (n = 30) bevonásával végzett vizsgálatban a leflunomid (napi 10-20 mg) és a metotrexát (10-25 mg hetente) együttes alkalmazása a 30 közül 5 betegben a májenzimek 2-3-szoros emelkedését okozta. Az emelkedés minden esetben reverzibilisnek bizonyult: 2 betegnél a kombinált kezelés folytatása mellett, 3 betegnél pedig a leflunomid-kezelés abbahagyása esetén. 5 másik betegnél a 3-szorosnál nagyobb mértékű enzimszint-emelkedést figyeltek meg. Ezek szintén reverzibilisek voltak: 2 betegnél a kezelés folytatása mellett, 3 betegnél a leflunomid abbahagyása esetén.

Rheumatoid arthritisben a leflunomid (napi 10-20 mg) és a metotrexát (heti 10-25 mg) között nem mutattak ki farmakokinetikai kölcsönhatást.

A leflunomid-kezelés során nem javasolt kolesztiramin vagy aktív szén alkalmazása, mivel az egyidejű alkalmazás az A771726 (a leflunomid aktív metabolitja; lásd még 5. pont)

plazmakoncentrációjának gyors és nagymértékű csökkenését okozza. Ezért feltehetően az enterohepatikus körforgás megszakítása és/vagy az A771726 gastrointestinalis dialízise felelős.

Amennyiben a beteg a leflunomid-kezelés megkezdésekor már nem-szteroid gyulladásgátló (NSAID) és/vagy kortikoszteroid kezelésben részesül, ezek adását nem szükséges abbahagyni.

A leflunomid metabolizmusában résztvevő enzimek, valamint az ezek által képződő metabolitok még nem teljes egészében ismertek. Cimetidinnel (nem-specifikus citokróm-P450 inhibitor) végzett *in vivo* kölcsönhatási vizsgálat nem igazolt számottevő kölcsönhatást. Rifampicint (nem-specifikus citokróm-P450 induktor) többszöri adagban szedő betegekben a leflunomid egyszeri adását követően az A771726 csúskoncentrációja kb. 40%-kal emelkedett a görbe alatti terület (AUC) számottevő változása nélkül. Ennek oka nem tisztázott.

In vitro vizsgálatok szerint az A771726 gátolja a citokróm P450C9 (CYP2C9) aktivitását. A CYP2C9 révén metabolizálódó NSAID készítmények és leflunomid egyidejű alkalmazásakor a klinikai vizsgálatok során nem merült fel a biztonságos alkalmazással kapcsolatos probléma. A leflunomid és CYP2C9 révén metabolizálódó egyéb gyógyszerek (kivéve a nem-szteroid gyulladásgátlókat), pl. fenitoin, warfarin és tolbutamid egyidejű adásakor óvatosság szükséges.

30 µg etinil-ösztradiolt tartalmazó trifázisos orális fogamzásgátló készítmény leflunomiddal történő egyidejű adásakor a fogamzásgátló hatás nem csökkent az egészséges női önkéntesekben, és az A771726 farmakokinetikája is a várt tartományban maradt.

Oltások

A kezelés során végzett oltás hatásosságára és relatív ártalmatlanságára vonatkozóan nem áll rendelkezésre klinikai adat. Élő, gyengített vakcinával történő oltás végzése azonban nem javasolt. Élő, gyengített vakcinával történő oltás tervezésekor a Leflunomide Teva adásának befejezése után a leflunomid elhúzódozó felezési idejét figyelembe kell venni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A leflunomid aktív metabolitjáról, az A771726-ról feltételezhető, hogy súlyos magzati károsodást okozhat terhesség alatt alkalmazva. A Leflunomide Teva terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a kezelés alatt és követően 2 évig (lásd „Türelmi fázis” alább), vagy 11 napig a kezelést követően („kiürülést segítő eljárás”).

A betegeket fel kell világosítani, hogy amennyiben a menstruáció késését vagy terhességre utaló bármilyen más jelet észlelnek, a terhességi teszt elvégzése céljából a kezelőorvost haladéktalanul értesíteniük kell. Amennyiben a teszt eredménye pozitív, az orvossal konzultálni kell a terhesség kockázatát illetően. A menstruáció első késésekor a korábban leírt eliminációs eljárások révén történő gyors hatóanyag-kiürülés csökkentheti a leflunomidnak a magzatra gyakorolt káros hatásait.

Kis létszámú (n=64), prospektív vizsgálat során, melyet olyan nők bevonásával folytattak, akik leflunomid-kezelés alatt estek véletlenül teherbe, és a gyógyszert a fogamzástól számított maximum három héten át szedték, majd ezt követően a gyógyszer kiürülését elősegítő eljárás alatt álltak, nem találtak szignifikáns különbséget (p=0,13) a nagy szerkezeti defektusok összesített előfordulási arányában (5,4%) egyik összehasonlító csoporthoz viszonyítva sem (4,2% a hasonló betegségben szenvedő betegek csoportjában [n=108] és 4,2% az egészséges terhes nők csoportjában [n=78]).

Leflunomid-kezelésben részesülő és terhességet tervező nők számára ajánlatos az alábbi eljárások valamelyikének elvégzése, annak biztosítása érdekében, hogy a magzat ne legyen toxikus A771726 koncentráció hatásának kitéve (a cél a 0,02 mg/l-nél alacsonyabb koncentráció elérése):

Türelmi fázis

Az A771726 plazmaszintje feltehetően hosszú ideig 0,02 mg/l érték felett marad. A kezelés abbahagyása után a koncentráció várhatóan kb. 2 év alatt csökken a 0,02 mg/l-es érték alá.

Az A771726 plazmakoncentrációja első alkalommal a 2 éves türelmi fázis letelte után mérendő meg, majd legalább 14 nap elteltével ismételtén meg kell határozni. Amennyiben a plazmakoncentráció értéke mindkét esetben 0,02 mg/l alatt van, teratogén hatásra nem kell számítani.

A mintavétellel kapcsolatos további információért a forgalomba hozatali engedély jogosultjához vagy helyi képviselőjéhez kell fordulni (lásd 7. pont).

A gyógyszer kiürülését elősegítő („washout”) eljárás

A leflunomid-kezelés abbahagyása után:

- 11 napon át naponta 3-szor 8 g kolesztiramint kell adni.
- Alternatív megoldásként 11 napon át naponta 4 alkalommal 50 g porított aktív szén is adható.

Bármely, a gyógyszer kiürülését elősegítő eljárás alkalmazását követően 2 eltérő alkalommal, legalább 14 napos különbséggel tesztet kell végezni. Az első 0,02 mg/l alatti plazmaszint elérését követően a fogamzásig másfél hónapos türelmi fázisnak kell eltelnie.

Fogamzóképes korban lévő nőknek a kezelés befejezése után a teherbeesésig még 2 évet kell várniuk. Amennyiben megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazása mellett a kb. 2 éves türelmi idő nem tartható, profilaktikusan a gyógyszer kiürülését elősegítése javasolt.

Mivel a kolesztiramint és az aktív szén is befolyásolja az ösztrogének és progesztogének felszívódását, a gyógyszerkiürülést elősegítő eljárás során az orális fogamzásgátlás nem teljesen biztonságos. Ezért ilyen esetben egyéb fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt.

Szoptatás

Állatkísérletekben a leflunomid, ill. metabolitjai kiválasztódnak az anyatejjel. Szoptató nők ezért nem részesülhetnek leflunomid-kezelésben.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Egyes mellékhatások (pl. szédülés) a koncentrálóképesség és reflexkészség romlását okozhatják. Ilyen esetekben a betegnek tartózkodnia kell az autóvezetéstől ill. a munkagépek kezelésétől.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett, leflunomiddal összefüggő mellékhatások a következők: enyhe vérnyomás-emelkedés, leukopenia, paraesthesia, fejfájás, szédülés, hasmenés, hányinger, hányás, szájnyalvákahártya elváltozások (pl. stomatitis aphthosa, szájfekélyek), hasfájás, erős hajhullás, ekzema, kiütések (beleértve a maculopapulosus kiütéseket is), viszketés, száraz bőr, tenosynovitis, emelkedett CPK, étvágytalanság, testsúlycsökkenés (általában jelentéktelen), asthenia, enyhe allergiás reakciók és emelkedett májfunkciós paraméterek (transzaminázok, [főként ALT=SGOT], [ritkábban gamma-GT, alkalikus foszfatáz, bilirubin]).

A várható gyakoriság felosztása:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $<1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $<1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $<1/1000$); nagyon ritka ($<1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Ritka: súlyos fertőzések, beleértve a szepszist, ami halálos kimenetelű is lehet.

Mint egyéb immunszuppresszív hatású szerek, a leflunomid is hajlamosíthat fertőzések kialakulására, beleértve az opportunist fertőzéseket is (lásd még 4.4 pont), ezért a fertőzések általános gyakorisága növekedhet (különösen rhinitis, bronchitis és pneumonia).

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

A malignitás veszélye, különösen a limfoproliferatív kórképeké megnő egyes immunszuppresszív szerek alkalmazása esetén.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: leukopenia (fehérvérsejtszám $>2\text{ G/l}$).

Nem gyakori: anaemia, enyhe thrombocytopenia (thrombocytaszám $<100\text{ G/l}$).

Ritka: pancytopenia (feltehetően antiproliferatív mechanizmussal), leukopenia (fehérvérsejtszám $<2\text{ G/l}$), eosinophilia.

Nagyon ritka: agranulocytosis.

Nemrégiben szedett, együttadott vagy egymást követően alkalmazott, potenciálisan myelotoxikus szerek nagyobb haematológiai kockázattal járhatnak.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: enyhe allergiás reakciók

Nagyon ritka: súlyos anaphylaxiás/anaphylactoid reakciók, vasculitis, beleértve a bőr nekrotizáló vasculitisét is.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Gyakori: CPK-emelkedés

Nem gyakori: hypokalaemia, hyperlipidaemia, hypophosphataemia

Ritka: LDH-emelkedés

Nem ismert: hypouricaemia.

Pszichiátriai kórképek

Nem gyakori: szorongás.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: paraesthesia, fejfájás, szédülés, perifériás neuropathia.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Gyakori: enyhe vérnyomás-emelkedés
Ritka: jelentős vérnyomás-emelkedés.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Ritka: interstitialis tüdőbetegség (beleértve az interstitialis pneumonitist), amely halálos is lehet.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hasmenés, hányinger, hányás, szájnyálkahártya elváltozások (pl. stomatitis aphthosa, fekélyek), hasi fájdalom
Nem gyakori: ízlelési zavarok
Nagyon ritka: pancreatitis.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Gyakori: májenzimértékek emelkedése (transzaminázok [különösen ALT], ritkábban gamma-GT, alkalikus foszfatáz, bilirubin).
Ritka: hepatitis, sárgaság/cholestasis és
Nagyon ritka: súlyos májkárosodás, pl. májelégtelenség vagy akut májnecrosis, amely fatális is válhat.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: erős hajhullás, ekzema, kiütések (maculopapulosus is), pruritus, száraz bőr
Nem gyakori: urticaria
Nagyon ritka: toxikus epidermalis necrolysis, Stevens-Johnson-szindróma, erythema multiforme
Nem ismert: cutan lupus erythematosus, psoriasis pustulosa vagy psoriasis súlyosbodása.

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: tenosynovitis
Nem gyakori: ínruptura.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert: veseelégtelenség.

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem ismert: a spermium koncentráció, az össz-spermiumszám, valamint a gyors előrehaladó mozgás kismértékű (reverzibilis) csökkenése.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: anorexia, testsúlycsökkenés (általában jelentéktelen), asthenia.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Beszámoltak krónikus túlادagolási esetekről, amikor a betegek naponta az ajánlott napi leflunomid adag legfeljebb 5-szörösét szedték, valamint felnőttekben és gyermekekben előfordult akut

túladagolásról. A túladagolási esetekről készült jelentések többségében nem számoltak be mellékhatásokról. A leflunomid relatív ártalmatlansági jellemzőivel összhangban, az alábbi nemkívánatos események fordultak elő: hasi fájdalom, hányinger, hasmenés, emelkedett májenzim-értékek, anaemia, leukopenia, viszketés és bőrpír.

Kezelés

Túladagolás vagy toxicitás esetén a kiürülés gyorsítására kolesztiramin vagy aktív szén alkalmazása javasolt. 3 önkéntesnek napi 3-szor 8 g szájon át adott kolesztiramin az A771726 plazmaszintjét 24 óra alatt kb. 40%-kal, 48 óra elteltével pedig 49-65%-kal csökkentette.

Az aktív szén (por alakban szuszpendálva) szájon át vagy nasogastricus szondán keresztül történő alkalmazása (50 g 6 óránként, 24 órán át) az A771726 plazmaszintjét 24 óra alatt 37%-kal, 48 óra elteltével pedig 48%-kal csökkentette.

A gyógyszer kiürülését segítő, fent leírt módszerek a klinikai kép alapján, szükség esetén ismételhetők.

Mind a hemodialízis, mind a CAPD (folyamatos ambuláns peritoneális dialízis) során végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a leflunomid fő metabolitja, az A771726 nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szelektív immunszuppresszív szerek, ATC kód: L04A A13.

Humán farmakológia

A leflunomid antiproliferatív hatású „disease-modifying antirheumatic drug” készítmény.

Állatkísérletes farmakológia

A leflunomid állatkísérletekben hatásosnak bizonyult arthritis és más autoimmun betegség ill. transzplantáció esetén, különösen a szenzitizálási fázisban. Immunmoduláló/immunszuppresszív, antiproliferatív és gyulladásgátló hatással rendelkezik. Autoimmun betegségekben, az állatkísérletek szerint a betegség korai fázisában adva a leghatékonyabb.

In vivo gyorsan és közel teljes mértékben metabolizálódik az *in vitro* aktív A771726 metabolittá, mely feltehetően a terápiás hatásért felelős.

Hatásmechanizmus

Az A771726 – a leflunomid aktív metabolitja – gátolja az emberi dihidro-orotát-dehidrogenáz enzimet (DHODH), és antiproliferatív hatást fejt ki.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritis

A leflunomid hatásosságát a rheumatoid arthritis kezelésében 4 ellenőrzött klinikai vizsgálat révén mutatták ki (egy II. fázisú és három III. fázisú vizsgálat). A II. fázisú vizsgálatban (YU203) rheumatoid arthritisben szenvedő 402 randomizált beteg placebót (n=102), ill. napi 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) vagy 25 mg (n=104) leflunomidot kapott. A kezelés időtartama 6 hónap volt.

A III. fázisú vizsgálatokban minden, leflunomid-kezelésben részesülő beteg 100 mg kezdő adagot kapott 3 napon át.

Az MN301 vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő 358 randomizált beteg 20 mg/nap leflunomidot (n=133), 2 g/nap szulfaszalazint (n=133) vagy placebót (n=92) kapott. A kezelés időtartama 6 hónap volt.

Az MN303 vizsgálat az MN301 opcionális, 6 hónapig tartó, vak, placebo alkalmazása nélküli folytatása volt, mely lehetővé tette a leflunomid és a szulfaszalazin 12 hónapos összehasonlítását.

Az MN302 vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő 999 randomizált beteg 20 mg/nap leflunomidot (n=501) vagy heti 7,5 mg-ról heti 15 mg-ra emelt metotrexátot kapott (n=498). A folsav pótlása fakultatív jellegű volt, melyet csak a betegek 10%-a kapott. A kezelés időtartama 12 hónap volt.

Az US301 vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő 482 randomizált beteg 20 mg/nap leflunomidot (n=182), heti 7,5 mg-ról heti 15 mg-ra emelt metotrexátot (n=182) vagy placebót (n=118) kapott. Minden beteg napi 2-szer 1 mg folsavat is kapott. A kezelés időtartama 12 hónap volt.

A leflunomid legalább 10 mg-os napi adagban alkalmazva (10-25 mg a YU203, 20 mg az MN301 és US301 vizsgálatban) a placebónál statisztikailag szignifikánsabban csökkentette a rheumatoid arthritis tüneteit mindhárom placebo-kontrollált vizsgálatban. Az ACR (American College of Rheumatology) alapján a kezelésre reagálók aránya a YU203 vizsgálatban 27,7% volt a placebo, 31,9% az 5 mg, 50,5% a 10 mg és 54,5% a 25 mg napi adagot kapó csoportokban. A III. fázisú vizsgálatokban a kezelésre reagálók aránya 20 mg leflunomid vs. placebo esetén 54,6% vs. 28,6% volt (az MN301 vizsgálatban), ill. 49,4% vs. 26,3% (a US301 vizsgálatban). A 12 hónapos aktív kezelés után a betegek 52,3%-a (MN301/303 vizsgálatok), 50,5%-a (MN302 vizsgálat) és 49,4%-a (US301 vizsgálat) reagált a leflunomid csoportban, 53,8% (MN301/303 vizsgálat) a szulfaszalazin csoportban, 64,8% (MN302 vizsgálat), ill. 43,9% (US301 vizsgálat) a metotrexát csoportban. Az MN302 vizsgálatban a leflunomid sokkal kevésbé bizonyult hatásosnak, mint a metotrexát. Az US301 vizsgálatban azonban az elsődleges hatásossági paramétereket illetően a leflunomid és a metotrexát között nem volt szignifikáns különbség. Nem volt különbség a leflunomid és a szulfaszalazin között sem (MN301 vizsgálat). A leflunomid-kezelés hatása 1 hónap után vált érzékelhetővé, 3-6 hónap elteltével stabilizálódott, és a kezelés folyamán mindvégig fennmaradt.

Egy randomizált, kettős vak, parallel-csoportban végzett összehasonlító vizsgálatban a leflunomid két különböző fenntartó dózisának, 10 mg és 20 mg, relatív hatásosságát vizsgálták. Az eredmények alapján arra lehet következtetni, hogy a 20 mg fenntartó adag alkalmazása a terápiás hatás szempontjából kedvezőbb, míg a gyógyszerbiztonsági eredmények a 10 mg fenntartó adag esetén kedvezőbbek.

Gyermekek

A leflunomidot egyetlen multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos tanulmányban vizsgálták juvenilis rheumatoid arthritis sokizületes megjelenési formájában 94 beteg részvételével (47 beteg karonként). A vizsgálatban olyan aktív JRA sokizületes formájában szenvedő 3-17 éves betegek vettek részt - függetlenül a betegség kezdeti típusától - akik korábban sem metotrexát sem leflunomid-kezelésben nem részesültek. Ebben a vizsgálatban a leflunomid telítő és fenntartó adagját 3 súlykategória alapján határozták meg: <20 kg, 20-40 kg és >40 kg. A 16 hetes kezelést követően a válaszadási arányokban jelentkező különbség a metotrexátra nézve statisztikailag szignifikáns módon kedvezőbb volt, a JRA javulását meghatározó értékelés alapján (Definition of Improvement, DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). A kezelésre reagálók körében a terápiás válasz 48 héten keresztül fennmaradt (lásd 4.2 pont).

A nemkívánatos események jellege a metotrexát és leflunomid csoportban hasonlóknak tűnt, azonban az alacsonyabb súlyú betegek esetén alkalmazott adagok viszonylag alacsony expozíciót

eredményeztek (lásd 5.2 pont). Ezen adatok hatékony és biztonságos adagolási ajánlást nem tesznek lehetővé.

Forgalomba hozatalt követő vizsgálatok

Egy randomizált klinikai vizsgálat során értékelték a klinikai hatásosság mértékét korai stádiumú RA-ban szenvedő, előzőleg DMARD kezelésben nem részesült betegek körében (n=121), akik a kettős-vak periódus első három napja során 20 mg vagy 100 mg leflunomidot kaptak két párhuzamos csoportban. Ezt a kezdeti időszakot egy három hónapos nyílt periódus követte, mely során mindkét csoport napi 20 mg leflunomid-kezelésben részesült. A vizsgált betegcsoportban a telítő adag alkalmazása összességében nem járt további előnnyel. A kapott biztonságossági adatok mindkét kezelési csoportban megegyeztek a leflunomid ismert biztonságossági profiljával, bár a gastrointestinalis nemkívánatos események, valamint az emelkedett májenzim értékek előfordulási gyakorisága magasabb volt a 100 mg telítő adag leflunomidot kapó betegeknél.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A leflunomid a first-pass effektus révén gyorsan metabolizálódik (gyűrű-felnyílással) a bélfalban és a májban az A771726 aktív metabolittá. Radioaktív ¹⁴C-leflunomiddal 3 önkéntesen végzett vizsgálatban nem mutattak ki változatlan formájú leflunomidot sem a plazmában, sem a vizeletben vagy a székletben. Más vizsgálatokban ritkán kimutattak változatlan formájú leflunomidot a plazmában, de csak ng/ml-es koncentrációban. Az egyetlen jelzett, plazmában található metabolit az A771726 volt. A leflunomid *in vivo* hatásáért teljes mértékben ez a metabolit felelős.

Felszívódás

A ¹⁴C-leflunomiddal végzett vizsgálatnak a gyógyszerkiválasztásra vonatkozó adatai szerint a beadott adag legalább 82-95%-a felszívódik. Az A771726 plazma-csúcskoncentráció kialakulásának időtartama nagyon változó; egyszeri adást követően a csúcskoncentráció 1-24 óra elteltével alakul ki. A leflunomid étkezés közben is alkalmazható, mivel a felszívódás mértéke a táplálkozási és az éhezési időszakban is azonos. Az A771726 igen hosszú felezési ideje miatt (kb. 2 hét) a klinikai vizsgálatokban 3 napon át adott 100 mg telítő adagot alkalmaztak a steady state állapot gyors elérése céljából. A telítő dózis nélkül az A771726 steady state plazma koncentrációjának kialakulása közel 2 hónapot venne igénybe a fenntartó adag mellett. Többszöri adagolással végzett vizsgálatok szerint rheumatoid arthritisben az A771726 farmakokinetikai paraméterei az 5-25 mg-os adagolási tartomány felett lineárisak voltak. Ezekben a vizsgálatokban a klinikai hatás szoros összefüggésben volt az A771726 plazmakoncentrációjával és a leflunomid napi adagjával. 20 mg-os napi adag esetén az A771726 átlagos steady state plazmakoncentrációja kb. 35 µg/ml. Steady state állapotban a plazmakoncentráció az egyszeri adaghoz képest kb. 30-35-szörös mértékben kumulálódik.

Eloszlás

Az A771726 emberben kifejezetten erősen kötődik a plazmafehérjékhez (albuminhoz). Az A771726 nem kötődő frakciójának aránya kb. 0,62%. Az A771726 fehérjekötődése a terápiás koncentráció tartományán belül lineáris. Az A771726 fehérjekötődése enyhén csökkent, ill. változó mértékű volt rheumatoid arthritises vagy krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek plazmájában. Az A771726 nagymértékű fehérjekötődése más, szintén erősen kötődő hatóanyagokat kizoríthat. A plazmafehérje kötődéssel kapcsolatos *in vitro* kölcsönhatási vizsgálatokban azonban a warfarinnal a klinikailag alkalmazott koncentrációban nem mutatott kölcsönhatást. Hasonló vizsgálatokban az ibuprofen és a diklofenák nem szorította ki az A771726-ot, az A771726 nem kötődő frakciójának aránya azonban tolbutamid jelenlétében 2-3-szorosára emelkedett. Az A771726 kizorította az ibuprofent, a diklofenákot és a tolbutamidot, e hatóanyagok fehérjéhez nem kötődő frakciójának aránya azonban csak 10-50%-kal nőtt. E hatások klinikai jelentősége elhanyagolható. A nagymértékű fehérjekötődés miatt az A771726 látszólagos megoszlási térfogata alacsony (kb. 11 liter). Az erythrocytákba nem jut be.

Biotranszformáció

A leflunomid egy elsődleges (A771726) és több másodlagos metabolittá (beleértve a TFMA-t is – 4-trifluorometilanilin) bomlik le. A leflunomid A771726-tá történő biotranszformációjában, ill. az A771726 ezt követő metabolizációjában nem csak egy enzim vesz részt. A folyamat a mikroszomális és a citoszol frakcióban zajlik. Cimetidinnel (nem-specifikus cytochrom P-450 inhibitor) és rifampicinnel (nem-specifikus cytochrom P-450 induktor) végzett kölcsönhatási vizsgálatok szerint *in vivo* a CYP enzimek a leflunomid lebontásában csak kismértékben vesznek részt.

Elimináció

Az A771726 eliminációja lassú, mely kb. 31 ml/óra látszólagos clearance-szel jellemezhető. Az eliminációs felezési idő kb. 2 hét. Radioaktív szénnel jelzett leflunomid adása után a radioaktivitás egyaránt megjelent a székletben – valószínűleg biliaris elimináció révén – és a vizeletben. Az A771726 egyszeri adag alkalmazását követően 36 nappal később is kimutatható volt a székletben és a vizeletben. A vizeletben található fő metabolitok a leflunomid glukuronid-származékai voltak (többnyire 0-24 órás mintákban) valamint az A771726 oxanil-sav származéka. A székletben található fő komponens maga az A771726 volt.

Emberben a szájon át adott aktív szén szuszpenzió vagy kolesztiramin az A771726 eliminációját gyorsan és nagymértékben növeli, plazmakoncentrációját pedig csökkenti (lásd 4.9 pont), mely valószínűleg a gastrointestinalis bomlás és/vagy az enterohepatikus körforgás megszakításának következménye.

Veseelégtelenség

Hemodialízisben, ill. folyamatos peritoneális dialízisben (CAPD) részesülő 3-3 betegnek a leflunomidot egyszeri 100 mg-os orális adagban adták. A CAPD-ben részesülő betegekben az A771726 farmakokinetikája az egészséges önkéntesekéhez hasonló volt. Hemodializált betegekben az A771726 kiürülése felgyorsult, amit nem a metabolitnak a dializátumban történő kiválasztódása okozott.

Májelégtelenség

Májkárosodásban szenvedő betegek kezelésével kapcsolatos adat nem áll rendelkezésre. Az A771726 aktív metabolit erősen kötődik a plazmafehérjékhez és a májban metabolizálódva biliaris szekréció révén ürül. A máj kóros működésekor a hepaticus metabolizáció csökkenhet.

Gyermekek

A szájon át alkalmazott leflunomid metabolitjának, az A771726 farmakokinetikai jellemzőit 73, 3 és 17 év közötti, a juvenilis rheumatoid arthritis (JRA) sokízületes megjelenési formájában szenvedő gyermekekben vizsgálták. Ezen vizsgálatok populáció farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy ≤ 40 kg testtömegű gyermekeknél kisebb az A771726 szisztémás expozíciója (a C_{ss} mérése alapján) a felnőtt rheumatoid arthritises betegeknél mért értékekkel összehasonlítva (lásd 4.2 pont).

Idősek

Idősekben (>65 év) a farmakokinetikai adatok korlátozottak ugyan, de megegyeznek a fiatalabb korú felnőtt betegek farmakokinetikai adataival.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Orálisan és intraperitonealisan adott leflunomiddal egerekben és patkányokban végeztek akut toxicitási vizsgálatokat. A leflunomid egereknek 3 hónapon át, patkányoknak és kutyáknak 6 hónapon át, majmoknak 1 hónapig történő ismételt orális adásának vizsgálata szerint a toxicitás fő célszervei a

csontvelő, a vér, a gastrointestinalis traktus, a bőr, a lép, a thymus és a nyirokcsomók. A fő hatások az anaemia, leukopenia, csökkent thrombocytaszám, panmyelopathia, amelyek a leflunomid alaphatásával állnak összefüggésben (a DNS szintézis gátlása). Patkányban és kutyában Heinz-testek és/vagy Howell-Jolly testek jelenlétét észlelték. Más, a szívet, májat, corneát és légzőrendszert érintő elváltozások az immunszuppresszió okozta fertőzésekkel magyarázhatók. Az állatokban észlelt toxikus hatásokat az emberben alkalmazott terápiás dózisok alkalmazásakor figyelték meg.

A leflunomid nem bizonyult mutagénnek. A minor metabolit TFMA (4-trifluorometilanilin) azonban *in vitro* clastogenicitást és pontmutációkat okozott, e hatások *in vivo* kialakulására vonatkozóan azonban hiányosak az információk.

Patkányban végzett karcinogenitási vizsgálatban a leflunomid nem bizonyult karcinogénnek. Egérben végzett hasonló vizsgálatban a legnagyobb adagot kapott csoport hím egyedekben malignus lymphoma gyakoribb előfordulását észlelték, ami feltehetően a leflunomid immunszuppresszív hatásával függ össze. Nőstény egerekben a tüdő bronchio-alveolaris adenomájának és karcinómájának gyakoribb és dózisfüggő előfordulását észlelték. Az egerekben észlelt elváltozások megítélése a leflunomid klinikai alkalmazásával kapcsolatban bizonytalan.

Állatkísérletekben a leflunomid nem bizonyult antigén hatásúnak.

Patkányban és nyúlban a leflunomid az emberi terápiás dózistartományban embriotoxikus és teratogén hatásúnak bizonyult, ismételt adagolással végzett toxicitási vizsgálatokban pedig a hím szaporítószerveket érintő mellékhatások jelentkeztek. A fertilitás nem volt érintett.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Laktóz-monohidrát

Povidon

A-típusú kroszpovidon

Hidegen duzzadó keményítő (kukorica)

Talkum

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Vízmentes laktóz

Magnézium-sztearát

Tabletta bevonat:

Titán-dioxid (E171)

Polidextróz (E1200)

Hipromelóz (E464)

Trietil-citrát (E1505)

Makrogol 8000

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

HDPE tartály: 2 év.

Buborékcsomagolás: 2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

HDPE tartály: Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Buboréksomagolás: Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

HDPE tabletta tartály polipropilén csavaros kupakkal. Csomagolás: 30 és 100 db filmtabletta.

OPA/Alu/PVC-Alumínium buboréksomagolás. Csomagolás: 28, 30 és 100 db filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/675/001-005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. március 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Leflunomide Teva 20 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg leflunomid filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok:

194,5 mg laktóz-monohidrát és 6,25 mg vízmentes laktóz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Sötét bézs, háromszög alakú, filmbevonattal ellátott tabletták, az egyik oldalán „20”, a másik oldalán „L” bevéséssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A leflunomid felnőtt betegek kezelésére javallt aktív rheumatoid arthritis esetén, mint a betegség progresszióját befolyásoló, ún. „disease-modifying antirheumatic drug” (DMARD) készítmény.

A hepatotoxicus vagy haemotoxicus hatású DMARD készítményekkel (pl. metotrexáttal) történő egyidejű vagy közelmúltbeli kezelés növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát, ezért a leflunomid-kezelés megkezdésekor az előny/kockázat arány gondos mérlegelése szükséges.

A leflunomid-kezelésről más DMARD készítményre történő áttéréskor a „washout” eljárás (lásd 4.4 pont) elvégzése nélkül még hosszú ideig fokozott lehet a súlyos mellékhatások kockázata.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Csak rheumatoid arthritis kezelésében jártas szakorvos kezdheti meg és felügyelheti a kezelést.

Az alanin-aminotranszferáz (ALT) vagy szérum glutamin-piruvát-transzferáz (SGPT) értékeket és a teljes vörsejtszámot – beleértve a különböző típusú fehérvérsejtek számát és a thrombocytaszámot – ellenőrizni kell, egyidejűleg, ugyanolyan gyakorisággal:

- a leflunomid-kezelés megkezdése előtt,
- a kezelés első 6 hónapjában (kéthetente),
- azt követően pedig 8 hetente (lásd 4.4 pont).

Adagolás

- Rheumatoid arthritis esetén: a leflunomid-kezelést általában napi egyszeri 100 mg telítő adaggal kell kezdeni 3 napon át. A telítő adag elhagyása csökkentheti a nemkívánatos események előfordulásának kockázatát (lásd 5.1 pont). Az ajánlott fenntartó adag napi egyszer 10-20 mg leflunomid a betegség súlyosságától (aktivitásától) függően.

A terápiás hatás általában 4-6 hét után kezdődik és legfeljebb 4-6 hónapon át további javulás várható.

Enyhe veseelégtelenségben nem szükséges az adag módosítása.

65 éves kor felett sem szükséges az adag módosítása.

Gyermekepopuláció

A Leflunomide Teva nem javasolt 18 év alatti betegek számára, mivel hatásosságát és biztonságosságát juvenilis rheumatoid arthritisben nem igazolták (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A Leflunomide Teva tablettát megfelelő mennyiségű folyadékkal, egészben kell lenyelni. A leflunomid felszívódását az étkezés nem befolyásolja.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával (különösen előzetes Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermalis necrolysis vagy erythema multiforme esetén) vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Májkárosodásban szenvedő betegek.
- Súlyos immunhiányos állapotokban (pl. AIDS) szenvedő betegek.
- A rheumatoid arthritistől függetlenül fennálló, jelentősen károsodott csontvelőműködésű vagy jelentős anaemiában, leucopeniában, neutropeniában vagy thrombocytopeniában szenvedő betegek.
- Súlyos fertőzésben szenvedő betegek (lásd 4.4 pont).
- Közepesen súlyos ill. súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén, mivel ebben a betegpopulációban nem áll rendelkezésre elegendő klinikai tapasztalat.
- Súlyos hypoproteinaemiában, pl. nephrosis-szindrómában szenvedő betegek.
- Terhességben, ill. olyan fogamzóképes korban lévő nőknek, akik a kezelés alatt és az azt követő időszakban - mindaddig, amíg a hatóanyag plazmaszintje 0,02 mg/l felett van -, nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátló módszert (lásd 4.6 pont). A leflunomid-kezelés megkezdése előtt a terhességet ki kell zárni.
- Szoptató nők (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nem tanácsos a hepatotoxicus vagy haemotoxicus hatású DMARD készítményekkel (pl. metotrexáttal) történő egyidejű kezelés.

A leflunomid aktív metabolitja az A771726, melynek felezési ideje hosszú, általában 1-4 hét. Súlyos nemkívánatos hatások (pl. hepatotoxicitás, haemotoxicitás, allergiás reakciók, lásd később) még a kezelés befejezését követően is előfordulhatnak. Ilyen toxicitás esetén, vagy ha az A771726 bármely okból gyorsan eltávolítandó a szervezetből, a „washout” (kiürülést elősegítő) eljárást kell követni. Amennyiben klinikailag szükséges az eljárás megismételhető.

A gyógyszer kiürülését elősegítő eljárásokkal és kívánt vagy nem tervezett terhesség esetén javasolt egyéb eljárásokkal kapcsolatosan lásd a 4.6 pontot.

Májra gyakorolt hatások

A leflunomid-kezelés során ritkán súlyos májkárosodásról számoltak be, beleértve fatális kimenetelű eseteket is. A legtöbb eset a kezelés első 6 hónapjában fordult elő. Gyakran fordult elő egyidejű kezelés más hepatotoxicus hatású készítménnyel. Elengedhetetlen a monitorozással kapcsolatos ajánlások szigorú betartása.

Az ALT (SGPT) szintet a leflunomid-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés első 6 hónapjában a teljes vérszám ellenőrzéssel megegyező gyakorisággal (kéthetente), azt követően pedig 8 hetente kell ellenőrizni.

Ha a megnövekedett ALT (SGPT) érték a normál érték felső határának 2-3-szorosa között van, meg kell fontolni az adag csökkentését 20 mg-ról 10 mg-ra, és hetente ellenőrzést kell végezni. Ha az ALT (SGPT) szint tartósan nagyobb, mint a normál érték felső határának 2-szerese, ill. ha az érték eléri a normál érték felső határának 3-szorosát, a leflunomid-kezelést abba kell hagyni, és el kell kezdeni a kiürülést elősegítő eljárást. Ajánlatos a májenzimek ellenőrzését a leflunomid-kezelés befejezése után is addig folytatni, amíg a májenzim-szintek nem normalizálódnak.

Az additív hepatotoxicitás veszélye miatt a kezelés során az alkoholfogyasztást kerülni kell.

Mivel a leflunomid A771726 jelű aktív metabolitja erősen kötődik a plazmafehérjékhez, ill. hepatikus metabolizáció és biliaris szekréció révén eliminálódik, az A771726 plazmaszintje hypoproteinaemiában várhatóan emelkedik. A Leflunomide Teva alkalmazása súlyos mértékű hypoproteinaemiában és májkárosodásban ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Hematológiai reakciók

Az ALT érték ellenőrzésével egyidejűleg, teljes vérszám-ellenőrzést, – beleértve a különböző típusú fehérvérsejtek számát és a thrombocytaszámot – a kezelés előtt, majd a kezelés első 6 hónapjában 2 hetente, ezt követően pedig 8 hetente kell végezni.

Előzetesen fennálló anaemia, leukopenia és/vagy thrombocytopenia, továbbá károsodott csontvelőműködés vagy csontvelő-szuppresszió veszélye esetén fokozott a hematológiai rendellenességek kockázata. Amennyiben ezek fellépnek, az A771726 plazmaszintjének csökkentése céljából a gyógyszer kiürülését elősegítést (lásd lent) meg kell fontolni.

Súlyos hematológiai reakciók előfordulásakor – a pancytopeniát is beleértve – a Leflunomide Teva és egyéb egyidejű mieloszuppresszív-kezelést meg kell szakítani, és a leflunomid kiürülését elősegítő módszert kell alkalmazni.

Kombinált kezelés

A leflunomid és a reumatológiai betegségek kezelésében alkalmazott antimaláriás szerek (pl. klorokin, hidroxiklorokin), intramuscularis vagy per os aranykészítmények, D-penicillamin, azatioprin és más immunszuppresszív szerek – köztük a tumornekrózis-faktor-alfa-gátlók - egyidejű adását nem vizsgálták kielégítően randomizált klinikai vizsgálatokban (a metotrexát kivételével, lásd 4.5 pont). A kombinált kezelés kockázata – főleg hosszú távú kezelésben – nem ismert. Tekintettel arra, hogy az ilyen kezelés additív vagy szinergista toxicitás (pl. hepato- vagy haemotoxicitás) kialakulásához vezethet, az egyéb DMARD készítményekkel, pl. metotrexáttal történő kombinált kezelés nem tanácsos.

A leflunomidot és egyéb, nem a nemszteroid gyulladásgátlók közé tartozó, de CYP2C9 révén metabolizálódó készítményeket, pl. fenitoint, warfarint, fenprokumont és tolbutamidot egyidejűleg adva óvatosság szükséges.

Más kezelésre történő áttérés

A leflunomid hosszú eliminációja miatt más DMARD (pl. metotrexát) készítményre történő áttéréskor a „washout” eljárás (lásd lent) elvégzése nélkül még hosszú ideig fennállhat az additív mellékhatások fokozott veszélye (pl. kinetikus kölcsönhatás, szervtoxicitás).

Hasonlóképpen, a hepatotoxikus vagy haemotoxikus hatású gyógyszerekkel (pl. metotrexáttal) történt közelmúltbeli kezelés növelheti a mellékhatások gyakoriságát; a leflunomid-kezelés megkezdését ezért körültekintően mérlegelni kell az előny/kockázat arány szempontjából, és az áttérés után a kezelés kezdeti szakaszában szorosabb ellenőrzés ajánlatos.

Bőrreakciók

Ulceratív stomatitis jelentkezésekor a leflunomid-kezelést abba kell hagyni.

A kezelés során nagyon ritkán Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermalis necrolysis kialakulásáról számoltak be. E súlyos reakciókra utaló bőr- és/vagy nyálkahártya-reakciók észlelésekor a Leflunomide Teva és minden más, a reakciók kialakulásáért esetlegesen felelős kezelést abba kell hagyni, és a gyógyszer kiürülésének elősegítését haladéktalanul meg kell kezdeni. Ilyen esetekben a gyógyszer teljes kiürítése alapvető fontosságú, és leflunomid új beadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Psoriasis pustulosa és súlyosbodó psoriasis eseteket jelentettek leflunomid-kezelést követően. A beteg állapotának és kórtörténetének figyelembevételével megfontolható a kezelés felfüggesztése.

Fertőzések

Az immunszuppresszív hatású gyógyszerekről, mint a leflunomid, ismert, hogy fertőzések kialakulására hajlamosítanak, beleértve az opportunist fertőzéseket is. A fertőzések súlyosabb lefolyásúak lehetnek, ezért korai és aktív kezelést igényelnek. Súlyos fertőzésben szükségessé válhat a kezelés megszakítása és az alább leírtaknak megfelelően, a gyógyszer kiürülését elősegítő eljárás alkalmazása.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) ritka eseteit jelentették olyan betegeknél, akik a leflunomidot egyéb immunszuppresszánsokkal együtt kapták.

A tuberculosis kockázatát mérlegelni kell. Tuberculin-próba megfontolandó az egyéb tuberculosis rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél.

Légzőrendszeri reakciók

Leflunomid-kezelés során interstitialis tüdőbetegségről számoltak be (lásd 4.8 pont). Előfordulásának kockázata nagyobb azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében interstitialis tüdőbetegség szerepel. Az interstitialis tüdőbetegség olyan, esetlegesen halálos kimenetellel járó megbetegedés, amely akut módon előfordulhat a kezelés során. Az olyan, tüdővel összefüggő tünetek, mint pl. a köhögés vagy a dyspnoe, szükségessé tehetik a kezelés abbahagyását és a további, szükség szerinti kivizsgálást.

Perifériás neuropathia

Perifériás neuropathia eseteit jelentették Leflunomide Teva-kezelésben részesülő betegeknél. A betegek többségének állapota javult a Leflunomide Teva leállítását követően. A végkimenetel azonban nagyfokú változatosságot mutatott, azaz néhány betegnél a neuropathia megszűnt, néhány beteg viszont maradványtünetekkel gyógyult. A 60 év feletti életkor, neurotoxikus gyógyszerek együttes alkalmazása és a diabetes növelheti a perifériás neuropathia kockázatát. Amennyiben a Leflunomid Teva-kezelésben részesülő betegeknél perifériás neuropathia alakul ki, a kezelés

megszakítása valamint a gyógyszer kiürülését elősegítő eljárás alkalmazása megfontolandó (lásd 4.4 pont).

Vérnyomás

A vérnyomást a leflunomid-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell.

Megtermékenyítés (férfibetegeknek szóló utasítások)

Férfi betegeknek tudatában kell lennie a férfi-közvetített magzati toxicitással. Megfelelő fogamzásgátlást a leflunomid-kezelés során biztosítani kell.

A megtermékenyítés során a hímivarsejtek által közvetített magzati károsodás kockázatára vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. Ezzel kapcsolatban állatkísérletek sem történtek. A lehetséges kockázat csökkentése érdekében terhesség tervezésekor a leendő apánál is mérlegelni kell a leflunomid alkalmazásának felfüggesztését, és napi 3-szor 8 g kolesztiramin adását 11 napon keresztül vagy napi 4-szer 50 g porított aktív szén alkalmazását szintén 11 napon át.

Az A771726 plazmakoncentrációját először minden esetben meg kell mérni, majd legalább 14 nap elteltével újra meg kell határozni. Ha a plazmakoncentráció mindkét esetben 0,02 mg/l alatt van és már legalább 3 hónap telt el, a magzati toxicitás kockázata nagyon alacsony.

A gyógyszer kiürülését elősegítő („washout”) eljárás

Naponta 3 alkalommal 8 g kolesztiramint kell adni. Alternatív megoldásként naponta 4 alkalommal 50 g porított aktív szén is adható. A teljes kiürülés általában 11 napot vesz igénybe. Ez az időtartam a klinikai és laboratóriumi paraméterektől függően változhat.

Laktóz

A Leflunomide Teva laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp-laktáz hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A mellékhatások gyakorisága fokozódhat közvetlenül a kezelést megelőzően vagy azzal egyidejűleg szedett hepatotoxikus, ill. haemotoxikus készítmények esetében, vagy ha ezeket a gyógyszereket úgy alkalmazzák a leflunomid-kezelést követően, hogy kimarad a „washout” periódus (lásd még a „Kombinált kezelés” 4.4 pontban leírt útmutatásait is). Ezért az áttérés után a kezelés kezdeti szakaszában ajánlatos a májenzimek és hematológiai értékek szorosabb ellenőrzése.

Kisszájú beteg (n = 30) bevonásával végzett vizsgálatban a leflunomid (napi 10-20 mg) és a metotrexát (10-25 mg hetente) együttes alkalmazása a 30 közül 5 betegben a májenzimek 2-3-szoros emelkedését okozta. Az emelkedés minden esetben reverzibilisnek bizonyult: 2 betegnél a kombinált kezelés folytatása mellett, 3 betegnél pedig a leflunomid-kezelés abbahagyása esetén. 5 másik betegnél a 3-szorosnál nagyobb mértékű enzimszint-emelkedést figyeltek meg. Ezek szintén reverzibilisek voltak: 2 betegnél a kezelés folytatása mellett, 3 betegnél a leflunomid abbahagyása esetén.

Rheumatoid arthritisben a leflunomid (napi 10-20 mg) és a metotrexát (heti 10-25 mg) között nem mutattak ki farmakokinetikai kölcsönhatást.

A leflunomid-kezelés során nem javasolt kolesztiramin vagy aktív szén alkalmazása, mivel az egyidejű alkalmazás az A771726 (a leflunomid aktív metabolitja; lásd még 5. pont)

plazmakoncentrációjának gyors és nagymértékű csökkenését okozza. Ezért feltehetően az enterohepatikus körforgás megszakítása és/vagy az A771726 gastrointestinalis dialízise felelős.

Amennyiben a beteg a leflunomid-kezelés megkezdésekor már nem-szteroid gyulladásgátló (NSAID) és/vagy kortikoszteroid kezelésben részesül, ezek adását nem szükséges abbahagyni.

A leflunomid metabolizmusában résztvevő enzimek, valamint az ezek által képződő metabolitok még nem teljes egészében ismertek. Cimetidinnel (nem-specifikus citokróm-P450 inhibitor) végzett *in vivo* kölcsönhatási vizsgálat nem igazolt számottevő kölcsönhatást. Rifampicint (nem-specifikus citokróm-P450 induktor) többszöri adagban szedő betegekben a leflunomid egyszeri adását követően az A771726 csúskoncentrációja kb. 40%-kal emelkedett a görbe alatti terület (AUC) számottevő változása nélkül. Ennek oka nem tisztázott.

In vitro vizsgálatok szerint az A771726 gátolja a citokróm P450C9 (CYP2C9) aktivitását. A CYP2C9 révén metabolizálódó NSAID készítmények és leflunomid egyidejű alkalmazásakor a klinikai vizsgálatok során nem merült fel a biztonságos alkalmazással kapcsolatos probléma. A leflunomid és CYP2C9 révén metabolizálódó egyéb gyógyszerek (kivéve a nem-szteroid gyulladásgátlókat), pl. fenitoin, warfarin és tolbutamid egyidejű adásakor óvatosság szükséges.

30 µg etinil-ösztradiolt tartalmazó trifázisos orális fogamzásgátló készítmény leflunomiddal történő egyidejű adásakor a fogamzásgátló hatás nem csökkent az egészséges női önkéntesekben, és az A771726 farmakokinetikája is a várt tartományban maradt.

Oltások

A kezelés során végzett oltás hatásosságára és relatív ártalmatlanságára vonatkozóan nem áll rendelkezésre klinikai adat. Élő, gyengített vakcinával történő oltás végzése azonban nem javasolt. Élő, gyengített vakcinával történő oltás tervezésekor a Leflunomide Teva adásának befejezése után a leflunomid elhúzódozó felezési idejét figyelembe kell venni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A leflunomid aktív metabolitjáról, az A771726-ról feltételezhető, hogy súlyos magzati károsodást okozhat terhesség alatt alkalmazva. A Leflunomide Teva terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a kezelés alatt és követően 2 évig (lásd „Türelmi fázis” alább), vagy 11 napig a kezelést követően („kiürülést segítő eljárás”).

A betegeket fel kell világosítani, hogy amennyiben a menstruáció késését vagy terhességre utaló bármilyen más jelet észlelnek, a terhességi teszt elvégzése céljából a kezelőorvost haladéktalanul értesíteniük kell. Amennyiben a teszt eredménye pozitív, az orvossal konzultálni kell a terhesség kockázatát illetően. A menstruáció első késésekor a korábban leírt eliminációs eljárások révén történő gyors hatóanyag-kiürülés csökkentheti a leflunomidnak a magzatra gyakorolt káros hatásait.

Kis létszámú (n=64), prospektív vizsgálat során, melyet olyan nők bevonásával folytattak, akik leflunomid-kezelés alatt estek véletlenül teherbe, és a gyógyszert a fogamzástól számított maximum három héten át szedték, majd ezt követően a gyógyszer kiürülését elősegítő eljárás alatt álltak, nem találtak szignifikáns különbséget (p=0,13) a nagy szerkezeti defektusok összesített előfordulási arányában (5,4%) egyik összehasonlító csoporthoz viszonyítva sem (4,2% a hasonló betegségben szenvedő betegek csoportjában [n=108] és 4,2% az egészséges terhes nők csoportjában [n=78]).

Leflunomid-kezelésben részesülő és terhességet tervező nők számára ajánlatos az alábbi eljárások valamelyikének elvégzése, annak biztosítása érdekében, hogy a magzat ne legyen toxikus A771726 koncentráció hatásának kitéve (a cél a 0,02 mg/l-nél alacsonyabb koncentráció elérése):

Türelmi fázis

Az A771726 plazmaszintje feltehetően hosszú ideig 0,02 mg/l érték felett marad. A kezelés abbahagyása után a koncentráció várhatóan kb. 2 év alatt csökken a 0,02 mg/l-es érték alá.

Az A771726 plazmakoncentrációja első alkalommal a 2 éves türelmi fázis letelte után mérendő meg, majd legalább 14 nap elteltével ismételtén meg kell határozni. Amennyiben a plazmakoncentráció értéke mindkét esetben 0,02 mg/l alatt van, teratogén hatásra nem kell számítani.

A mintavétellel kapcsolatos további információért a forgalomba hozatali engedély jogosultjához vagy helyi képviselőjéhez kell fordulni (lásd 7. pont).

A gyógyszer kiürülését elősegítő („washout”) eljárás

A leflunomid-kezelés abbahagyása után:

- 11 napon át naponta 3-szor 8 g kolesztiramint kell adni.
- Alternatív megoldásként 11 napon át naponta 4 alkalommal 50 g porított aktív szén is adható.

Bármely, a gyógyszer kiürülését elősegítő eljárás alkalmazását követően 2 eltérő alkalommal, legalább 14 napos különbséggel tesztet kell végezni. Az első 0,02 mg/l alatti plazmaszint elérését követően a fogamzásig másfél hónapos türelmi fázisnak kell eltelnie.

Fogamzóképes korban lévő nőknek a kezelés befejezése után a teherbeesésig még 2 évet kell várniuk. Amennyiben megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazása mellett a kb. 2 éves türelmi idő nem tartható, profilaktikusan a gyógyszer kiürülését elősegítése javasolt.

Mivel a kolesztiramint és az aktív szén is befolyásolja az ösztrogének és progesztogének felszívódását, a gyógyszerkiürülést elősegítő eljárás során az orális fogamzásgátlás nem teljesen biztonságos. Ezért ilyen esetben egyéb fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt.

Szoptatás

Állatkísérletekben a leflunomid, ill. metabolitjai kiválasztódnak az anyatejjel. Szoptató nők ezért nem részesülhetnek leflunomid-kezelésben.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Egyes mellékhatások (pl. szédülés) a koncentrálóképesség és reflexkészség romlását okozhatják. Ilyen esetekben a betegnek tartózkodnia kell az autóvezetéstől ill. a munkagépek kezelésétől.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett, leflunomiddal összefüggő mellékhatások a következők: enyhe vérnyomás-emelkedés, leukopenia, paraesthesia, fejfájás, szédülés, hasmenés, hányinger, hányás, szájnyalvákahártya elváltozások (pl. stomatitis aphthosa, szájfekélyek), hasfájás, erős hajhullás, ekzema, kiütések (beleértve a maculopapulosus kiütéseket is), viszketés, száraz bőr, tenosynovitis, emelkedett CPK, étvágytalanság, testsúlycsökkenés (általában jelentéktelen), asthenia, enyhe allergiás reakciók és emelkedett májfunkciós paraméterek (transzaminázok, [főként ALT=SGOT], [ritkábban gamma-GT, alkalikus foszfatáz, bilirubin]).

A várható gyakoriság felosztása:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $<1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $<1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$ - $<1/1000$); nagyon ritka ($<1/10\,000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Ritka: súlyos fertőzések, beleértve a szepszist, ami halálos kimenetelű is lehet.

Mint egyéb immunszuppresszív hatású szerek, a leflunomid is hajlamosíthat fertőzések kialakulására, beleértve az opportunist fertőzéseket is (lásd még 4.4 pont), ezért a fertőzések általános gyakorisága növekedhet (különösen rhinitis, bronchitis és pneumonia).

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

A malignitás veszélye, különösen a limfoproliferatív kórképeké megnő egyes immunszuppresszív szerek alkalmazása esetén.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: leukopenia (fehérvérsejtszám $>2\text{ G/L}$).

Nem gyakori: anaemia, enyhe thrombocytopenia (thrombocytaszám $<100\text{ G/L}$).

Ritka: pancytopenia (feltehetően antiproliferatív mechanizmussal), leukopenia (fehérvérsejtszám $<2\text{ G/L}$), eosinophilia.

Nagyon ritka: agranulocytosis.

Nemrégiben szedett, együttadott vagy egymást követően alkalmazott, potenciálisan myelotoxikus szerek nagyobb haematológiai kockázattal járhatnak.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: enyhe allergiás reakciók

Nagyon ritka: súlyos anaphylaxiás/anaphylactoid reakciók, vasculitis, beleértve a bőr nekrotizáló vasculitisét is.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Gyakori: CPK-emelkedés

Nem gyakori: hypokalaemia, hyperlipidaemia, hypophosphataemia

Ritka: LDH-emelkedés

Nem ismert: hypouricaemia.

Pszichiátriai kórképek

Nem gyakori: szorongás.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: paraesthesia, fejfájás, szédülés, perifériás neuropathia

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Gyakori: enyhe vérnyomás-emelkedés
Ritka: jelentős vérnyomás-emelkedés.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Ritka: interstitialis tüdőbetegség (beleértve az interstitialis pneumonitist), amely halálos is lehet.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hasmenés, hányinger, hányás, szájnyálkahártya elváltozások (pl. stomatitis aphthosa, fekélyek), hasi fájdalom
Nem gyakori: ízlelési zavarok
Nagyon ritka: pancreatitis.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Gyakori: májenzimértékek emelkedése (transzaminázok [különösen ALT], ritkábban gamma-GT, alkalikus foszfatáz, bilirubin).
Ritka: hepatitis, sárgaság/cholestasis és
Nagyon ritka: súlyos májkárosodás, pl. májelégtelenség vagy akut májnecrosis, amely fatális is válhat.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: erős hajhullás, ekzema, kiütések (maculopapulosus is), pruritus, száraz bőr
Nem gyakori: urticaria
Nagyon ritka: toxikus epidermalis necrolysis, Stevens-Johnson-szindróma, erythema multiforme
Nem ismert: cutan lupus erythematosus, psoriasis pustulosa vagy psoriasis súlyosbodása.

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: tenosynovitis
Nem gyakori: ínruptura.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert: veseelégtelenség.

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem ismert: a spermium koncentráció, az össz-spermiumszám, valamint a gyors előrehaladó mozgás kismértékű (reverzibilis) csökkenése.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: anorexia, testsúlycsökkenés (általában jelentéktelen), asthenia.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Beszámoltak krónikus túlادagolási esetekről, amikor a betegek naponta az ajánlott napi leflunomid adag legfeljebb 5-szörösét szedték, valamint felnőttekben és gyermekekben előfordult akut

túladagolásról. A túladagolási esetekről készült jelentések többségében nem számoltak be mellékhatásokról. A leflunomid relatív ártalmatlansági jellemzőivel összhangban, az alábbi nemkívánatos események fordultak elő: hasi fájdalom, hányinger, hasmenés, emelkedett májenzim-értékek, anaemia, leukopenia, viszketés és bőrpír.

Kezelés

Túladagolás vagy toxicitás esetén a kiürülés gyorsítására kolesztiramin vagy aktív szén alkalmazása javasolt. 3 önkéntesnek napi 3-szor 8 g szájon át adott kolesztiramin az A771726 plazmaszintjét 24 óra alatt kb. 40%-kal, 48 óra elteltével pedig 49-65%-kal csökkentette.

Az aktív szén (por alakban szuszpendálva) szájon át vagy nasogastricus szondán keresztül történő alkalmazása (50 g 6 óránként, 24 órán át) az A771726 plazmaszintjét 24 óra alatt 37%-kal, 48 óra elteltével pedig 48%-kal csökkentette.

A gyógyszer kiürülését segítő, fent leírt módszerek a klinikai kép alapján, szükség esetén ismételhetők.

Mind a hemodialízis, mind a CAPD (folyamatos ambuláns peritoneális dialízis) során végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a leflunomid fő metabolitja, az A771726 nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szelektív immunszuppresszív szerek, ATC kód: L04A A13.

Humán farmakológia

A leflunomid antiproliferatív hatású „disease-modifying antirheumatic drug” készítmény.

Állatkísérletes farmakológia

A leflunomid állatkísérletekben hatásosnak bizonyult arthritis és más autoimmun betegség ill. transzplantáció esetén, különösen a szenzitizálási fázisban. Immunmoduláló/immunszuppresszív, antiproliferatív és gyulladásgátló hatással rendelkezik. Autoimmun betegségekben, az állatkísérletek szerint a betegség korai fázisában adva a leghatékonyabb.

In vivo gyorsan és közel teljes mértékben metabolizálódik az *in vitro* aktív A771726 metabolittá, mely feltehetően a terápiás hatásért felelős.

Hatásmechanizmus

Az A771726 – a leflunomid aktív metabolitja – gátolja az emberi dihidro-orotát-dehidrogenáz enzimet (DHODH), és antiproliferatív hatást fejt ki.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritis

A leflunomid hatásosságát a rheumatoid arthritis kezelésében 4 ellenőrzött klinikai vizsgálat révén mutatták ki (egy II. fázisú és három III. fázisú vizsgálat). A II. fázisú vizsgálatban (YU203) rheumatoid arthritisben szenvedő 402 randomizált beteg placebót (n=102), ill. napi 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) vagy 25 mg (n=104) leflunomidot kapott. A kezelés időtartama 6 hónap volt.

A III. fázisú vizsgálatokban minden, leflunomid-kezelésben részesülő beteg 100 mg kezdő adagot kapott 3 napot át.

Az MN301 vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő 358 randomizált beteg 20 mg/nap leflunomidot (n=133), 2 g/nap szulfaszalazint (n=133) vagy placebót (n=92) kapott. A kezelés időtartama 6 hónap volt.

Az MN303 vizsgálat az MN301 opcionális, 6 hónapig tartó, vak, placebo alkalmazása nélküli folytatása volt, mely lehetővé tette a leflunomid és a szulfaszalazin 12 hónapos összehasonlítását.

Az MN302 vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő 999 randomizált beteg 20 mg/nap leflunomidot (n=501) vagy heti 7,5 mg-ról heti 15 mg-ra emelt metotrexátot kapott (n=498). A folsav pótlása fakultatív jellegű volt, melyet csak a betegek 10%-a kapott. A kezelés időtartama 12 hónap volt.

Az US301 vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő 482 randomizált beteg 20 mg/nap leflunomidot (n=182), heti 7,5 mg-ról heti 15 mg-ra emelt metotrexátot (n=182) vagy placebót (n=118) kapott. Minden beteg napi 2-szer 1 mg folsavat is kapott. A kezelés időtartama 12 hónap volt.

A leflunomid legalább 10 mg-os napi adagban alkalmazva (10-25 mg a YU203, 20 mg az MN301 és US301 vizsgálatban) a placebónál statisztikailag szignifikánsabban csökkentette a rheumatoid arthritis tüneteit mindhárom placebo-kontrollált vizsgálatban. Az ACR (American College of Rheumatology) alapján a kezelésre reagálók aránya a YU203 vizsgálatban 27,7% volt a placebo, 31,9% az 5 mg, 50,5% a 10 mg és 54,5% a 25 mg napi adagot kapó csoportokban. A III. fázisú vizsgálatokban a kezelésre reagálók aránya 20 mg leflunomid vs. placebo esetén 54,6% vs. 28,6% volt (az MN301 vizsgálatban), ill. 49,4% vs. 26,3% (a US301 vizsgálatban). A 12 hónapos aktív kezelés után a betegek 52,3%-a (MN301/303 vizsgálatok), 50,5%-a (MN302 vizsgálat) és 49,4%-a (US301 vizsgálat) reagált a leflunomid csoportban, 53,8% (MN301/303 vizsgálat) a szulfaszalazin csoportban, 64,8% (MN302 vizsgálat), ill. 43,9% (US301 vizsgálat) a metotrexát csoportban. Az MN302 vizsgálatban a leflunomid sokkal kevésbé bizonyult hatásosnak, mint a metotrexát. Az US301 vizsgálatban azonban az elsődleges hatásossági paramétereket illetően a leflunomid és a metotrexát között nem volt szignifikáns különbség. Nem volt különbség a leflunomid és a szulfaszalazin között sem (MN301 vizsgálat). A leflunomid-kezelés hatása 1 hónap után vált érzékelhetővé, 3-6 hónap elteltével stabilizálódott, és a kezelés folyamán mindvégig fennmaradt.

Egy randomizált, kettős vak, parallel-csoportban végzett összehasonlító vizsgálatban a leflunomid két különböző fenntartó dózisának, 10 mg és 20 mg, relatív hatásosságát vizsgálták. Az eredmények alapján arra lehet következtetni, hogy a 20 mg fenntartó adag alkalmazása a terápiás hatás szempontjából kedvezőbb, míg a gyógyszerbiztonsági eredmények a 10 mg fenntartó adag esetén kedvezőbbek.

Gyermekek

A leflunomidot egyetlen multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos tanulmányban vizsgálták juvenilis rheumatoid arthritis sokizületes megjelenési formájában 94 beteg részvételével (47 beteg karonként). A vizsgálatban olyan aktív JRA sokizületes formájában szenvedő 3-17 éves betegek vettek részt - függetlenül a betegség kezdeti típusától - akik korábban sem metotrexát sem leflunomid-kezelésben nem részesültek. Ebben a vizsgálatban a leflunomid telítő és fenntartó adagját 3 súlykategória alapján határozták meg: <20 kg, 20-40 kg és >40 kg. A 16 hetes kezelést követően a válaszadási arányokban jelentkező különbség a metotrexátra nézve statisztikailag szignifikáns módon kedvezőbb volt, a JRA javulását meghatározó értékelés alapján (Definition of Improvement, DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). A kezelésre reagálók körében a terápiás válasz 48 héten keresztül fennmaradt (lásd 4.2 pont).

A nemkívánatos események jellege a metotrexát és leflunomid csoportban hasonlóknak tűnt, azonban az alacsonyabb súlyú betegek esetén alkalmazott adagok viszonylag alacsony expozíciót

eredményeztek (lásd 5.2 pont). Ezen adatok hatékony és biztonságos adagolási ajánlást nem tesznek lehetővé.

Forgalomba hozatalt követő vizsgálatok

Egy randomizált klinikai vizsgálat során értékelték a klinikai hatásosság mértékét korai stádiumú RA-ban szenvedő, előzőleg DMARD kezelésben nem részesült betegek körében (n=121), akik a kettős-vak periódus első három napja során 20 mg vagy 100 mg leflunomidot kaptak két párhuzamos csoportban. Ezt a kezdeti időszakot egy három hónapos nyílt periódus követte, mely során mindkét csoport napi 20 mg leflunomid-kezelésben részesült. A vizsgált betegcsoportban a telítő adag alkalmazása összességében nem járt további előnnyel. A kapott biztonságossági adatok mindkét kezelési csoportban megegyeztek a leflunomid ismert biztonságossági profiljával, bár a gastrointestinalális nemkívánatos események, valamint az emelkedett májenzim értékek előfordulási gyakorisága magasabb volt a 100 mg telítő adag leflunomidot kapó betegeknél.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A leflunomid a first-pass effektus révén gyorsan metabolizálódik (gyűrű-felnyílással) a bélfalban és a májban az A771726 aktív metabolittá. Radioaktív ¹⁴C-leflunomiddal 3 önkéntesen végzett vizsgálatban nem mutattak ki változatlan formájú leflunomidot sem a plazmában, sem a vizeletben vagy a székletben. Más vizsgálatokban ritkán kimutattak változatlan formájú leflunomidot a plazmában, de csak ng/ml-es koncentrációban. Az egyetlen jelzett, plazmában található metabolit az A771726 volt. A leflunomid *in vivo* hatásáért teljes mértékben ez a metabolit felelős.

Felszívódás

A ¹⁴C-leflunomiddal végzett vizsgálatnak a gyógyszerkiválasztásra vonatkozó adatai szerint a beadott adag legalább 82-95%-a felszívódik. Az A771726 plazma-csúcskoncentráció kialakulásának időtartama nagyon változó; egyszeri adást követően a csúcskoncentráció 1-24 óra elteltével alakul ki. A leflunomid étkezés közben is alkalmazható, mivel a felszívódás mértéke a táplálkozási és az éhezési időszakban is azonos. Az A771726 igen hosszú felezési ideje miatt (kb. 2 hét) a klinikai vizsgálatokban 3 napon át adott 100 mg telítő adagot alkalmaztak a steady state állapot gyors elérése céljából. A telítő dózis nélkül az A771726 steady state plazma koncentrációjának kialakulása közel 2 hónapot venne igénybe a fenntartó adag mellett. Többszöri adagolással végzett vizsgálatok szerint rheumatoid arthritisben az A771726 farmakokinetikai paraméterei az 5-25 mg-os adagolási tartomány felett lineárisak voltak. Ezekben a vizsgálatokban a klinikai hatás szoros összefüggésben volt az A771726 plazmakoncentrációjával és a leflunomid napi adagjával. 20 mg-os napi adag esetén az A771726 átlagos steady state plazmakoncentrációja kb. 35 µg/ml. Steady state állapotban a plazmakoncentráció az egyszeri adaghoz képest kb. 30-35-szörös mértékben kumulálódik.

Eloszlás

Az A771726 emberben kifejezetten erősen kötődik a plazmafehérjékhez (albuminhoz). Az A771726 nem kötődő frakciójának aránya kb. 0,62%. Az A771726 fehérjekötődése a terápiás koncentráció tartományán belül lineáris. Az A771726 fehérjekötődése enyhén csökkent, ill. változó mértékű volt rheumatoid arthritises vagy krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek plazmájában. Az A771726 nagymértékű fehérjekötődése más, szintén erősen kötődő hatóanyagokat kizoríthat. A plazmafehérje kötődéssel kapcsolatos *in vitro* kölcsönhatási vizsgálatokban azonban a warfarinnal a klinikailag alkalmazott koncentrációban nem mutatott kölcsönhatást. Hasonló vizsgálatokban az ibuprofen és a diklofenák nem szorította ki az A771726-ot, az A771726 nem kötődő frakciójának aránya azonban tolbutamid jelenlétében 2-3-szorosára emelkedett. Az A771726 kizorította az ibuprofent, a diklofenákot és a tolbutamidot, e hatóanyagok fehérjéhez nem kötődő frakciójának aránya azonban csak 10-50%-kal nőtt. E hatások klinikai jelentősége elhanyagolható. A nagymértékű fehérjekötődés miatt az A771726 látszólagos megoszlási térfogata alacsony (kb. 11 liter). Az erythrocytákba nem jut be.

Biotranszformáció

A leflunomid egy elsődleges (A771726) és több másodlagos metabolittá (beleértve a TFMA-t is – 4-trifluorometilanilin) bomlik le. A leflunomid A771726-tá történő biotranszformációjában, ill. az A771726 ezt követő metabolizációjában nem csak egy enzim vesz részt. A folyamat a mikroszomális és a citoszol frakcióban zajlik. Cimetidinnel (nem-specifikus cytochrom P-450 inhibitor) és rifampicinnel (nem-specifikus cytochrom P-450 induktor) végzett kölcsönhatási vizsgálatok szerint *in vivo* a CYP enzimek a leflunomid lebontásában csak kismértékben vesznek részt.

Elimináció

Az A771726 eliminációja lassú, mely kb. 31 ml/óra látszólagos clearance-szel jellemezhető. Az eliminációs felezési idő kb. 2 hét. Radioaktív szénnel jelzett leflunomid adása után a radioaktivitás egyaránt megjelent a székletben – valószínűleg biliaris elimináció révén – és a vizeletben. Az A771726 egyszeri adag alkalmazását követően 36 nappal később is kimutatható volt a székletben és a vizeletben. A vizeletben található fő metabolitok a leflunomid glukuronid-származékai voltak (többnyire 0-24 órás mintákban) valamint az A771726 oxanil-sav származéka. A székletben található fő komponens maga az A771726 volt.

Emberben a szájon át adott aktív szén szuszpenzió vagy kolesztiramin az A771726 eliminációját gyorsan és nagymértékben növeli, plazmakoncentrációját pedig csökkenti (lásd 4.9 pont), mely valószínűleg a gastrointestinalis bomlás és/vagy az enterohepatikus körforgás megszakításának következménye.

Veseelégtelenség

Hemodialízisben, ill. folyamatos peritoneális dialízisben (CAPD) részesülő 3-3 betegnek a leflunomidot egyszeri 100 mg-os orális adagban adták. A CAPD-ben részesülő betegekben az A771726 farmakokinetikája az egészséges önkéntesekéhez hasonló volt. Hemodializált betegekben az A771726 kiürülése felgyorsult, amit nem a metabolitnak a dializátumban történő kiválasztódása okozott.

Májelégtelenség

Májkárosodásban szenvedő betegek kezelésével kapcsolatos adat nem áll rendelkezésre. Az A771726 aktív metabolit erősen kötődik a plazmafehérjékhez és a májban metabolizálódva biliaris szekréció révén ürül. A máj kóros működésekor a hepaticus metabolizáció csökkenhet.

Gyermekek

A szájon át alkalmazott leflunomid metabolitjának, az A771726 farmakokinetikai jellemzőit 73, 3 és 17 év közötti, a juvenilis rheumatoid arthritis (JRA) sokizületes megjelenési formájában szenvedő gyermekekben vizsgálták. Ezen vizsgálatok populáció farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy ≤ 40 kg testtömegű gyermekeknél kisebb az A771726 szisztémás expozíciója (a C_{ss} mérése alapján) a felnőtt rheumatoid arthritises betegeknél mért értékekkel összehasonlítva (lásd 4.2 pont).

Idősek

Idősekben (>65 év) a farmakokinetikai adatok korlátozottak ugyan, de megegyeznek a fiatalabb korú felnőtt betegek farmakokinetikai adataival.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Orálisan és intraperitoneálisan adott leflunomiddal egerekben és patkányokban végeztek akut toxicitási vizsgálatokat. A leflunomid egereknek 3 hónapon át, patkányoknak és kutyáknak 6 hónapon át, majmoknak 1 hónapig történő ismételt orális adásának vizsgálata szerint a toxicitás fő célszervei a

csontvelő, a vér, a gastrointestinalis traktus, a bőr, a lép, a thymus és a nyirokcsomók. A fő hatások az anaemia, leukopenia, csökkent thrombocytaszám, panmyelopathia, amelyek a leflunomid alaphatásával állnak összefüggésben (a DNS szintézis gátlása). Patkányban és kutyában Heinz-testek és/vagy Howell-Jolly testek jelenlétét észlelték. Más, a szívet, májat, corneát és légzőrendszert érintő elváltozások az immunszuppresszió okozta fertőzésekkel magyarázhatók. Az állatokban észlelt toxikus hatásokat az emberben alkalmazott terápiás dózisok alkalmazásakor figyelték meg.

A leflunomid nem bizonyult mutagénnek. A minor metabolit TFMA (4-trifluorometilanilin) azonban *in vitro* clastogenicitást és pontmutációkat okozott, e hatások *in vivo* kialakulására vonatkozóan azonban hiányosak az információk.

Patkányban végzett karcinogenitási vizsgálatban a leflunomid nem bizonyult karcinogénnek. Egérben végzett hasonló vizsgálatban a legnagyobb adagot kapott csoport hím egyedében malignus lymphoma gyakoribb előfordulását észlelték, ami feltehetően a leflunomid immunszuppresszív hatásával függ össze. Nőtény egerekben a tüdő bronchio-alveolaris adenomájának és karcinómájának gyakoribb és dózisfüggő előfordulását észlelték. Az egerekben észlelt elváltozások megítélése a leflunomid klinikai alkalmazásával kapcsolatban bizonytalan.

Állatkísérletekben a leflunomid nem bizonyult antigén hatásúnak.

Patkányban és nyúlban a leflunomid az emberi terápiás dózistartományban embriotoxikus és teratogén hatásúnak bizonyult, ismételt adagolással végzett toxicitási vizsgálatokban pedig a hím szaporítószerveket érintő mellékhatások jelentkeztek. A fertilitás nem volt érintett.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Laktóz-monohidrát

Povidon

A-típusú kroszpovidon

Hidegen duzzadó keményítő (kukorica)

Talkum

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Vízmentes laktóz

Magnézium-sztearát

Tabletta bevonat:

Titán-dioxid (E171)

Hipromelloz (E464)

Makrogol 400

Sárga vas-oxid (E172)

Poliszorbát (E433)

Kinolinsárga alumínium lakk (E104)

Indigókármin alumínium lakk (E132).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

HDPE tartály: 2 év.

Buborékcsomagolás: 18 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

HDPE tartály: Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Buboréksomagolás: Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

HDPE tabletta tartály polipropilén csavaros kupakkal. Csomagolás: 30 és 100 db filmtabletta.

OPA/Alu/PVC-Alumínium buboréksomagolás. Csomagolás: 28, 30 és 100 db filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/675/006-010

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. március 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Magyarország

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Nagy-Britannia

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Franciaország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultjának (MAH) biztosítania kell, hogy a referencia gyógyszer biztonságossági adataiban bekövetkezett bármely olyan változás esetén, amely szükségessé teszi a Kockázatkezelési Terv, illetve az Alkalmazási előírás megváltoztatását, haladéktalanul implementálásra kerül a Leflunomide Teva esetén

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

Farmakovigilancia rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.1 moduljában leírt farmakovigilanciái rendszer a gyógyszer forgalomba helyezése előtt és mindaddig működjön, amíg a gyógyszer forgalomban van.

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a farmakovigilanciái tervben részletezett farmakovigilanciái tevékenységeket a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt kockázatkezelési tervnek, illetve annak az Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) által jóváhagyott frissített verzióiban foglaltaknak megfelelően elvégzi.

A CHMP-nek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó kockázatkezelési rendszerről szóló irányelve szerint a soronkövetkező Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentés (PSUR) benyújtásával egyidőben a frissített kockázatkezelési terv is benyújtandó.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet az érvényben levő biztonságossági előírásra, farmakovigilancia tervre vagy kockázat-minimalizálási tevékenységekre.
- Ha a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények születnek, ezeket 60 napon belül be kell nyújtani.
- Ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR-ok)

Egyéb kikötés hiányában a Leflunomide Teva PSUR benyújtás menetrendjének a referens gyógyszerkészítmény, az Arava PSUR benyújtási menetrendjét kell követnie.

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden orvos, aki a Leflunomide Teva-t várhatóan felírja/használja, megkapja az alábbi orvosoknak szóló oktatási csomagot:

- Alkalmazási előírás
- Orvosoknak szóló tájékoztató.

Az orvosoknak szóló tájékoztató az alábbi fő információkat kell, hogy tartalmazza:

- Súlyos májkárosodás kockázata is fennáll, ezért a májfunkció monitorozása érdekében fontos az ALT- (SGPT-) szint rendszeres ellenőrzése. Az orvosoknak szóló tájékoztatónak információkat kell tartalmaznia az emelkedett ALT esetén szükséges dózis csökkentéséről, a gyógyszer adagolás megszüntetéséről és a gyógyszer kiürülését elősegítő (wash out) eljárásokról.
- Bizonyítottan megnő a hepatotoxicitás, ill. haemotoxicitás kockázata egyidejűleg szedett ún. „disease-modifying antirheumatic drug” (DMARD) készítmények (pl. metotrexát) esetén.
- Fennáll a teratogenitás kockázata, ezért a terhességet mindaddig el kell kerülni, ameddig a leflunomid plazmaszintje a megfelelő értékre nem csökken. Az orvosokat és a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a leflunomid plazmaszint laborvizsgálatára vonatkozóan ad hoc tanácsadói szolgáltatás működik.
- Fennáll a fertőzések kockázata (beleértve az opportunist fertőzéseket is) és a gyógyszer ellenjavallt súlyos immunhiányos állapotú betegeknek.
- Fontos a betegek figyelmét felhívni a leflunomid-kezeléssel járó kockázatokra és óvintézkedésekre.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ/BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Leflunomide Teva 10 mg filmtabletta
leflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg leflunomid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz (további információért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 db filmtabletta
30 db filmtabletta
100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A tablettát egészben kell lenyelni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TETELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSEG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/675/003 28 filmtabletta
EU/1/11/675/004 30 filmtabletta
EU/1/11/675/005 100 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Leflunomide Teva 10 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Leflunomide Teva 10 mg filmtabletta
leflunomid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK
NEVE**

Teva Pharma B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. a Gyártási tétel száma

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ/TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

Leflunomide Teva 10 mg filmtabletta
leflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg leflunomid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz (további információért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 db filmtabletta

100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A tablettát egészben kell lenyelni.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYÉN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TETELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSEG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/675/001 30 filmtabletta
EU/1/11/675/002 100 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Leflunomide Teva 10 mg

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Leflunomide Teva 10 mg filmtabletta
leflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg leflunomid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz (további információért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta.

30 db filmtabletta
100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TETELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSEG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva Pharma B.V.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/675/001 30 filmtabletta
EU/1/11/675/002 100 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJABÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ/BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Leflunomide Teva 20 mg filmtabletta
leflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg leflunomid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz (további információért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 db filmtabletta

30 db filmtabletta

100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A tablettát egészben kell lenyelni.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYÉN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TETELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/675/008 28 filmtabletta
EU/1/11/675/009 30 filmtabletta
EU/1/11/675/010 100 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Deflunomide Teva 20 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Leflunomide Teva 20 mg filmtabletta
leflunomid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK
NEVE**

Teva Pharma B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. a Gyártási tétel száma

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ/TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

Leflunomide Teva 20 mg filmtabletta
leflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg leflunomid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz (további információért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 db filmtabletta

100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A tablettát egészben kell lenyelni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYÉN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TETELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSEG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/675/006 30 filmtabletta
EU/1/11/675/007 100 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Leflunomide Teva 20 mg

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Leflunomide Teva 20 mg filmtabletta
leflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg leflunomid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz (további információért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta.

30 db filmtabletta
100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TETELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva Pharma B.V.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/675/006 30 filmtabletta
EU/1/11/675/007 100 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJABÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Leflunomide Teva 10 mg filmtabletta

Leflunomid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészehez vagy a szakszemélyzethez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Leflunomide Teva és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Leflunomide Teva szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Leflunomide Teva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Leflunomide Teva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Leflunomide Teva és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Leflunomide Teva a reumaellenes gyógyszerek egy csoportjába tartozik. Aktív hatóanyagként leflunomidot tartalmaz.

A Leflunomide Teva aktív reumatoid artritiszben szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál.

A reumatoid artritisz az artritisz mozgásképtelenséghez vezető formája. A reumatoid artritisz tünetei, ízületek gyulladása, duzzanat, nehezített mozgás és fájdalom. További tünetek, amelyek az egész közérzetre kihatnak, az étvágytalanság, láz, legyengülés és vérszegénység (a vörösvértestek hiánya).

2. Tudnivalók a Leflunomide Teva szedése előtt

Ne szedje a Leflunomide Teva-t

- ha **allergiás** (túlérzékeny) a leflunomidra (különösen, ha súlyos, gyakran lázzal kísért bőrreakció, ízületi fájdalom, vörös foltok vagy hólyagok megjelenése a bőrön pl. Stevens-Johnson-tünetegyüttes jelentkezik), vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha bármilyen **májbetegsége** van,
- ha Önnek, bármely, a **szervezet ellenállóképességét** csökkentő súlyos betegsége van (pl. AIDS)
- ha Önnek a **csontvelőt** érintő betegsége van, ill. a vörösvértestek, fehérvérsejtek vagy a vérlemezkék számának jelentős csökkenése esetén, a reumatoid vagy pszoriaticus artritisztől eltérő okokból kifolyólag
- ha Ön **súlyos fertőzésben** szenved,
- ha közepesen súlyos vagy súlyos **vesebetegsége** van
- ha Önénél nagyon alacsony a **fehérjék szintje a vérben** (hipoproteinémia)
- ha Ön **terhes, úgy gondolja, hogy terhes vagy szoptat.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Leflunomide Teva szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a szakszeméllyel

- ha eleve **alacsony a vörösvértest- vagy fehérvérsejtszáma** (anémia vagy leukopénia), illetve **alacsony a vérlemezkeszáma**, ami fokozza az Ön vérzékenységre vagy véraláfutásokra való hajlamát (trombocitopénia), csökkent csontvelőműködés, vagy ha veszélyezteti Önt, hogy a csontvelője nem működik megfelelően, kezelőorvosa ajánlhat Önnek olyan gyógyszereket, amelyek meggyorsítják a Leflunomide Teva távozását az Ön szervezetéből.
- ha a **fogínye feldagad, puhává válik és kifeléyesedik**, illetve a **fogai meglazulnak** (fertőzések eredetű szájbetegség, amelyet kifeléyesedő szájnyálkahártya-gyulladás néven ismernek), keresse fel kezelőorvosát, aki a Leflunomide Teva elhagyását javasolhatja majd Önnek.
- ha a reumatoid artritisz kezelése céljából **egy másik gyógyszer szedésére tér át**, vagy ha a közelmúltban olyan gyógyszereket szedett, amelyek károsíthatják a májat vagy rontják a vérképet, kezelőorvosa ajánlhat Önnek olyan gyógyszereket, amelyek meggyorsítják a Leflunomide Teva távozását az Ön szervezetéből, vagy szoros ellenőrzés alatt tarthatja Önt, amikor a Leflunomide Teva-t elkezdi szedni.
- ha bármikor **tüdőgümőkórban** (tuberkulózis) vagy intersticiális tüdőbetegségben (tüdőbetegség) szenvedett.
- ha Ön **férfi** és gyermeknemzést tervez. Mivel nem zárható ki, hogy a Leflunomide Teva átjut az ondóba, megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazni a Leflunomide Teva-kezelés alatt. Férfiak, akik gyermeknemzést terveznek, keressék fel kezelőorvosukat, akik azt tanácsolhatják nekik, hogy hagyják abba a Leflunomide Teva szedését és szedjenek bizonyos gyógyszereket a Leflunomide Teva szervezetükből történő gyors és megfelelő eltávolítása érdekében. A Leflunomide Teva teljes kiürülését a szervezetből laborvizsgálatokkal kell igazolni, majd ezt követően legalább 3 hónapot kell várni, mielőtt megkísérel gyermeket nemzeni.

A Leflunomide Teva esetenként rendellenességeket okozhat a vérben, májban, tüdőben, a karok és a lábak idegeiben. Súlyos allergiás reakciókat is kiválthat vagy fokozhatja súlyos fertőzések lehetőségét. További információkért olvassa el a 4. pontot („Lehetséges mellékhatások”).

Kezelőorvosa a Leflunomide Teva-kezelés megkezdése előtt, majd annak során a vörösvérsejtek és a májfunkció ellenőrzése céljából rendszeres időközönként **vérvizsgálatot** fog végezni. Mivel a Leflunomide Teva emelheti a vérnyomást, orvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérnyomását is.

Gyermekek és serdülők

A Leflunomide Teva nem javasolt 18 év alatti gyermekek és serdülők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Leflunomide Teva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ez különösen fontos, ha Ön:

- **reumatoid artritisze** miatt más gyógyszereket is szed, pl. metotrexát és azatioprin (immunszuppresszánsok), klorokvin és hidroxiklorokvin (maláriaellenes szerek), injekcióban vagy szájon át adott aranyvegyület, D-penicillinamin. Mivel a mellékhatások kialakulásának kockázata növekedett, így ezek együttdadása nem javasolt a Leflunomide Teva-val.
- **kolesztiramin nevű gyógyszert** (a magas koleszterinszint csökkentésére, és sárgasággal kapcsolatos viszketés kezelésére használatos) vagy aktív szén szed, mivel ezek a szerek csökkenthetik a szervezetbe felszívódó Leflunomide Teva mennyiségét.
- olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek a CYP2C9 enzim által bomlanak le, így pl. a **fenitoin** (epilepszia kezelésére használják), **warfarin** és **fenpropion** (a vér hígítására használatos) és **tolbutamid** (2-es típusú cukorbetegség kezelésében használják). Beszéljen

kezelőorvosával, hogy kiderüljön, az Ön által szedett gyógyszerek a CYP2C9 enzimén keresztül bomlanak-e le.

Ha Ön még **nem szteroid gyulladásgátlót** (NSAID) és/vagy **kortikoszteroidot** is szed, folytathatja azok szedését az Leflunomide Teva-kezelés megkezdése után is.

Oltások

Ha valamilyen védőoltást kell kapnia, kérje ki kezelőorvosa tanácsát. Egyes védőoltásokat nem szabad beadni Leflunomide Teva-kezelés alatt, illetve a gyógyszeresedés leállítását követően egy bizonyos ideig.

A Leflunomide Teva egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

A kezelés során alkohol fogyasztása nem ajánlott. A Leflunomide Teva-kezelés alatt történő alkoholfogyasztás fokozhatja a májkárosodás lehetőségét.

Terhesség és szoptatás

Ne szedjen Leflunomide Teva-t **ha Ön terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet.** Ha Ön a Leflunomide Teva-kezelés alatt terhes vagy teherbe esett, fokozott annak a veszélye, hogy gyermeke súlyos születési rendellenességgel jön a világra.

Ha Ön fogamzóképes nő, **tilos** Leflunomide Teva-t **szednie, ha nem használ megbízható fogamzásgátló módszert legalább a kezelés végét követő 2 éven keresztül.** Ez a 2 éves időtartam azonban néhány hétre csökkenthető, ha kezelőorvosa ajánlásával a Leflunomide Teva szervezetből történő kiürülését elősegítő gyógyszereket alkalmaz.

Ha a Leflunomide Teva alkalmazása során **terhesség gyanúja merül fel**, a terhességi vizsgálatok elvégzése céljából **haladéktalanul** keresse fel kezelőorvosát. Amennyiben a vizsgálatok megerősítik a terhesség fennállását, kezelőorvosa beszélni fog Önnel a kockázatokról, amelyek a terhességét érintik. Kezelőorvosa a magzati károsodás kockázatának csökkentése érdekében, a Leflunomide Teva szervezetből történő gyors és megfelelő kiürülést biztosító gyógyszeres kezelést javasolhat. Ez csökkentheti a magzati kockázatot.

Amennyiben a Leflunomide Teva-kezelést követően **terhességet tervez**, a teherbe esés előtt meg kell győződnie arról, hogy a Leflunomide Teva kiürült a szervezetéből. Ez vérvizsgálattal állapítható meg. Ha a Leflunomide Teva sikeresen kiürült a szervezetéből, még legalább 6 hetet kell várnia, mielőtt teherbe esne.

A vérvizsgálatokkal kapcsolatban kérdezze meg kezelőorvosát.

Szoptatás alatt a Leflunomide Teva **nem alkalmazható**, mivel a leflunomid átjut az anyatejbe.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdené szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Leflunomide Teva-tól szédülhet, ez ronthatja a koncentrációképességét és a megfelelő reakciókészségét. Amennyiben ezeket tapasztalja, ne vezessen vagy ne kezeljen gépeket.

A Leflunomide Teva laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Leflunomide Teva-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosának, aki elkezdte Önnél a Leflunomide Teva-kezelést és aki ellenőrzi Önt a kezelés során, a reumatoid arthritisz terápiájában jártasnak kell lennie.

A Leflunomide Teva kezdő adagja általában 100 mg, naponta egyszer az első 3 napon. Ezt követően az adag 10 mg vagy 20 mg naponta egyszer, a betegség súlyosságától függően.

A tablettát **egészen**, nagymennyiségű **vízzel** kell lenyelni. A Leflunomide Teva tablettát bevehető étkezéssel együtt vagy attól függetlenül.

Az állapot érezhető javulásáig 4-6 hét is eltelhet. Néhány beteg 4-6 hónap eltelte után további javulásról számol be.

A Leflunomide Teva-t általában hosszú ideig kell szedni.

Ha az előírtnál több Leflunomide Teva-t vett be:

Ha Ön vagy bárki más a kellenél több Leflunomide Teva-t vett be, vagy úgy gondolja, hogy egy gyermek lenyelt valamennyit a tablettákból, haladéktalanul keresse fel az Önhöz legközelebb eső kórház sürgősségi részlegét vagy kezelőorvosát. Ilyenkor vigye magával ezt a Betegtájékoztatót, a megmaradt tablettákat és a gyógyszer dobozát a kórházba vagy az orvoshoz, hogy tudják, milyen gyógyszer beviteléről van szó.

Ha elfelejtette bevenni a Leflunomide Teva-t:

Ha elfelejtette bevenni az adagját, vegye be amint eszébe jutott. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Haladéktalanul értesítse orvosát és szakítsa meg a Leflunomide Teva szedését:

- ha **gyengének** érzi magát, „viszi a feje” vagy szédül vagy **nehezen veszi a levegőt**, mivel ezek súlyos allergiás reakció jelei lehetnek
- ha **bőrkivétel** vagy **szájüregi fekélyek** jelentkeznek, mert ezek a reakciók nagyon ritkán súlyos, életveszélyes bőrelváltozások előjelei lehetnek (pl. Stevens-Johnson tünetegyüttes, toxikus epidermális nekrolízis, eritéma multiforme).

Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, ha olyan tüneteket észlel, mint:

- **sápadtság, fáradtság** vagy **véraláfutások**, mivel ezek a tünetek, a vért alkotó különböző típusú vörsejtek egyensúlyzavara okozta vérképzőszervi betegségekre utalhatnak.
- **fáradtság, hasi fájdalom** vagy **sárgaság** (a szemek vagy a bőr sárga elszíneződése), mert ezek a tünetek súlyos állapotokra pl. a májműködés zavarára utalhatnak, amelyek halálosak is lehetnek.
- bármely, **fertőzésre** utaló tünet jelentkezésekor pl. **láz, torokfájás, köhögés**, mivel ez a gyógyszer fokozhatja a súlyos, életet veszélyeztető fertőzések kialakulásának lehetőségét
- **köhögés** vagy **légzési nehézség esetén**, mivel ezek a tünetek a tüdő gyulladással megbetegedését jelezhetik (intersticiális tüdőbetegség)
- karok és lábak szokatlan zsibbadása, gyengesége vagy fájdalma, mivel ezek a tünetek idegekkel kapcsolatos problémákat jelezhetnek (perifériás neuropathia).

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- enyhe vérnyomáscsökkenés

- a fehérvérsejtszám csökkenése, amely fokozza a fertőzések kialakulásának kockázatát (leukopénia),
- égéshez, bizsergéshez, viszketéshez vagy tűszúráshoz hasonló rendellenes bőrérzékelés (paresthézia)
- fejfájás,
- szédülés,
- hányinger,
- hányás,
- szájnyálkahártya gyulladás, szájnyálkahártya fekély,
- hasi fájdalom,
- fokozott hajhullás,
- ekcéma,
- kiütés,
- viszketés,
- bőrszárazság,
- fájdalom, leggyakrabban a kezeket és a csuklót érintő duzzanat és érzékenység,
- a vér egyes enzimértékeinek emelkedése (kreatinin-foszfokináz),
- étvágytalanság,
- súlyvesztés (általában jelentéktelen)
- elgyengülés vagy erőtlenség (gyengeség),
- enyhe allergiás reakciók,
- néhány májenzim érték a vérvizsgálat során megemelkedik,
- a karok és a lábak idegeinek megbetegedése (perifériás neuropathia).

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a vörösvértestszám csökkenése, amely sápadtságot és gyengeséget vagy légszomjat okozhat (anémia)
- a vérlemezék számának enyhe csökkenése, amely fokozza a vérzékenységet és a véraláfutásokra való hajlamot
- ízlelési zavarok,
- urtikária (csalánkiütés),
- inszakkadás,
- a vér káliumszintjének csökkenése, amely izomgyengeséghez, izomrángáshoz vagy szívritmuszavarhoz vezethet
- a vérzsírok szintjének emelkedése (koleszterin, trigliceridek),
- a vér foszfátszintjének csökkenése,
- szorongás.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- jelentős vérnyomás-emelkedés,
- a vörösvértestek számának jelentős csökkenése, amely gyengeséget, véraláfutásokat okozhat, vagy fokozhatja a fertőzések lehetőségét,
- súlyos fehérvérsejtszám csökkenés (leukopénia), amely fokozhatja a fertőzések lehetőségét,
- vérvérképzési zavarok,
- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség), amely végzetes kimenetelű lehet,
- a laktát-dehidrogenáz szintjének emelkedése (vérben található enzim),
- súlyos, akár végzetes kimenetelű fertőzések (beleértve a szepszist is),
- májgyulladás (hepatitisz),
- a szemek vagy a bőr sárga elszíneződése (sárgaság), amelyet májbetegség vagy vérvérképzési problémák okoznak.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- magas lázzal, torokfájással, a bőr hámlásával és a fehérvérsejtszám jelentős csökkenésével járó fertőzőes kórkép (agranulocitózis),
- a hasnyálmirigy gyulladása, amely erős hasi és hátfájdalmakat okoz,

- súlyos és potenciálisan életveszélyes állapotok (Stevens-Johnson tünetegyüttes, toxikus epidermális nekrolízis, eritéma multiforme),
- súlyos allergiás reakciók,
- a kapilláris erek gyulladása (vaszkulitisz, beleértve a bőr ereinek, bőrelhalást okozó gyulladását),
- súlyos májkárosodás, mint például májelégtelenség vagy májelhalás (nekrózis), mely halálos is lehet.

Nem ismert előfordulási gyakoriságú mellékhatások

- veseelégtelenség
- a vérhúgysavszint rendellenes csökkenése
- a férfi megtermékenyítő képesség visszafordítható zavara
- bőrfarkas (főnynek kitett bőrterületen jelentkező kiütés/vörösség jellemzi)
- pikkelysömör (újjonnan jelentkező vagy súlyosbodó).

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. Hogyan kell a Leflunomide Teva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő után („Felhasználható:”/„Felh.:”) ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Tartályban tárolt tabletták esetén: Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Buborékcsoomagolásban tárolt tabletták esetén: Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Leflunomide Teva

- A készítmény hatóanyaga a leflunomid.
A Leflunomide Teva 10 mg filmtabletta 10 mg leflunomidot tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
Tabletta mag: laktóz-monohidrát, povidon, A-típusú kroszpovidon, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, talkum, vízmentes kolloidális szilícium dioxid, vízmentes laktóz, magnézium-sztearát.
Tabletta bevonat: titán-dioxid, polidextróz, hipromellóz, trietil-citrát, makrogol 8000.

Milyen a Leflunomide Teva készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Leflunomide Teva 10 mg filmtabletta fehér, kerek, filmbevonattal ellátott tabletták, az egyik oldalon „10”, a másik oldalon pedig „L” bevéséssel.

A tartályban tárolt Leflunomide Teva 30 vagy 100 db tablettát tartalmazó kiszerelésben kapható. A buborékcsoomagolásban tárolt Leflunomide Teva 28, 30 vagy 100 db tablettát tartalmazó kiszerelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Magyarország

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG UK
Nagy-Britannia

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фармасютис ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Leflunomide Teva 20 mg filmtabletta

Leflunomid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészehez vagy a szakszemélyzethez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Leflunomide Teva és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Leflunomide Teva szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Leflunomide Teva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Leflunomide Teva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Leflunomide Teva és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Leflunomide Teva a reumaellenes gyógyszerek egy csoportjába tartozik. Aktív hatóanyagként leflunomidot tartalmaz.

A Leflunomide Teva aktív reumatoid artritiszben szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál.

A reumatoid artritisz az artritisz mozgásképtelenséghez vezető formája. A reumatoid artritisz tünetei, ízületek gyulladása, duzzanat, nehezített mozgás és fájdalom. További tünetek, amelyek az egész közérzetre kihatnak, az étvágytalanság, láz, legyengülés és vérszegénység (a vörösvértestek hiánya).

2. Tudnivalók a Leflunomide Teva szedése előtt

Ne szedje a Leflunomide Teva-t

- ha **allergiás** (túlérzékeny) a leflunomidra (különösen, ha súlyos, gyakran lázzal kísért bőrreakció, ízületi fájdalom, vörös foltok vagy hólyagok megjelenése a bőrön pl. Stevens-Johnson-tünetegyüttes jelentkezik), vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha bármilyen **májbetegsége** van,
- ha Önnek, bármely, a **szervezet ellenállóképességét** csökkentő súlyos betegsége van (pl. AIDS)
- ha Önnek a **csontvelőt** érintő betegsége van, ill. a vörösvértestek, fehérvérsejtek vagy a vérlemezkék számának jelentős csökkenése esetén, a reumatoid vagy pszoriaticus artritisztől eltérő okokból kifolyólag
- ha Ön **súlyos fertőzésben** szenved,
- ha közepesen súlyos vagy súlyos **vesebetegsége** van
- ha Önénél nagyon alacsony a **fehérjék szintje a vérben** (hipoproteinémia)
- ha Ön **terhes, úgy gondolja, hogy terhes vagy szoptat.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Leflunomide Teva szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a szakszeméllyel

- ha eleve **alacsony a vörösvértest- vagy fehérvérsejtszáma** (anémia vagy leukopénia), illetve **alacsony a vérlemezkeszáma**, ami fokozza az Ön vérzékenységre vagy véraláfutásokra való hajlamát (trombocitopénia), csökkent csontvelőműködés, vagy ha veszélyezteti Önt, hogy a csontvelője nem működik megfelelően, kezelőorvosa ajánlhat Önnek olyan gyógyszereket, amelyek meggyorsítják a Leflunomide Teva távozását az Ön szervezetéből.
- ha a **fogínye feldagad, puhává válik és kifeléyesedik**, illetve a **fogai meglazulnak** (fertőzések eredetű szájbetegség, amelyet kifeléyesedő szájnyálkahártya-gyulladás néven ismernek), keresse fel kezelőorvosát, aki a Leflunomide Teva elhagyását javasolhatja majd Önnek.
- ha a reumatoid artritisz kezelése céljából **egy másik gyógyszer szedésére tér át**, vagy ha a közelmúltban olyan gyógyszereket szedett, amelyek károsíthatják a májat vagy rontják a vérképet, kezelőorvosa ajánlhat Önnek olyan gyógyszereket, amelyek meggyorsítják a Leflunomide Teva távozását az Ön szervezetéből, vagy szoros ellenőrzés alatt tarthatja Önt, amikor a Leflunomide Teva-t elkezdi szedni.
- ha bármikor **tüdőgümőkórban** (tuberkulózis) vagy intersticiális tüdőbetegségben (tüdőbetegség) szenvedett.
- ha Ön **férfi** és gyermeknemzést tervez. Mivel nem zárható ki, hogy a Leflunomide Teva átjut az ondóba, megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazni a Leflunomide Teva-kezelés alatt. Férfiak, akik gyermeknemzést terveznek, keressék fel kezelőorvosukat, akik azt tanácsolhatják nekik, hogy hagyják abba a Leflunomide Teva szedését és szedjenek bizonyos gyógyszereket a Leflunomide Teva szervezetükből történő gyors és megfelelő eltávolítása érdekében. A Leflunomide Teva teljes kiürülését a szervezetből laborvizsgálatokkal kell igazolni, majd ezt követően legalább 3 hónapot kell várni, mielőtt megkísérel gyermeket nemzeni.

A Leflunomide Teva esetenként rendellenességeket okozhat a vérben, májban, tüdőben, a karok és a lábak idegeiben. Súlyos allergiás reakciókat is kiválthat vagy fokozhatja súlyos fertőzések lehetőségét. További információkért olvassa el a 4. pontot („Lehetséges mellékhatások”).

Kezelőorvosa a Leflunomide Teva-kezelés megkezdése előtt, majd annak során a vörösvérsejtek és a májfunkció ellenőrzése céljából rendszeres időközönként **vérvizsgálatot** fog végezni. Mivel a Leflunomide Teva emelheti a vérnyomást, orvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérnyomását is.

Gyermekek és serdülők

A Leflunomide Teva nem javasolt 18 év alatti gyermekek és serdülők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Leflunomide Teva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ez különösen fontos, ha Ön:

- **reumatoid artritisze** miatt más gyógyszereket is szed, pl. metotrexát és azatioprin (immunszuppresszánsok), klorokvin és hidroxiklorokvin (maláriaellenes szerek), injekcióban vagy szájon át adott aranyvegyület, D-penicillinamin. Mivel a mellékhatások kialakulásának kockázata növekedett, így ezek együttese nem javasolt a Leflunomide Teva-val.
- **kolesztiramin nevű gyógyszert** (a magas koleszterinszint csökkentésére, és sárgasággal kapcsolatos viszketés kezelésére használatos) vagy aktív szén szed, mivel ezek a szerek csökkenthetik a szervezetbe felszívódó Leflunomide Teva mennyiségét.
- olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek a CYP2C9 enzim által bomlanak le, így pl. a **fenitoin** (epilepszia kezelésére használják), **warfarin** és **fenpropion** (a vér hígítására használatos) és **tolbutamid** (2-es típusú cukorbetegség kezelésében használják). Beszéljen

kezelőorvosával, hogy kiderüljön, az Ön által szedett gyógyszerek a CYP2C9 enzimem keresztül bomlanak-e le.

Ha Ön még **nem szteroid gyulladásgátlót** (NSAID) és/vagy **kortikoszteroidot** is szed, folytathatja azok szedését az Leflunomide Teva-kezelés megkezdése után is.

Oltások

Ha valamilyen védőoltást kell kapnia, kérje ki kezelőorvosa tanácsát. Egyes védőoltásokat nem szabad beadni Leflunomide Teva-kezelés alatt, illetve a gyógyszeresedés leállítását követően egy bizonyos ideig.

A Leflunomide Teva egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

A kezelés során alkohol fogyasztása nem ajánlott. A Leflunomide Teva-kezelés alatt történő alkoholfogyasztás fokozhatja a májkárosodás lehetőségét.

Terhesség és szoptatás

Ne szedjen Leflunomide Teva-t **ha Ön terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet.** Ha Ön a Leflunomide Teva-kezelés alatt terhes vagy teherbe esett, fokozott annak a veszélye, hogy gyermeke súlyos születési rendellenességgel jön a világra.

Ha Ön fogamzóképes nő, **tilos** Leflunomide Teva-t **szednie, ha nem használ megbízható fogamzásgátló módszert legalább a kezelés végét követő 2 éven keresztül.** Ez a 2 éves időtartam azonban néhány hétre csökkenthető, ha kezelőorvosa ajánlásával a Leflunomide Teva szervezetből történő kiürülését elősegítő gyógyszereket alkalmaz.

Ha a Leflunomide Teva alkalmazása során **terhesség gyanúja merül fel**, a terhességi vizsgálatok elvégzése céljából **haladéktalanul** keresse fel kezelőorvosát. Amennyiben a vizsgálatok megerősítik a terhesség fennállását, kezelőorvosa beszélni fog Önnel a kockázatokról, amelyek a terhességét érintik. Kezelőorvosa a magzati károsodás kockázatának csökkentése érdekében, a Leflunomide Teva szervezetből történő gyors és megfelelő kiürülést biztosító gyógyszeres kezelést javasolhat. Ez csökkentheti a magzati kockázatot.

Amennyiben a Leflunomide Teva-kezelést követően **terhességet tervez**, a teherbe esés előtt meg kell győződnie arról, hogy a Leflunomide Teva kiürült a szervezetéből. Ez vérvizsgálattal állapítható meg. Ha a Leflunomide Teva sikeresen kiürült a szervezetéből, még legalább 6 hetet kell várnia, mielőtt teherbe esne.

A vérvizsgálatokkal kapcsolatban kérdezze meg kezelőorvosát.

Szoptatás alatt a Leflunomide Teva **nem alkalmazható**, mivel a leflunomid átjut az anyatejbe.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdené szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Leflunomide Teva-tól szédülhet, ez ronthatja a koncentrációképességét és a megfelelő reakciókészségét. Amennyiben ezeket tapasztalja, ne vezessen vagy ne kezeljen gépeket.

A Leflunomide Teva laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezd szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Leflunomide Teva-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosának, aki elkezdte Önnél a Leflunomide Teva-kezelést és aki ellenőrzi Önt a kezelés során, a reumatoid arthritisz terápiájában jártasnak kell lennie.

A Leflunomide Teva kezdő adagja általában 100 mg, naponta egyszer az első 3 napon. Ezt követően az adag 10 mg vagy 20 mg naponta egyszer, a betegség súlyosságától függően.

A tablettát **egészben**, nagymennyiségű **vízzel** kell lenyelni. A Leflunomide Teva tablettát bevehető étkezéssel együtt vagy attól függetlenül.

Az állapot érezhető javulásáig 4-6 hét is eltelhet. Néhány beteg 4-6 hónap eltelte után további javulásról számol be.

A Leflunomide Teva-t általában hosszú ideig kell szedni.

Ha az előírtnál több Leflunomide Teva-t vett be:

Ha Ön vagy bárki más a kellenél több Leflunomide Teva-t vett be, vagy úgy gondolja, hogy egy gyermek lenyelt valamennyit a tablettákból, haladéktalanul keresse fel az Önhöz legközelebb eső kórház sürgősségi részlegét vagy kezelőorvosát. Ilyenkor vigye magával ezt a Betegtájékoztatót, a megmaradt tablettákat és a gyógyszer dobozát a kórházba vagy az orvoshoz, hogy tudják, milyen gyógyszer beviteléről van szó.

Ha elfelejtette bevenni a Leflunomide Teva-t:

Ha elfelejtette bevenni az adagját, vegye be amint eszébe jutott. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Haladéktalanul értesítse orvosát és szakítsa meg a Leflunomide Teva szedését:

- ha **gyengének** érzi magát, „viszi a feje” vagy szédül vagy **nehezen veszi a levegőt**, mivel ezek súlyos allergiás reakció jelei lehetnek
- ha **bőrkíütés** vagy **szájüregi fekélyek** jelentkeznek, mert ezek a reakciók nagyon ritkán súlyos, életveszélyes bőrelváltozások előjelei lehetnek (pl. Stevens-Johnson tünetegyüttes, toxikus epidermális nekrolízis, eritéma multiforme).

Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, ha olyan tüneteket észlel, mint:

- **sápadtság, fáradtság** vagy **véraláfutások**, mivel ezek a tünetek, a vért alkotó különböző típusú vörsejtek egyensúlyzavara okozta vérképzőszervi betegségekre utalhatnak.
- **fáradtság, hasi fájdalom** vagy **sárgaság** (a szemek vagy a bőr sárga elszíneződése), mert ezek a tünetek súlyos állapotokra pl. a májműködés zavarára utalhatnak, amelyek halálosak is lehetnek.
- bármely, **fertőzésre** utaló tünet jelentkezésekor pl. **láz, torokfájás, köhögés**, mivel ez a gyógyszer fokozhatja a súlyos, életet veszélyeztető fertőzések kialakulásának lehetőségét
- **köhögés** vagy **légzési nehézség esetén**, mivel ezek a tünetek a tüdő gyulladással megbetegedését jelezhetik (intersticiális tüdőbetegség)
- karok és lábak szokatlan zsibbadása, gyengesége vagy fájdalma, mivel ezek a tünetek idegekkel kapcsolatos problémákat jelezhetnek (perifériás neuropathia).

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- enyhe vérnyomáscsökkenés

- a fehérvérsejtszám csökkenése, amely fokozza a fertőzések kialakulásának kockázatát (leukopénia),
- égéshez, bizsergéshez, viszketéshez vagy tűszúráshoz hasonló rendellenes bőrérzékelés (paresthézia)
- fejfájás,
- szédülés,
- hányinger,
- hányás,
- szájnyálkahártya gyulladás, szájnyálkahártya fekély,
- hasi fájdalom,
- fokozott hajhullás,
- ekcéma,
- kiütés,
- viszketés,
- bőrszárazság,
- fájdalom, leggyakrabban a kezeket és a csuklót érintő duzzanat és érzékenység,
- a vér egyes enzimértékeinek emelkedése (kreatinin-foszfokináz),
- étvágytalanság,
- súlyvesztés (általában jelentéktelen)
- elgyengülés vagy erőtlenség (gyengeség),
- enyhe allergiás reakciók,
- néhány májenzim érték a vérvizsgálat során megemelkedik,
- a karok és a lábak idegeinek megbetegedése (perifériás neuropathia).

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a vörösvértestszám csökkenése, amely sápadtságot és gyengeséget vagy légszomjat okozhat (anémia)
- a vérlemezék számának enyhe csökkenése, amely fokozza a vérzékenységet és a véraláfutásokra való hajlamot
- ízlelési zavarok,
- urtikária (csalánkiütés),
- inszakkadás,
- a vér káliumszintjének csökkenése, amely izomgyengeséghez, izomrángáshoz vagy szívritmuszavarhoz vezethet
- a vérzsírok szintjének emelkedése (koleszterin, trigliceridek),
- a vér foszfátszintjének csökkenése,
- szorongás.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- jelentős vérnyomás-emelkedés,
- a vörösvérsejtek számának jelentős csökkenése, amely gyengeséget, véraláfutásokat okozhat, vagy fokozhatja a fertőzések lehetőségét,
- súlyos fehérvérsejtszám csökkenés (leukopénia), amely fokozhatja a fertőzések lehetőségét,
- vérvérképzési zavarok,
- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség), amely végzetes kimenetelű lehet,
- a laktát-dehidrogenáz szintjének emelkedése (vérben található enzim),
- súlyos, akár végzetes kimenetelű fertőzések (beleértve a szepszist is),
- májgyulladás (hepatitisz),
- a szemek vagy a bőr sárga elszíneződése (sárgaság), amelyet májbetegség vagy vérvérképzési problémák okoznak.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- magas lázzal, torokfájással, a bőr hámlásával és a fehérvérsejtszám jelentős csökkenésével járó fertőzőes kórkép (agranulocitózis),
- a hasnyálmirigy gyulladása, amely erős hasi és hátfájdalmakat okoz,

- súlyos és potenciálisan életveszélyes állapotok (Stevens-Johnson tünetegyüttes, toxikus epidermális nekrolízis, eritéma multiforme),
- súlyos allergiás reakciók,
- a kapilláris erek gyulladása (vaszkulitisz, beleértve a bőr ereinek, bőrelhalást okozó gyulladását),
- súlyos májkárosodás, mint például májelégtelenség vagy májelhalás (nekrózis), mely halálos is lehet.

Nem ismert előfordulási gyakoriságú mellékhatások

- veseelégtelenség
- a vérhúgysavszint rendellenes csökkenése
- a férfi megtermékenyítő képesség visszafordítható zavara
- bőrfarkas (főnynek kitett bőrterületen jelentkező kiütés/vörösség jellemzi)
- pikkelysömör (újjonnan jelentkező vagy súlyosbodó).

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. Hogyan kell a Leflunomide Teva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő után („Felhasználható:”/„Felh.:”) ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Tartályban tárolt tabletták esetén: Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Buborékcsoomagolásban tárolt tabletták esetén: Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Leflunomide Teva

- A készítmény hatóanyaga a leflunomid.
A Leflunomide Teva 20 mg filmtabletta 20 mg leflunomidot tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
Tabletta mag: laktóz-monohidrát, povidon, A-típusú kroszpovidon, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, talkum, vízmentes kolloidális szilícium dioxid, vízmentes laktóz, magnézium-sztearát.
Tabletta bevonat: titán-dioxid, hipromellóz, makrogol 400, sárga vas-oxid, poliszorbát, kinolinsárga alumínium lakk és indigókármin alumínium lakk.

Milyen a Leflunomide Teva készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Leflunomide Teva 20 mg filmtabletta sötét bézs, háromszög alakú, filmbevonattal ellátott tablettá, az egyik oldalon „20”, a másik oldalon pedig „L” bevéséssel.

A tartályban tárolt Leflunomide Teva 30 vagy 100 db tablettát tartalmazó kiszerelésben kapható.

A buborékcsoomagolásban tárolt Leflunomide Teva 28, 30 vagy 100 db tablettát tartalmazó kiszerelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Magyarország

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG UK
Nagy-Britannia

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фармасютис ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.