

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Leflunomide Teva 10 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg leflunomido.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 97,25 mg laktozės monohidrato ir 3,125 mg bevandenės laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Balta apvali plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „10“, o kitoje – „L“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusių pacientų, sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu, gydymas (kaip ligos eigą modifikuojantis antireumatinis vaistas (LEMAV)).

Neseniai vartoti arba kartu vartojami hepatotoksiški ar hematotoksiški LEMAV (pvz., metotreksatas) gali padidinti sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojų, todėl, skiriant leflunomido, reikia atidžiai įvertinti laukiamo gydymo poveikio ir galimo pavojaus santykį.

Jei leflunomidas, neatlikus šalinimo procedūros (žr. 4.4 skyrių), keičiamas kitu LEMAV, sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojus gali būti padidėjęs ilgai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir po to jį stebėti specialistai, turintys reumatoidinio artrito gydymo patirties.

Alanininės aminotransferazės (ALT) (arba serumo gliutamatpiruvattransferazės SGPT) koncentraciją ir visų kraujo kūnelių (įskaitant diferencinį leukocitų ir trombocitų) skaičių kartu ir vienodais intervalais būtina tirti:

- prieš skiriant leflunomido;
- kas dvi savaites pirmuosius šešis gydymo mėnesius;
- kas aštuonias savaites vėliau (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

- Reumatoidinis artritas. Gydymas leflunomidu paprastai pradedamas įsotinamąja 100 mg doze, vartojama kartą per parą 3 dienas. Jei įsotinosios dozės nevartojama, gali sumažėti nepageidaujamų reiškinių rizika (žr. 5.1 skyrių). Rekomenduojama palaikomoji leflunomido dozė yra nuo 10 mg iki 20 mg vieną kartą per parą, atsižvelgiant į ligos intensyvumą (aktyvumą).

Gydomasis poveikis paprastai pasireiškia po 4-6 savaičių ir gali gerėti iki 4-6 mėnesių.

Pacientams, sergantiems lengvu inkstų nepakankamumu, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Jaunesniems kaip 18 metų pacientams Leflunomide Teva vartoti nerekomenduojama, kadangi šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas gydant jaunatvinį reumatoidinį artritą (JRA) neįrodytas (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Leflunomide Teva tabletę reikia nuryti nepažeistą, užgeriant pakankamu skysčio kiekiu. Maistas neturi įtakos rezorbuojamam leflunomido kiekiui.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai (ypač jei ji buvo sukėlusi Stevens-Johnson sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ar daugiaformę eritemą) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sutrikusi kepenų funkcija.
- Sunkus imunodeficitas, pvz., sergant AIDS.
- Gerokai sutrikusi kaulų čiulpų funkcija, arba jei yra ryški anemija, leukopenija, neutropenija ar trombocitopenija, sukelta ne reumatoidinio artrito.
- Sunki infekcija (žr. 4.4 skyrių).
- Vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų nepakankamumas (šio vaistinio preparato vartojimo tokiems pacientams patirties nepakanka).
- Sunki hipoproteinemija, pvz., sergant nefroziniu sindromu.
- Pacientė yra nėščia ar vaisinga moteris, kuri netaiko patikimos kontracepcijos (pastaroji būtina vartojant leflunomidą ir vėliau, kol aktyvaus metabolito koncentracija plazmoje didesnė kaip 0,02 mg/l (žr. 4.6 skyrių). Prieš skiriant moteriai šio vaistinio preparato, reikia įsitikinti, kad ji nėra nėščia.
- Pacientė yra krūtimi maitinanti moteris (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kartu nerekomenduojama skirti kitų hepatotoksiškų ar hematotoksiškų ligos eigą modifikuojančių antireumatininių vaistinių preparatų (pvz., metotreksato).

Leflunomido aktyviojo metabolito A771726 pusperiodis yra ilgas (paprastai 1-4 savaitės). Sunkių nepageidaujamų poveikių (pvz., hepatotoksinis, hematotoksinis, alerginės reakcijos, žr. žemiau) gali pasireikšti net baigus vartoti leflunomidą. Dėl to, jei pasireiškia toks toksinis poveikis arba jei dėl kitokių priežasčių A771726 reikia greitai pašalinti iš organizmo, būtina atlikti šalinimo procedūrą (žr. žemiau). Jei yra klinikinių indikacijų, procedūrą galima kartoti.

Apie šalinimo procedūrą ir kitus rekomenduojamus veiksmus planuoto ar neplanuoto nėštumo atveju žr. 4.6 skyrių.

Kepenų reakcijos

Vartojant leflunomidą, retai pasireiškė sunkus kepenų pažeidimas, net sukėlęs mirtį. Dauguma tokių atvejų įvyko per pirmuosius 6 gydymo mėnesius. Dažnai leflunomidu buvo gydoma kartu su kitais hepatotoksiškais vaistiniais preparatais. Būtina griežtai vykdyti paciento stebėjimo rekomendacijas.

ALT (SGPT) koncentraciją būtina tirti prieš skiriant leflunomido ir paskui, tais pačiais intervalais kaip visų kraujo ląstelių skaičių (pirmus 6 gydymo mėnesius – kas 2 savaites, vėliau – kas 8 savaites).

Nustačius ALT (SGPT) koncentraciją, 2-3 kartus viršijančią viršutinę normos ribą, gali būti tikslinga sumažinti dozę (skirti 10 mg vietoje 20 mg). Be to, kas savaitę būtina kartoti šį tyrimą. Jei ALT (SGPT) koncentracija išlieka daugiau kaip 2 kartus didesnė negu viršutinė normos riba arba ją viršija daugiau kaip 3 kartus, būtina nutraukti leflunomido vartojimą ir pradėti šalinimo procedūrą. Nutraukus leflunomido vartojimą, rekomenduojama tirti kepenų fermentų kiekį kol jis sunormalėja.

Leflunomidą vartojamiems pacientams rekomenduojama atsisakyti alkoholinių gėrimų, kadangi alkoholio ir leflunomido hepatotoksinis poveikis gali sumuotis.

Didelė leflunomido aktyviojo metabolito A771726 dalis būna prisijungusi prie plazmos baltymų, šis metabolitas pasišalina metabolizmo kepenyse ir išsiskyrimo su tulžimi būdais, todėl, esant hipoproteinemijai, jo koncentracija turėtų būti didesnė. Esant sunkiai hipoproteinemijai ar sutrikus kepenų funkcijai, Leflunomide Teva vartoti negalima (žr. 4.3 skyriuje).

Hematologinės reakcijos

Prieš skiriant leflunomido, kas 2 savaites pirmus 6 gydymo mėnesius ir kas 8 savaites vėliau būtina tirti ALT koncentraciją bei visų kraujo ląstelių skaičių (įskaitant diferencinį leukocitų skaičių ir trombocitų skaičių).

Jei iki leflunomido vartojimo buvo anemija, leukopenija ir (ar) trombocitopenija, taip pat esant ar gresiant kaulų čiulpų funkcijos sutrikimui, hematologinių sutrikimų pavojus yra didesnis. Jei atsiranda tokių pokyčių, reikia svarstyti šalinimo procedūros A771726 koncentracijai plazmoje sumažinti tikslingumą (žr. žemiau).

Jei pasireiškė sunki hematologinė reakcija, pvz., pancitopenija, būtina nutraukti gydymą Leflunomide Teva ir visais kitais kaulų čiulpus slopinančiais vaistiniais preparatais bei pradėti šalinimo procedūrą.

Derinimas su kitais vaistiniais preparatais

Leflunomido derinimas su reumatinėms ligoms gydyti vartojamais antimaliariniais vaistiniais preparatais (pvz., chlorokvinu ar hidroksichlorokvinu), aukso preparatais (injekuojamais ar geriamaisiais), D-penicilaminu, azatioprinu ir kitais, įskaitant naviko nekrozės faktoriaus alfa inhibitorius, atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais dar nėra pakankamai ištirtas (išskyrus metotreksatą, žr. 4.5 skyriuje). Su kombinuotu gydymu, ypač ilgalaikiu, susiję pavojai nežinomi. Toks gydymas gali sukelti suminį ar net sinergistinį toksinį poveikį (pvz., hepatotoksinį ar hematotoksinį), todėl leflunomido vartoti kartu su kitais ligos eigą modifikuojančiais antireumatiniais vaistiniais preparatais (pvz., metotreksatu) nepatartina.

Kartu su kitais vaistiniais preparatais (išskyrus nesteroidinius priešuždegiminius), kuriuos metabolizuoja CYP2C9, pvz., fenitoinu, varfarinu, fenpropukmonu ar tolbutamidu, leflunomido skiriama atsargiai.

Keitimas kitu vaistiniu preparatu

Leflunomidas ilgai išlieka organizme, todėl jeigu jis keičiamas kitu ligos eigą modifikuojančiu antireumatinio vaistiniu preparatu (pvz., metotreksatu) neatlikus šalinimo procedūros (žr. žemiau),

gana ilgai vaistinių preparatų keliama pavojai gali sumuotis (farmakokinetinė sąveika, toksinis poveikis organams).

Jei neseniai vartoti hepatotoksiški ar hematotoksiški vaistiniai preparatai (pvz., metotreksatas), nepageidaujamos reakcijos taip pat gali būti sunkesnės, todėl, skiriant leflunomido, reikia atidžiai įvertinti laukiamo gydymo poveikio ir galimo pavojaus santykį. Pacientą, pradėjusį vartoti kitą vaistinį preparatą, iš pradžių rekomenduojama stebėti atidžiau.

Odos reakcijos

Jei pasireiškia opinis stomatitas, leflunomido vartojimą reikia nutraukti.

Aprašyta labai retų atvejų, kai, vartojant leflunomidą, pasireiškė Stevens-Johnson sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė. Pastebėjus odos ir (ar) gleivinės pokyčių, dėl kurių galima įtarti minėtas sunkias reakcijas, būtina nutraukti gydymą Leflunomide Teva ir visais kitais galbūt su jomis susijusiais vaistiniais preparatais bei nedelsiant pradėti šalinimo procedūrą. Tokiais atvejais būtina pašalinti visą A771726 ir negalima pakartotinai skirti leflunomido (žr. 4.3 skyriuje).

Gauta pranešimų apie po leflunomido vartojimo atsiradusią pustulinę psoriazę ir psoriazės pasunkėjimą. Atsižvelgiant į paciento ligą ir anamnezę, galima apsvarstyti gydymo nutraukimo galimybę.

Infekcijos

Yra žinoma, kad vaistiniai preparatai, kurie slopina imuninę sistemą (taip veikia ir leflunomidas), gali padidinti jautrumą infekcijoms (įskaitant oportunistines). Be to, infekcijos gali būti sunkesnės, todėl jas gali tekti skubiai ir intensyviai gydyti. Dėl to infekcijas gali tekti skubiai ir intensyviai gydyti. Jei pasireiškia sunki ir nekontroliuojama infekcija, gali tekti laikinai nutraukti leflunomido vartojimą ir atklikti šalinimo procedūrą (žr. žemiau).

Gauta pranešimų apie retus progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus pacientams, kurie vartojo imunosupresantų, įskaitant leflunomidą.

Reikia įvertinti tuberkuliozės atsiradimo riziką. Pacientams, turintiems kitų tuberkuliozės atsiradimo rizikos veiksnių, reikia paskirti atlikti tuberkulino odos mėginį.

Kvėpavimo takų reakcijos

Leflunomidą vartojantiems pacientams aprašyta intersticinės plaučių ligos atvejų (žr. 4.8 skyriuje). Jos atsiradimo rizika yra didesnė ligoniams, kurie jau yra sirgę intersticine plaučių liga. Intersticinė plaučių liga – tai komplikacija, kuri gali ūmiai prasidėti gydymo metu ir lemti mirtį. Pasireiškus plaučių sutrikimų simptomų (pvz., kosuliui ir dusuliui), gali tekti nutraukti gydymą ir atitinkamai ištirti pacientą.

Periferinė neuropatija

Gauta pranešimų apie periferinės neuropatijos atvejus pacientams, vartojantiems Leflunomide Teva. Didžiajai daliai pacientų būklė pagerėjo po Leflunomide Teva vartojimo nutraukimo. Tačiau buvo plati išeičių įvairovė, pvz., kai kuriems pacientams neuropatija išnyko, o kai kuriems pacientams išliko persistuojantys simptomai. Vyresniems nei 60 metų pacientams, taip pat kartu vartojantiems neurotoksinių vaistinių preparatų bei cukriniu diabetu sergantiems pacientams periferinės neuropatijos pasireiškimo rizika gali būti didesnė. Jei pacientui vartojančiam Leflunomide Teva pasireiškia periferinė neuropatija, reikia apsvarstyti gydymo Leflunomide Teva nutraukimo ir vaistinio preparato šalinimo iš organizmo procedūros būtinumą (žr. 4.4 skyrių).

Kraujospūdis

Prieš skiriant leflunomido ir periodiškai gydymo metu reikėtų matuoti kraujospūdį.

Rekomendacijos vyrams, nutarusiems tapti tėvais

Vyrai turėtų žinoti apie galimą toksiškumą vaisiui, susijusį su jų vartojamu leflunomidu. Jei leflunomidą vartoja vyras, taip pat būtina patikima kontracepcija.

Specifinių duomenų apie su tėvu susijusį toksinio poveikio vaisiui pavojų nėra. Neatlikta ir tyrimų su gyvūnais šiam specifiniam pavojui įvertinti. Jei vyras nutaria tapti tėvu, tai, norint sumažinti galimą pavojų vaisiui, gali būti tikslinga nutraukti leflunomido vartojimą ir skirti kolestimino (3 kartus per parą po 8 g, 11 dienų) arba aktyviosios anglies miltelių (4 kartus per parą po 50 g, 11 dienų).

Baigus šalinimo procedūrą, reikia iširti A771726 koncentraciją plazmoje. Praėjus dar bent 14 dienų, šis tyrimas kartojamas. Abu kartus nustačius mažesnę kaip 0,02 mg/l A771726 koncentraciją ir palaukus dar bent 3 mėnesius, toksinio poveikio vaisiui pavojus yra labai mažas.

Šalinimo procedūra

Skiriama 3 kartus per parą po 8 g kolestimino arba 4 kartus per parą po 50 g aktyviosios anglies miltelių. Visas pasišalinimo laikotarpis paprastai trunka 11 dienų. Jis gali įvairuoti priklausomai nuo klinikinių ir laboratorinių tyrimų rezultatų.

Laktozė

Leflunomide Teva sudėtyje yra laktozės. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – Lapp laktozės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Jeigu leflunomido skiriama kartu su hepatotoksiškais ar hematotoksiškais vaistiniais preparatais ar tuoj po jų, arba jei tokių vaistinių preparatų skiriama baigus vartoti leflunomidą ir nepraėjus pasišalinimo laikotarpiui, nepageidaujamos reakcijos gali būti sunkesnės (taip pat žr. nurodymus dėl derinimo su kitais vaistiniais preparatais 4.4 skyriuje). Atsižvelgiant į tokius duomenis, vieną šių vaistinių preparatų pakeitus kitu, iš pradžių rekomenduojama dažniau tirti kepenų fermentų aktyvumą ir hematologinius parametrus.

Nedidelio tyrimo metu 30 pacientų kartu vartojo 10-20 mg leflunomido per parą ir 10-25 mg metotreksato per savaitę. 5 iš jų nustatytas 2-3 kartus padidėjęs kepenų fermentų kiekis, kuris vėliau sunormalėjo (dviems – toliau vartojant abu šiuos vaistus, trims – nutraukus leflunomido vartojimą). Dar 5 pacientams kepenų fermentų kiekis padidėjo daugiau kaip 3 kartus, tačiau vėliau taip pat sunormalėjo (dviems – toliau vartojant abu šiuos vaistinius preparatus, trims – nutraukus leflunomido vartojimą).

Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, farmakokinetinės sąveikos tarp 10-20 mg paros dozėmis vartojamo leflunomido ir 10-25 mg savaitės dozėmis vartojamo metotreksato nenustatyta.

Pacientams, besigydantiems leflunomidu, nerekomenduojama vartoti kolestimino ar aktyviosios anglies miltelių, kadangi šie vaistai greitai ir ryškiai mažina leflunomido aktyviojo metabolito - A771726 – koncentraciją plazmoje (taip pat žr. 5 skyrių). Manoma, kad šios sąveikos mechanizmas – nutraukta A771726 enterohepatinė recirkuliacija ir (ar) jo dializė virškinimo trakte.

Jei pacientas vartoja nesteroidinius priešuždegiminius vaistus ir (ar) kortikosteroidus, tai, pradėjęs gydytis leflunomidu, gali juos vartoti toliau.

Kokie fermentai metabolizuoja leflunomidą ir jo metabolitus, tiksliai nežinoma. Tiriant sąveiką su nespecifiniu citochromo P450 inhibitoriumi cimetidinu *in vivo*, reikšmingos sąveikos nenustatyta. Pacientams, vartojantiems nespecifinį citochromo P450 induktorių rifampiciną daugkartinėmis dozėmis ir išgėrusiems vieną leflunomido dozę, nustatyta maždaug 40% didesnė didžiausioji A771726 koncentracija, tačiau plotas po A771726 koncentracijos kreive reikšmingai nepakito. Šios sąveikos mechanizmas neaiškus.

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad A771726 mažina citochromo P450C9 (CYP2C9) aktyvumą. Klinikinių tyrimų metu kartu skiriant leflunomido ir CYP2C9 metabolizuojamų nesteroidinių priešuždegiminių vaistinių preparatų, su vaistinių preparatų vartojimo saugumu susijusių problemų nekilo. Kartu su kitais vaistiniais preparatais (išskyrus nesteroidinius priešuždegiminius), kuriuos metabolizuoja CYP2C9 (pvz., fenitoinu, varfarinu, fenprokumonu ir tolbutamidu), leflunomido skiriama atsargiai.

Tyrimo metu sveikoms savanorėms moterims kartu vartojant leflunomidą ir trifazį geriamąjį kontraceptiką, kurio sudėtyje yra 30 mikrogramų etinilestradiolio, pastarojo kontraceptinis veiksmingumas nesumažėjo, A771726 farmakokinetikos rodikliai įvairavo įprastinėse ribose.

Vakcinacija

Klinikinių duomenų apie leflunomidą vartojančių pacientų vakcinacijos efektyvumą ir saugumą nėra. Jų nerekomenduojama skiepyti gyvomis vakcinomis. Jei, baigus vartoti Leflunomide Teva, numatoma skiepyti gyva atenuota vakcina, reikėtų atsižvelgti į ilgą leflunomido pusperiodį.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Įtariama, kad veikslus leflunomido metabolitas A771726 sukelia sunkių apsigimimų, jei vaistinio preparato vartojama nėštumo metu. Leflunomide Teva vartoti nėščioms moterims draudžiama (žr. 4.3 skyriuje).

Vaisingo amžiaus moterys gydymo metu ir du metus po jo nutraukimo (žr. „laukimo laikotarpis“) arba ne trumpiau kaip 11 parų po gydymo (žr. žemiau „šalinimo procedūra“) turi vartoti efektyvias kontraceptines priemones.

Pacientę būtina perspėti, kad, laiku neprasidėjus menstruacijoms arba dėl kitokios priežasties įtarus pastojimą, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją dėl galimo nėštumo. Paaiškėjus, kad moteris pastoję, gydytojas turi jai papasakoti apie nėštumui kylantį pavojų. Žemiau aprašytos šalinimo procedūros būdu greitai (kai tik laiku neprasideda menstruacijos) sumažinus aktyviojo metabolito koncentraciją kraujyje, leflunomido keliamas pavojus vaisiui galbūt gali sumažėti.

Nedidelio prospektyvinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo leflunomido vartojimo metu atsitiktinai pastojusios ir vaistinio preparato vartojusios ne ilgiau kaip tris savaites po pastojimo moterys (n=64), kurioms buvo atlikta vaistinio preparato šalinimo procedūra, reikšmingi pagrindinių struktūrinių defektų (5,4%) bendro dažnio pokyčiai (p=13) nenustatyti, lyginant su bet kuria iš palyginamųjų grupių (4,2% atitinkamos ligos grupėje [n=108] ir 4,2% sveikų besilaukiančių moterų grupėje [n=78]).

Leflunomidą vartojančiai moteriai nutarus pastoti, rekomenduojama atlikti vieną žemiau nurodytą procedūrą norint išvengti toksiškos A771726 koncentracijos poveikio vaisiui (šių procedūrų tikslas – pasiekti mažesnę kaip 0,02 mg/l koncentraciją).

Laukimo laikotarpis

Galima tikėtis, kad plazmoje ilgai išliks didesnė kaip 0,02 mg/l A771726 koncentracija. Baigus vartoti leflunomidą, maždaug po 2 metų ji turėtų pasidaryti mažesnė kaip 0,02 mg/l.

A771726 koncentracija plazmoje pirmąjį kartą tiriama praėjus 2 metų laukimo laikotarpiui, antrąjį – praėjus dar bent 14 dienų. Abu kartus nustačius mažesnę kaip 0,02 mg/l koncentraciją plazmoje, teratogeninio poveikio pavojaus neturėtų būti.

Daugiau informacijos apie laboratorinius tyrimus gali suteikti registravimo liudijimo turėtojas arba vietinis jo atstovas (žr. 7 skyriuje).

Šalinimo procedūra

Baigus vartoti leflunomidą, skiriama:

- 3 kartus per parą po 8 g kolestimino (11 dienų);
- arba 4 kartus per parą po 50 g aktyviosios anglies miltelių (11 dienų).

Baigus bet kurią šalinimo procedūrą, būtina 2 kartus patikrinti aktyviojo metabolito koncentraciją (nuo vieno tyrimo iki kito turėtų praeiti bent 14 dienų). Pirmąjį kartą nustačius mažesnę kaip 0,02 mg/l koncentraciją plazmoje, iki apvaisinimo turi praeiti bent 1,5 mėnesio.

Vaisingas moteris reikia informuoti, kad, baigus vartoti leflunomidą, pastoti galima tik po 2 metų. Jei tiek laukti, taikant patikimą kontracepciją, yra nepatogu, gali būti patartina profilaktiškai atlikti šalinimo procedūrą.

Tiek kolestiminas, tiek aktyviosios anglies milteliai gali turėti įtakos estrogenų ir progestagenų rezorbcijai, todėl, šalinant vaistinį preparatą kolestiminu ar aktyvintąja anglimi, geriamųjų kontraceptikų poveikis gali būti nepatikimas, rekomenduojama pasirinkti kitą kontracepcijos būdą.

Žindymas

Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys rodo, kad leflunomido ar jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Atsižvelgiant į tai, žindymams šio vaisto vartoti negalima.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dėl kai kurių nepageidaujamų reakcijų, pvz., galvos svaigimo gali sutrikti gebėjimas sutelkti dėmesį ir reakcija. Tokių poveikį pajutęs pacientas turėtų nevairuoti automobilio ir nevaldyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių apibendrinimas

Dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas leflunomido poveikis buvo nedidelis kraujo spaudimo padidėjimas, leukopenija, parestezija, galvos skausmas, galvos svaigimas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, burnos gleivinės sutrikimai (pvz., aftinis stomatitas, burnos opos), pilvo skausmas, plaukų slinkimo sustiprėjimas, egzema, išbėrimas (įskaitant makulopapulinių), niežulys, odos sausumas, tenosinovitas, KFK koncentracijos padidėjimas, anoreksija, kūno svorio sumažėjimas (paprastai nereikšmingas), astenija, lengva alerginė reakcija ir kepenų funkcijos rodmenų (transaminazių, ypač ALT, rečiau gama glutamiltransferazės, šarminės fosfatazės, bilirubino) koncentracijos padidėjimas.

Tikėtino nepageidaujamo poveikio pasireiškimo dažnumo klasifikacija:

Labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Infekcijos ir infestacijos

Reti: sunkios infekcijos, įskaitant sepsį, kuris gali baigtis mirtimi.

Kaip ir kiti imuninę sistemą slopinantys vaistiniai preparatai, leflunomidas gali padidinti jautrumą infekcijoms, įskaitant oportunistines (taip pat žr. 4.4 skyriuje), todėl gali padidėti bendras infekcinių ligų (ypač rinito, bronchito ir pneumonijos) dažnis.

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)

Vartojant kai kurių imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, padidėja piktybinių ligų, ypač limfoproliferacinių, pavojus.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažni: leukopenija (leukocitų >2 G/l).

Nedažni: anemija, nežymi trombocitopenija (trombocitų <100 G/l).

Reti: pancitopenija (tikriausiai dėl proliferacijos slopinimo), leukopenija (leukocitų <2 G/l), eozinofilija

Labai reti: agranulocitozė

Neseniai vartoti, kartu su šiuo vaistiniu preparatu ar po jo vartojami potencialiai mielotoksiški vaistiniai preparatai gali didinti poveikio kraujui riziką.

Imuninės sistemos sutrikimai

Dažni: lengvos alerginės reakcijos

Labai reti: sunkios anafilaksinės ar anafilaktoidinės reakcijos, vaskulitas, įskaitant nekrozuojančią odos vaskulitą

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažni: KFK koncentracijos padidėjimas

Nedažni: hipokalemija, hiperlipemija, hipofosfatemija

Reti: LDH koncentracijos padidėjimas

Dažnis nežinomas: hipourikemija

Psichikos sutrikimai

Nedažni: nerimas

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: parestezija, galvos skausmas, galvos svaigimas, periferinė neuropatija

Širdies sutrikimai

Dažni: nedidelis kraujo spaudimo padidėjimas

Reti: didelis kraujo spaudimo padidėjimas

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Reti: intersticinė plaučių liga (įskaitant intersticinę pneumonitą), kuri gali lemti mirtį

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: viduriavimas, pykinimas, vėmimas, burnos gleivinės sutrikimai (pvz., aftinis stomatitas, burnos opos), pilvo skausmas
Nedažni: sutrikęs skonis
Labai reti: pankreatitas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažni: kepenų funkcijos rodmenų (transaminazių, ypač ALT, rečiau gama glutamiltransferazės, šarminės fosfatazės, bilirubino) koncentracijos padidėjimas
Reti: hepatitas, gelta ar tulžies stazė
Labai reti: sunkus kepenų pažeidimas, pvz., kepenų funkcijos nepakankamumas ir ūminė kepenų nekrozė, kurie gali baigtis mirtimi.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: padidėjęs plaukų slinkimas, egzema, bėrimas (įskaitant makulopapulinį), niežulys, odos džiūvimas
Nedažni: dilgėlinė
Labai reti: toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso ir Džonsono sindromas, daugiaformė eritema
Dažnis nežinomas: odos raudonoji vilkligė, pustulinė psoriazė ir psoriazės pasunkėjimas.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: tenosinovitas
Nedažni: sausgyslės plyšimas

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Dažnis nežinomas: inkstų funkcijos nepakankamumas

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Dažnis nežinomas: ribinis (laikinas) spermatozoidų koncentracijos sumažėjimas, suminio spermatozoidų skaičiaus sumažėjimas, greitai progresuojantis spermatozoidų judrumo sumažėjimas.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: anoreksija, kūno svorio sumažėjimas (paprastai nereikšmingas), astenija

4.9 Perdozavimas

Sąlygos

Aprašyta lėtinio perdozavimo atvejų pacientams, vartojusiems iki 5 kartų didesnę negu rekomenduojama paros leflunomido dozę, bei ūminio perdozavimo vaikams ir suaugusiems atvejų. Daugumoje pranešimų apie perdozavimą kenksmingų įvykių neaprašyta. Pastebėtieji nepageidaujami poveikiai, atitinkantys leflunomido saugumo pobūdį, buvo pilvo skausmas, pykinimas, viduriavimas, padidėjusi kepenų fermentų koncentracija, anemija, leukopenija, niežulys ir išbėrimas.

Gydymas

Perdozavus leflunomido ar pasireiškus jo toksiniam poveikiui, rekomenduojama skirti kolestimino arba aktyviosios anglies eliminacijai pagreitinti. Trys sveiki savanoriai per 24 val. 3 kartus išgėrė 8 g

po kolestiramino. Po 24 val. jų plazmoje nustatyta maždaug 40%, o po 48 val. – 49-65% sumažėjusi A771726 koncentracija.

Nustatyta, kad aktyvintosios anglies milteliai, iš kurių pagaminta suspensija, vartojami *per os* arba per nosies-skrandžio vamzdelį (po 50 g kas 6 val., viso 24 val.) per 24 val. aktyviojo metabolito (A771726) koncentraciją plazmoje sumažina 37%, o per 48 val. – 48%.

Šias šalinimo procedūras galima kartoti, jei, atsižvelgiant į kliniką, yra būtina.

Tiriant hemodializės ir lėtinės ambulatorinės peritoninės dializės (LAPD) poveikį nustatyta, kad pagrindinis leflunomido metabolitas (A771726) dializuojant nešalinamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – selektyvūs imunosupresantai, ATC kodas – L04AA13.

Farmakologinės savybės žmogaus organizme

Leflunomidas yra ligos eigą modifikuojantis antireumatinis vaistinis preparatas, kuris slopina proliferaciją.

Farmakologinės savybės gyvūnų organizme

Leflunomido veiksmingumas įrodytas tyrimais su gyvūnų artrito, kitų autoimuninių ligų ir transplantacijos modeliais (ypač šio vaistinio preparato skiriant sensitizacijos fazėje). Šis vaistinis preparatas turi imunomoduliuojančių (imunosupresinių) savybių, slopina proliferaciją ir uždegimą. Su autoimuninių ligų gyvūnų modeliais atliktų tyrimų metu geriausią apsauginį poveikį leflunomidas sukėlė skiriamas ankstyvojoje ligos progresavimo fazėje.

In vivo leflunomidas greitai ir beveik visas metabolizuojamas į A771726, kuris yra aktyvus *in vitro*. Manoma, kad vaistinio preparato gydymasis poveikis priklauso nuo šio metabolito.

Veikimo mechanizmas

Leflunomido aktyvusis metabolitas A771726 slopina žmogaus fermentą dihidroorotato dehidrogenazę ir proliferaciją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Reumatoidinis artritas

Leflunomido efektyvumas reumatoidiniam artritui gydyti įrodytas keturiais kontroliuojamais klinikiniais tyrimais (vienu II fazės ir trimis – III). II fazės YU203 tyrimo metu 402 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=102) vartojo placebo, antrosios (n=95) – 5 mg leflunomido per parą, trečiosios (n=101) – 10 mg leflunomido per parą, ketvirtosios (n=104) – 25 mg leflunomido per parą. Gydytas truko 6 mėnesius.

Visiems III fazės tyrime dalyvavusiems ir leflunomidą vartojusiems pacientams pirmąsias 3 dienas skirta pradinė 100 mg paros dozė.

MN301 tyrimo metu 358 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=133) vartojo 20 mg leflunomido per parą, antrosios (n=133) – 2 g sulfasalazino per parą, trečiosios (n=92) – placebo. Gydytas truko 6 mėnesius.

MN303 tyrimas buvo fakultatyvus aklas 6 mėnesius trukusio MN301 tyrimo tęsinys be placebo grupės (12 mėnesių lyginti leflunomidas ir sulfasalazinas).

MN302 tyrimo metu 999 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=501) vartojo 20 mg leflunomido per parą, antrosios (n=498) – 7,5 mg (vėliau didinant iki 15 mg) metotreksato per savaitę. Folatų papildų vartojimas buvo fakultatyvus (juos vartojo tik 10% pacientų). Gydytas truko 12 mėnesių.

US301 tyrimo metu 482 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=182) vartojo 20 mg leflunomido per parą, antrosios (n=182) – 7,5 mg (vėliau didinant iki 15 mg) metotreksato per savaitę, trečiosios (n=118) – placebo. Visi pacientai kartu vartojo po 1 mg folatų 2 kartus per parą. Gydytas truko 12 mėnesių.

Leflunomidas, vartojamas ne mažesnėmis kaip 10 mg paros dozėmis (10-25 mg YU203 tyrimo metu, 20 mg MN301 ir US301 tyrimų metu), statistiškai reikšmingai veiksmingiau negu placebo sumažino reumatoidinio artrito požymius ir simptomus visų trijų su placebo kontroliuotų tyrimų metu. Atsako dažnis pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus YU203 tyrimo metu buvo 27,7% vartojant placebo, 31,9% – vartojant 5 mg leflunomido per parą, 50,5% – vartojant 10 mg leflunomido per parą ir 54,5% – vartojant 25 mg leflunomido per parą. III fazės MN301 tyrimo metu atsako dažnis pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus, vartojant 20 mg leflunomido per parą, buvo 54,6%, vartojant placebo – 28,6%, o US301 tyrimo metu – atitinkamai 49,4% ir 26,3%. Po 12 mėnesių trukusio aktyvaus gydymo nustatytas toks atsako pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus dažnis: vartojant leflunomidą – 52,3% (MN301 ir MN303 tyrimų metu), 50,5% (MN302 tyrimo metu) ir 49,4% (US301 tyrimo metu), vartojant sulfasalaziną – 53,8% (MN301 ir MN303 tyrimų metu), vartojant metotreksatą – 64,8% (MN302 tyrimo metu) ir 43,9% (US301 tyrimo metu). MN302 tyrimo metu leflunomidas buvo reikšmingai mažiau veiksmingas už metotreksatą, tačiau US301 tyrimo metu reikšmingų skirtumų tarp leflunomido ir metotreksato pagal pagrindinius veiksmingumo parametrus nenustatyta. MN301 tyrimo metu nenustatyta skirtumo tarp leflunomido ir sulfasalazino veiksmingumo. Leflunomido gydymasis poveikis pasireiškėdavo per mėnesį, stabilizuodavosi per 3-6 mėnesius ir išlikdavo visą gydymo laikotarpį.

Dviejų skirtingų palaikomųjų leflunomido 10 mg ir 20 mg paros dozių veiksmingumo lyginimo tyrimai buvo atlikti paralelinių grupių, atsitiktinių imčių, dvigubai aklu tyrimu, kuriuo įrodomas nemažesnis laipsnis. Gauti rezultatai parodė, kad palaikomoji 20 mg paros dozė buvo veiksmingesnė, o 10 mg palaikomoji paros dozė – saugesnė.

Vaikų populiacija

Daugiacentriame atsitiktinių imčių dvigubai aklu metodu atliktame leflunomido tyrime su veikliaja kontroline grupe dalyvavo 94 pacientai (kiekvienoje grupėje po 47 pacientus). 3 – 17 metų pacientai sirgo įvairių reumatoidiniu artritu, pažeidusiu daug sąnarių (į tai, kokia buvo pradinė ligos forma, neatsižvelgta) ir nebuvo gydyti metotreksatu ar leflunomidu. Tyrimo metu vartota smūginė bei palaikomoji leflunomido dozės priklausė nuo paciento svorio (<20 kg, 20-40 kg bei >40 kg). Po 16 savaičių statistiškai patikimai geriau į gydymą sureagavo metotreksato vartoję pacientai (vertintas būklės pagal JRA gerėjimo apibrėžimą (GA) pagerėjimas $\geq 30\%$, $p=0,02$). Reakcija (jei ji buvo) išliko 48 savaites (žr. 4.2 skyrių).

Nepageidaujami reiškiniai vartojant leflunomido bei metotreksato buvo panašūs, tačiau lengvesnių pacientų organizme po dozės pavartojimo preparato ekspozicija buvo santykinai mažesnė (žr. 5.2 skyrių), todėl saugaus bei veiksmingo dozavimo rekomendacijų nustatyti negalima.

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką atlikti tyrimai

Atsitiktinių imčių tyrimo metu vertintas klinikinis leflunomido veiksmingumas, t. y. atsako dažnis LEMAV nevartojusiems pacientams (n=121), kuriems buvo ankstyvoji RA stadija ir kurie per pradinį

trijų dienų dvigubai koduotą laikotarpį buvo suskirstyti į dvi paralelines grupes bei vartojo 20 mg arba 100 mg leflunomido dozę. Po pradinio laikotarpio buvo atviras trijų mėnesių palaikomojo gydymo laikotarpis, kurio metu abiejų grupių pacientai vartojo 20 mg leflunomido paros dozę. Įsotinamąją dozę vartojusioje tyrimo populiacijoje didesnio bendrojo palankaus poveikio nebuvo. Saugumo duomenys, gauti iš abiejų gydymo grupių, atitiko žinomas leflunomido saugumo savybes, tačiau nepageidaujamų virškinimo trakto reiškinių ir kepenų fermentų koncentracijos padidėjimo atvejų dažnis turėjo tendenciją būti didesnis pacientų, vartojusių įsotinamąją 100 mg leflunomido dozę, grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vykstant priešsisteminiam metabolizmui žarnos sienelėje ir kepenyse, leflunomidas greitai virsta aktyviu metabolitu A771726 (atsidaro struktūrinis žiedas jo molekulėje). Su trimis sveikais savanoriais atlikto radioaktyviuoju izotopu žymėto ¹⁴C-leflunomido tyrimo metu nepakitusio vaisto plazmoje, šlapime ar išmatose nerasta. Vis dėlto, kitų tyrimų metu plazmoje retais atvejais rasta nepakitusio leflunomido, tačiau jo koncentracija buvo ng/ml lygio. Vienintelis plazmoje rastas radioaktyviuoju izotopu žymėtas metabolitas buvo A771726. Nuo šio metabolito priklauso visi pagrindiniai leflunomido poveikiai *in vivo*.

Absorbcija

Su ¹⁴C atliktais išsiskyrimo tyrimais nustatyta, kad bent apie 82-95% leflunomido dozės rezorbuojasi. Didžiausios A771726 koncentracijos plazmoje susidarymo trukmė įvairuoja plačiose ribose (pavartojus vieną leflunomido dozę – 1-24 val.). Leflunomidą galima gerti valgant, kadangi tokiu atveju rezorbuojasi panašus jo kiekis kaip ir vartojant nevalgius. A771726 pusperiodis labai ilgas (apie 2 savaites), todėl norint, kad greičiau susidarytų pusiausvyrinė jo koncentracija, klinikinių tyrimų metu pirmąsias 3 dienas vartota 100 mg įsotinio dozė. Remiantis apskaičiavimų duomenimis manoma, kad, nevartojant įsotinio dozės, pusiausvyrinei koncentracijai susidaryti turėtų reikėti beveik dviejų mėnesių. Daugelio dozių tyrimo, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, metu nustatytas linijinis A771726 farmakokinetikos parametru pobūdis vartojant leflunomidą 5-25 mg dozėmis. Šių tyrimų metu klinikinis poveikis buvo artimai susijęs su A771726 koncentracija plazmoje ir leflunomido paros doze. Vartojant leflunomidą 20 mg paros dozėmis, pusiausvyrinė A771726 koncentracija plazmoje būna vidutiniškai apie 35 µg/ml. A771726 pusiausvyrinė koncentracija plazmoje būna maždaug 33-35 kartus didesnė, negu išgėrus vieną leflunomido dozę.

Pasiskirstymas

Žmogaus plazmoje A771726 ekstensyviai jungiasi su baltymais (albuminu). Laisvoji A771726 frakcija sudaro apie 0,62%. Esant terapinei koncentracijai plazmoje, prie baltymų prisijungęs A771726 kiekis kinta pagal linijinės kinetikos dėsnius. Nustatyta, kad pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu ar lėtiniu inkstų nepakankamumu, plazmoje prie baltymų prisijungęs A771726 kiekis būna šiek tiek mažesnis ir įvairuoja platesniame diapazone. Dėl ekstensyvaus A771726 jungimosi prie baltymų gali nutrūkti kitų ekstensyviai prie baltymų prisijungiančių vaistų ryšys su jais. Vis dėlto, specialūs tyrimai *in vitro*, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, su prisijungimu prie plazmos baltymų susijusios sąveikos su varfarinu neparodė. Panašūs tyrimai parodė, kad ibuprofenas ir diklofenakas nenutraukia A771726 ryšio su baltymais, tačiau tolbutamidas padidina laisvąją A771726 frakciją 2-3 kartus. A771726 nutraukia ibuprofeno, diklofenako ir tolbutamido ryšį su baltymais, tačiau šių vaistų laisvoji frakcija padidėja tik 10-50 %. Duomenų, rodančių tokios sąveikos klinikinę reikšmę, nėra. A771726 tariamasis pasiskirstymo tūris yra mažas, maždaug 11 litrų (to ir reikėtų tikėtis atsižvelgiant į ekstensyvų šio metabolito jungimąsi prie baltymų). Pasirinktinai į eritrocitus šis metabolitas nepatenka.

Biotransformacija

Leflunomidas metabolizuojamas į vieną pagrindinį metabolitą (A771726) ir daugelį mažiau svarbių, tarp kurių yra TFMA (4-trifluorometilanolinas). Leflunomido metabolinė biotransformacija į A771726 ir vėlesnis A771726 metabolizmas nėra priklausomi nuo vieno fermento. Nustatyta, kad šie procesai

vyksta ląstelių mikrosomose ir citozolyje. Sąveikos su cimetidinu (nespecifiniu citochromo P450 inhibitoriumi) ir rifampicinu (nespecifiniu citochromo P450 induktoriumi) tyrimų rezultatai rodo, kad leflunomido dalis, kurią metabolizuoja CYP fermentai *in vivo*, yra nedidelė.

Eliminacija

A771726 eliminacija yra lėta. Tariamasis klirensas yra apie 31 ml/val., eliminacijos pusperiodis pacientų organizme – apie dvi savaites. Pavartojus radioaktyviuoju izotopu žymėto leflunomido, vienodas radioaktyvumo kiekis patenka į išmatas (tikriausiai su tulžimi) ir šlapimą. Pavartojus vieną leflunomido dozę, A771726 išmatose ir šlapime rasta 36 dienas. Pagrindiniai šlapime rasti metabolitai yra glukuronidiniai leflunomido dariniai (daugiausia jų nustatyta mėginiuose, imtuose pirmąsias 24 val. po vaistinio preparato vartojimo) ir A771726 oksanilo rūgšties darinys. Pagrindinė su vaistiniu preparatu susijusi medžiaga išmatose yra A771726.

Su žmonėmis atliktais tyrimais nustatyta, kad geriamoji aktyvintosios anglies miltelių suspensija bei kolestimaminas greitai ir žymiai pagreitina A771726 eliminaciją ir jo koncentracijos plazmoje mažėjimą (žr. 4.9 skyrių). Manoma, kad šios sąveikos mechanizmas yra A771726 dializė virškinimo trakte ir (ar) nutraukta jo enterohepatinė cirkuliacija.

Inkstų funkcijos surikimas

Trys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, ir trys pacientai, kuriems buvo atliekama LAPD, išgėrė po vieną 100 mg leflunomido dozę. A771726 farmakokinetika asmenų, kuriems buvo atliekama LAPD, organizme buvo panaši kaip sveikų savanorių. Hemodializės metu A771726 pasišalino greičiau, tačiau tai nebuvo susiję su vaistinio preparato patekimu į dializatą.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Duomenų apie šio vaistinio preparato vartojimą kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams nėra. Aktyvusis metabolitas A771726 ekstensyviai prisijungia prie baltymų ir šalinamas metabolizmo kepenyse bei išsiskyrimo su tulžimi būdais. Sutrikusi kepenų funkcija gali turėti įtakos šiems procesams.

Vaikų populiacija

A771726 farmakokinetika tirta 73 3 – 17 metų leflunomido vartojusių pacientų, sirgusių jaunatviniu reumatoidiniu artritu (JRA), pažeidusių daug sąnarių, organizme. Populiacijos farmakokinetikos analizės rezultatai parodė, kad ≤ 40 kg sveriančių vaikų organizme sisteminė A771726 ekspozicija buvo mažesnė, palyginti su suaugusiais reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais (vertinta C_{ss}) (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Duomenų apie šio vaistinio preparato farmakokinetiką senyvų (vyresnių kaip 65 metų) žmonių organizme yra nedaug, tačiau jie atitinka farmakokinetikos jaunesnių suaugusių žmonių organizme duomenis.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Per os ir į pilvaplėvės ertmę vartojamo leflunomido ūminio toksiškumo tyrimai atlikti su pelėmis ir žiurkėmis. Pakartotinai skiriant leflunomido *per os* pelėms (iki 3 mėnesių), žiurkėms ir šunims (iki 6 mėnesių) bei beždžionėms (iki mėnesio), nustatyta, kad dėl toksinio poveikio labiausiai pažeidžiami kaulų čiulpai, kraujas, virškinimo traktas, oda, blužnis, užkrūčio liauka ir limfmazgiai. Svarbiausias poveikis buvo anemija, leukopenija, sumažėjęs trombocitų skaičius ir panmielopatija. Jis atspindi pagrindinį šio vaisto poveikį DNR sintezės slopinimą. Žiurkių ir šunų organizme rasta Heinz ir (ar) Howell-Jolly kūnelių. Kitą poveikį širdžiai, kepenims, ragenai ir kvėpavimo sistemai galima paaiškinti

dėl imuninės sistemos slopinimo kilusiomis infekcijomis. Toksinis poveikis gyvūnams nustatytas skiriant jiems šio vaisto dozėmis, atitinkančiomis gydomasias žmogui.

Mutageninio leflunomido poveikio nenustatyta. Vis dėlto metabolitas TFMA (4-trifluorometilanilinas), kurio susidaro nedaug, sukėlė klastogeninį poveikį ir taškinių mutacijų *in vitro*, tačiau apie galimą analogišką jo poveikį *in vivo* informacijos nepakanka.

Su žiurkėmis atlikto kancerogeniškumo tyrimo metu leflunomido potencialaus kancerogeninio poveikio nenustatyta. Su pelėmis atlikto kancerogeniškumo tyrimo metu didžiausios dozės grupės patinams nustatyta padažnėjusi piktybinė limfoma (manoma, kad šis poveikis priklauso nuo leflunomido sukeliama imuninės sistemos slopinimo). Pelių patelėms priklausomai nuo dozės padažnėjo bronchiolių ir alveolių adenoma bei plaučių karcinoma. Šių tyrimų su pelėmis metu gautų duomenų reikšmė klinikiniam leflunomido vartojimui neaiški.

Su gyvūnų modeliais atlikti tyrimai neparodė, kad leflunomidas veiktų kaip antigenas.

Skiriant žiurkėms ir triušiams leflunomido dozėmis, atitinkančiomis terapines žmonėms, nustatytas embriotoksinis ir teratogeninis poveikis bei (tiriant pakartotinių dozių toksiškumą) kenksmingas poveikis vyriškiems lytiniams organams. Vaisingumas nesumažėjo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas

Povidonas

Krospovidonas A

Pregelifikuotas kukurūzų krakmolos

Talkas

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Bevandenė laktozė

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Titano dioksidas (E171)

Polidekstrozė (E1200)

Hipromeliozė (E464)

Trietilcitratas (E1505)

Makrogolis 8000

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

HDPE talpyklės: 2 metai

Lizdinės plokštelės: 2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

HDPE talpyklės: Laikyti ne aukštesnėje kaip 30° C temperatūroje.

Lizdinės plokštelės: Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

HDPE tablečių talpyklė su užsukamu polipropileno dangteliu. Pakuotėje yra 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

OPA/Alu/PVC-Aluminio lizdinės plokštelės. Pakuotėje yra 28, 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/675/001-005

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2011-03-10

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Leflunomide Teva 20 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg leflunomido.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 194,5 mg laktozės monohidrato ir 6,25 mg bevandenės laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Tamsios smėlio spalvos trikampė plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „20“, o kitoje – „L“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusių pacientų, sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu, gydymas (kaip ligos eigą modifikuojantis antireumatinis vaistas (LEMAV)).

Neseniai vartoti arba kartu vartojami hepatotoksiški ar hematotoksiški LEMAV (pvz., metotreksatas) gali padidinti sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojų, todėl, skiriant leflunomido, reikia atidžiai įvertinti laukiamo gydomojo poveikio ir galimo pavojaus santykį.

Jei leflunomidas, neatlikus šalinimo procedūros (žr. 4.4 skyrių), keičiamas kitu LEMAV, sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojus gali būti padidėjęs ilgai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir po to jį stebėti specialistai, turintys reumatoidinio artrito gydymo patirties.

Alanininės aminotransferazės (ALT) (arba serumo gliutamatpiruvattransferazės SGPT) koncentraciją ir visų kraujo kūnelių (įskaitant diferencinį leukocitų ir trombocitų) skaičių kartu ir vienodais intervalais būtina tirti:

- prieš skiriant leflunomido;
- kas dvi savaites pirmuosius šešis gydymo mėnesius;
- kas aštuonias savaites vėliau (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

- Reumatoidinis artritas. Gydymas leflunomidu paprastai pradedamas įsotinamąja 100 mg doze, vartojama kartą per parą 3 dienas. Jei įsotinamosios dozės nevartojama, gali sumažėti nepageidaujamų reiškinių rizika (žr. 5.1 skyrių). Rekomenduojama palaikomoji leflunomido dozė yra nuo 10 mg iki 20 mg vieną kartą per parą, atsižvelgiant į ligos intensyvumą (aktyvumą).

Gydomasis poveikis paprastai pasireiškia po 4-6 savaičių ir gali gerėti iki 4-6 mėnesių.

Pacientams, sergantiems lengvu inkstų nepakankamumu, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Jaunesniems kaip 18 metų pacientams Leflunomide Teva vartoti nerekomenduojama, kadangi šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas gydant jaunatvinį reumatoidinį artritą (JRA) neįrodytas (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Leflunomide Teva tabletę reikia nuryti nepažeistą, užgeriant pakankamu skysčio kiekiu. Maistas neturi įtakos rezorbuojamam leflunomido kiekiui.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai (ypač jei ji buvo sukėlusi Stevens-Johnson sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ar daugiaformę eritemą) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sutrikusi kepenų funkcija.
- Sunkus imunodeficitas, pvz., sergant AIDS.
- Gerokai sutrikusi kaulų čiulpų funkcija, arba jei yra ryški anemija, leukopenija, neutropenija ar trombocitopenija, sukelta ne reumatoidinio artrito.
- Sunki infekcija (žr. 4.4 skyrių).
- Vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų nepakankamumas (šio vaistinio preparato vartojimo tokiems pacientams patirties nepakanka).
- Sunki hipoproteinemija, pvz., sergant nefroziniu sindromu.
- Pacientė yra nėščia ar vaisinga moteris, kuri netaiko patikimos kontracepcijos (pastaroji būtina vartojant leflunomidą ir vėliau, kol aktyvaus metabolito koncentracija plazmoje didesnė kaip 0,02 mg/l (žr. 4.6 skyrių). Prieš skiriant moteriai šio vaistinio preparato, reikia įsitikinti, kad ji nėra nėščia.
- Pacientė yra krūtimi maitinanti moteris (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kartu nerekomenduojama skirti kitų hepatotoksiškų ar hematotoksiškų ligos eigą modifikuojančių antireumatininių vaistinių preparatų (pvz., metotreksato).

Leflunomido aktyviojo metabolito A771726 pusperiodis yra ilgas (paprastai 1-4 savaitės). Sunkių nepageidaujamų poveikių (pvz., hepatotoksinis, hematotoksinis, alerginės reakcijos, žr. žemiau) gali pasireikšti net baigus vartoti leflunomidą. Dėl to, jei pasireiškia toks toksinis poveikis arba jei dėl kitokių priežasčių A771726 reikia greitai pašalinti iš organizmo, būtina atlikti šalinimo procedūrą (žr. žemiau). Jei yra klinikinių indikacijų, procedūrą galima kartoti.

Apie šalinimo procedūrą ir kitus rekomenduojamus veiksmus planuoto ar neplanuoto nėštumo atveju žr. 4.6 skyrių.

Kepenų reakcijos

Vartojant leflunomidą, retai pasireiškė sunkus kepenų pažeidimas, net sukėlęs mirtį. Dauguma tokių atvejų įvyko per pirmuosius 6 gydymo mėnesius. Dažnai leflunomidu buvo gydoma kartu su kitais hepatotoksiškais vaistiniais preparatais. Būtina griežtai vykdyti paciento stebėjimo rekomendacijas.

ALT (SGPT) koncentraciją būtina tirti prieš skiriant leflunomido ir paskui, tais pačiais intervalais kaip visų kraujo ląstelių skaičių (pirmus 6 gydymo mėnesius – kas 2 savaites, vėliau – kas 8 savaites).

Nustačius ALT (SGPT) koncentraciją, 2-3 kartus viršijančią viršutinę normos ribą, gali būti tikslinga sumažinti dozę (skirti 10 mg vietoje 20 mg). Be to, kas savaitę būtina kartoti šį tyrimą. Jei ALT (SGPT) koncentracija išlieka daugiau kaip 2 kartus didesnė negu viršutinė normos riba arba ją viršija daugiau kaip 3 kartus, būtina nutraukti leflunomido vartojimą ir pradėti šalinimo procedūrą. Nutraukus leflunomido vartojimą, rekomenduojama tirti kepenų fermentų kieki kol jis sunormalėja.

Leflunomidą vartojamiems pacientams rekomenduojama atsisakyti alkoholinių gėrimų, kadangi alkoholio ir leflunomido hepatotoksinis poveikis gali sumuotis.

Didelė leflunomido aktyviojo metabolito A771726 dalis būna prisijungusi prie plazmos baltymų, šis metabolitas pasišalina metabolizmo kepenyse ir išsiskyrimo su tulžimi būdais, todėl, esant hipoproteinemijai, jo koncentracija turėtų būti didesnė. Esant sunkiai hipoproteinemijai ar sutrikus kepenų funkcijai, Leflunomide Teva vartoti negalima (žr. 4.3 skyriuje).

Hematologinės reakcijos

Prieš skiriant leflunomido, kas 2 savaites pirmus 6 gydymo mėnesius ir kas 8 savaites vėliau būtina tirti ALT koncentraciją bei visų kraujo ląstelių skaičių (įskaitant diferencinį leukocitų skaičių ir trombocitų skaičių).

Jei iki leflunomido vartojimo buvo anemija, leukopenija ir (ar) trombocitopenija, taip pat esant ar gresiant kaulų čiulpų funkcijos sutrikimui, hematologinių sutrikimų pavojus yra didesnis. Jei atsiranda tokių pokyčių, reikia svarstyti šalinimo procedūros A771726 koncentracijai plazmoje sumažinti tikslumą (žr. žemiau).

Jei pasireiškė sunki hematologinė reakcija, pvz., pancitopenija, būtina nutraukti gydymą Leflunomide Teva ir visais kitais kaulų čiulpus slopinančiais vaistiniais preparatais bei pradėti šalinimo procedūrą.

Derinimas su kitais vaistiniais preparatais

Leflunomido derinimas su reumatinėms ligoms gydyti vartojamais antimaliariniais vaistiniais preparatais (pvz., chlorokvinu ar hidroksichlorokvinu), aukso preparatais (injekuojamais ar gerjamaisiais), D-penicilaminu, azatioprinu ir kitais imunosupresantais, įskaitant naviko nekrozės faktoriaus alfa inhibitorius, atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais dar nėra pakankamai ištirtas (išskyrus metotreksatą, žr. 4.5 skyriuje). Su kombinuotu gydymu, ypač ilgalaikiu, susiję pavojai nežinomi. Toks gydymas gali sukelti suminį ar net sinergistinį toksinį poveikį (pvz., hepatotoksinį ar hematotoksinį), todėl leflunomido vartoti kartu su kitais ligos eigą modifikuojančiais antireumatiniais vaistiniais preparatais (pvz., metotreksatu) nepatartina.

Kartu su kitais vaistiniais preparatais (išskyrus nesteroidinius priešuždegiminius), kuriuos metabolizuoja CYP2C9, pvz., fenitoinu, varfarinu, fenprokumonu ar tolbutamidu, leflunomido skiriama atsargiai.

Keitimas kitu vaistiniu preparatu

Leflunomidas ilgai išlieka organizme, todėl jeigu jis keičiamas kitu ligos eigą modifikuojančiu antireumatinio vaistiniu preparatu (pvz., metotreksatu) neatlikus šalinimo procedūros (žr. žemiau), gana ilgai vaistinių preparatų keliama pavojai gali sumuotis (farmakokinetinė sąveika, toksinis poveikis organams).

Jei neseniai vartoti hepatotoksiški ar hematotoksiški vaistiniai preparatai (pvz., metotreksatas), nepageidaujamos reakcijos taip pat gali būti sunkesnės, todėl, skiriant leflunomido, reikia atidžiai įvertinti laukiamo gydomojo poveikio ir galimo pavojaus santykį. Pacientą, pradėjusį vartoti kitą vaistinį preparatą, iš pradžių rekomenduojama stebėti atidžiau.

Odos reakcijos

Jei pasireiškia opinis stomatitas, leflunomido vartojimą reikia nutraukti.

Aprašyta labai retų atvejų, kai, vartojant leflunomidą, pasireiškė Stevens-Johnson sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė. Pastebėjus odos ir (ar) gleivinės pokyčių, dėl kurių galima įtarti minėtas sunkias reakcijas, būtina nutraukti gydymą Leflunomide Teva ir visais kitais galbūt su jomis susijusiais vaistiniais preparatais bei nedelsiant pradėti šalinimo procedūrą. Tokiais atvejais būtina pašalinti visą A771726 ir negalima pakartotinai skirti leflunomido (žr. 4.3 skyriuje).

Gauta pranešimų apie po leflunomido vartojimo atsiradusią pustulinę psoriazė ir psoriazės pasunkėjimą. Atsižvelgiant į paciento ligą ir anamnezę, galima apsvarstyti gydymo nutraukimo galimybę.

Infekcijos

Yra žinoma, kad vaistiniai preparatai, kurie slopina imuninę sistemą (taip veikia ir leflunomidas), gali padidinti jautrumą infekcijoms (įskaitant oportunistines). Be to, infekcijos gali būti sunkesnės, todėl jas gali tekti skubiai ir intensyviai gydyti. Dėl to infekcijas gali tekti skubiai ir intensyviai gydyti. Jei pasireiškia sunki ir nekontroliuojama infekcija, gali tekti laikinai nutraukti leflunomido vartojimą ir atklikti šalinimo procedūrą (žr. žemiau).

Gauta pranešimų apie retus progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus pacientams, kurie vartojo imunosupresantų, įskaitant leflunomidą.

Reikia įvertinti tuberkuliozės atsiradimo riziką. Pacientams, turintiems kitų tuberkuliozės atsiradimo rizikos veiksnių, reikia paskirti atlikti tuberkulino odos mėginį.

Kvėpavimo takų reakcijos

Leflunomidą vartojantiems pacientams aprašyta intersticinės plaučių ligos atvejų (žr. 4.8 skyriuje). Jos atsiradimo rizika yra didesnė ligoniams, kurie jau yra sirgę intersticine plaučių liga. Intersticinė plaučių liga – tai komplikacija, kuri gali ūmiai prasidėti gydymo metu ir lemti mirtį. Pasireiškus plaučių sutrikimų simptomų (pvz., kosuliui ir dusuliui), gali tekti nutraukti gydymą ir atitinkamai ištirti pacientą.

Periferinė neuropatija

Gauta pranešimų apie periferinės neuropatijos atvejus pacientams, vartojantiems Leflunomide Teva. Didžiąjai daliai pacientų būklė pagerėjo po Leflunomide Teva vartojimo nutraukimo. Tačiau buvo plati išeičių įvairovė, pvz., kai kuriems pacientams neuropatija išnyko, o kai kuriems pacientams išliko persistuojantys simptomai. Vyresniems nei 60 metų pacientams, taip pat kartu vartojantiems neurotoksinių vaistinių preparatų bei cukriniu diabetu sergantiems pacientams periferinės neuropatijos pasireiškimo rizika gali būti didesnė. Jei pacientui vartojančiam Leflunomide Teva pasireiškia periferinė neuropatija, reikia apsvarstyti gydymo Leflunomide Teva nutraukimo ir vaistinio preparato šalinimo iš organizmo procedūros būtinumą (žr. 4.4 skyrių).

Kraujospūdis

Prieš skiriant leflunomido ir periodiškai gydymo metu reikėtų matuoti kraujospūdį.

Rekomendacijos vyrams, nutarusiems tapti tėvais

Vyrai turėtų žinoti apie galimą toksiškumą vaisiui, susijusį su jų vartojamu leflunomidu. Jei leflunomidą vartoja vyras, taip pat būtina patikima kontracepcija.

Specifinių duomenų apie su tėvu susijusį toksinio poveikio vaisiui pavojų nėra. Neatlikta ir tyrimų su gyvūnais šiam specifiniam pavojui įvertinti. Jei vyras nutaria tapti tėvu, tai, norint sumažinti galimą pavojų vaisiui, gali būti tikslinga nutraukti leflunomido vartojimą ir skirti kolestimino (3 kartus per parą po 8 g, 11 dienų) arba aktyviosios anglies miltelių (4 kartus per parą po 50 g, 11 dienų).

Baigus šalinimo procedūrą, reikia ištirti A771726 koncentraciją plazmoje. Praėjus dar bent 14 dienų, šis tyrimas kartojamas. Abu kartus nustatius mažesnę kaip 0,02 mg/l A771726 koncentraciją ir palaukus dar bent 3 mėnesius, toksinio poveikio vaisiui pavojus yra labai mažas.

Šalinimo procedūra

Skiriama 3 kartus per parą po 8 g kolestimino arba 4 kartus per parą po 50 g aktyviosios anglies miltelių. Visas pasišalinimo laikotarpis paprastai trunka 11 dienų. Jis gali įvairuoti priklausomai nuo klinikinių ir laboratorinių tyrimų rezultatų.

Laktozė

Leflunomide Teva sudėtyje yra laktozės. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – Lapp laktozės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

Jeigu leflunomido skiriama kartu su hepatotoksiškais ar hematotoksiškais vaistiniais preparatais ar tuoju po jų, arba jei tokių vaistinių preparatų skiriama baigus vartoti leflunomidą ir nepraėjus pasišalinimo laikotarpiui, nepageidaujamos reakcijos gali būti sunkesnės (taip pat žr. nurodymus dėl derinimo su kitais vaistiniais preparatais 4.4 skyriuje). Atsižvelgiant į tokius duomenis, vieną šių vaistinių preparatų pakeitus kitu, iš pradžių rekomenduojama dažniau tirti kepenų fermentų aktyvumą ir hematologinius parametrus.

Nedidelio tyrimo metu 30 pacientų kartu vartojo 10-20 mg leflunomido per parą ir 10-25 mg metotreksato per savaitę. 5 iš jų nustatytas 2-3 kartus padidėjęs kepenų fermentų kiekis, kuris vėliau sunormalėjo (dviems – toliau vartojant abu šiuos vaistus, trims – nutraukus leflunomido vartojimą). Dar 5 pacientams kepenų fermentų kiekis padidėjo daugiau kaip 3 kartus, tačiau vėliau taip pat sunormalėjo (dviems – toliau vartojant abu šiuos vaistinius preparatus, trims – nutraukus leflunomido vartojimą).

Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, farmakokinetinės sąveikos tarp 10-20 mg paros dozėmis vartojamo leflunomido ir 10-25 mg savaitės dozėmis vartojamo metotreksato nenustatyta.

Pacientams, besigydantiems leflunomidu, nerekomenduojama vartoti kolestimino ar aktyviosios anglies miltelių, kadangi šie vaistai greitai ir ryškiai mažina leflunomido aktyviojo metabolito - A771726 – koncentraciją plazmoje (taip pat žr. 5 skyrių). Manoma, kad šios sąveikos mechanizmas – nutraukta A771726 enterohepatinė recirkuliacija ir (ar) jo dializė virškinimo trakte.

Jei pacientas vartoja nesteroidinius priešuždegiminius vaistus ir (ar) kortikosteroidus, tai, pradėjęs gydytis leflunomidu, gali juos vartoti toliau.

Kokie fermentai metabolizuoja leflunomidą ir jo metabolitus, tiksliai nežinoma. Tiriant sąveiką su nespecifiniu citochromo P450 inhibitoriumi cimetidinu *in vivo*, reikšmingos sąveikos nenustatyta. Pacientams, vartojantiems nespecifinį citochromo P450 induktorių rifampiciną daugkartinėmis dozėmis ir išgėrusiems vieną leflunomido dozę, nustatyta maždaug 40% didesnė didžiausioji A771726 koncentracija, tačiau plotas po A771726 koncentracijos kreive reikšmingai nepakito. Šios sąveikos mechanizmas neaiškus.

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad A771726 mažina citochromo P4502C9 (CYP2C9) aktyvumą. Klinikinių tyrimų metu kartu skiriant leflunomido ir CYP2C9 metabolizuojamų nesteroidinių priešuždegiminių vaistinių preparatų, su vaistinių preparatų vartojimo saugumu susijusių problemų nekilo. Kartu su kitais vaistiniais preparatais (išskyrus nesteroidinius priešuždegiminius), kuriuos metabolizuoja CYP2C9 (pvz., fenitoinu, varfarinu, fenpropionu ir tolbutamidu), leflunomido skiriama atsargiai.

Tyrimo metu sveikoms savanorėms moterims kartu vartojant leflunomidą ir trifazį geriamąjį kontraceptiką, kurio sudėtyje yra 30 mikrogramų etinilestradiolio, pastarojo kontraceptinis veiksmingumas nesumažėjo, A771726 farmakokinetikos rodikliai įvairavo įprastinėse ribose.

Vakcinacija

Klinikinių duomenų apie leflunomidą vartojančių pacientų vakcinacijos efektyvumą ir saugumą nėra. Jų nerekomenduojama skiepyti gyvomis vakcinomis. Jei, baigus vartoti Leflunomide Teva, numatoma skiepyti gyva atenuota vakcina, reikėtų atsižvelgti į ilgą leflunomido pusperiodį.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Įtariama, kad veiklusis leflunomido metabolitas A771726 sukelia sunkių apsigimimų, jei vaistinio preparato vartojama nėštumo metu. Leflunomide Teva vartoti nėščioms moterims draudžiama (žr. 4.3 skyriuje).

Vaisingo amžiaus moterų gydymo metu ir du metus po jo nutraukimo (žr. „laukimo laikotarpis“) arba ne trumpiau kaip 11 parų po gydymo (žr. žemiau „šalinimo procedūra“) turi vartoti efektyvias kontraceptines priemones.

Pacientę būtina perspėti, kad, laiku neprasidėjus menstruacijoms arba dėl kitokios priežasties įtarus pastojimą, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją dėl galimo nėštumo. Paaiškėjus, kad moteris pastoja, gydytojas turi jai papasakoti apie nėštumui kylantį pavojų. Žemiau aprašytos šalinimo procedūros būdu greitai (kai tik laiku neprasideda menstruacijos) sumažinus aktyviojo metabolito koncentraciją kraujyje, leflunomido keliamas pavojus vaisiui galbūt gali sumažėti.

Nedidelio prospektyvinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo leflunomido vartojimo metu atsitiktinai pastojusios ir vaistinio preparato vartojusios ne ilgiau kaip tris savaites po pastojimo moterų (n=64), kurioms buvo atlikta vaistinio preparato šalinimo procedūra, reikšmingi pagrindinių struktūrinių defektų (5,4%) bendro dažnio pokyčiai (p=13) nenustatyti, lyginant su bet kuria iš palyginamųjų grupių (4,2% atitinkamos ligos grupėje [n=108] ir 4,2% sveikų besilaukiančių moterų grupėje [n=78]).

Leflunomidą vartojančiai moteriai nutarus pastoti, rekomenduojama atlikti vieną žemiau nurodytą procedūrą norint išvengti toksinės A771726 koncentracijos poveikio vaisiui (šių procedūrų tikslas – pasiekti mažesnę kaip 0,02 mg/l koncentraciją).

Laukimo laikotarpis

Galima tikėtis, kad plazmoje ilgai išliks didesnė kaip 0,02 mg/l A771726 koncentracija. Baigus vartoti leflunomidą, maždaug po 2 metų ji turėtų pasidaryti mažesnė kaip 0,02 mg/l.

A771726 koncentracija plazmoje pirmąjį kartą tiriama praėjus 2 metų laukimo laikotarpiui, antrąjį – praėjus dar bent 14 dienų. Abu kartus nustatius mažesnę kaip 0,02 mg/l koncentraciją plazmoje, teratogeninio poveikio pavojaus neturėtų būti.

Daugiau informacijos apie laboratorinius tyrimus gali suteikti registravimo liudijimo turėtojas arba vietinis jo atstovas (žr. 7 skyriuje).

Šalinimo procedūra

Baigus vartoti leflunomidą, skiriama:

- 3 kartus per parą po 8 g kolestimino (11 dienų);
- arba 4 kartus per parą po 50 g aktyviosios anglies miltelių (11 dienų).

Baigus bet kurią šalinimo procedūrą, būtina 2 kartus patikrinti aktyviojo metabolito koncentraciją (nuo vieno tyrimo iki kito turėtų praėti bent 14 dienų). Pirmąjį kartą nustatius mažesnę kaip 0,02 mg/l koncentraciją plazmoje, iki apvaisinimo turi praėti bent 1,5 mėnesio.

Vaisingas moteris reikia informuoti, kad, baigus vartoti leflunomidą, pastoti galima tik po 2 metų. Jei tiek laukti, taikant patikimą kontracepciją, yra nepatogu, gali būti patartina profilaktiškai atlikti šalinimo procedūrą.

Tiek kolestiminas, tiek aktyviosios anglies milteliai gali turėti įtakos estrogenų ir progestagenų rezorbcijai, todėl, šalinant vaistinių preparatų kolestiminu ar aktyvintąja anglimi, geriamųjų kontraceptikų poveikis gali būti nepatikimas, rekomenduojama pasirinkti kitą kontracepcijos būdą.

Žindymas

Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys rodo, kad leflunomido ar jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Atsižvelgiant į tai, žindymams šio vaisto vartoti negalima.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dėl kai kurių nepageidaujamų reakcijų, pvz., galvos svaigimo gali sutrikti gebėjimas sutelkti dėmesį ir reakcija. Tokį poveikį pajutęs pacientas turėtų nevairuoti automobilio ir nevaldyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių apibendrinimas

Dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas leflunomido poveikis buvo nedidelis kraujo spaudimo padidėjimas, leukopenija, parestezija, galvos skausmas, galvos svaigimas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, burnos gleivinės sutrikimai (pvz., aftinis stomatitas, burnos opos), pilvo skausmas, plaukų slinkimo sustiprėjimas, egzema, išbėrimas (įskaitant makulopapulinių), niežulys, odos sausumas, tenosinovitas, KFK koncentracijos padidėjimas, anoreksija, kūno svorio sumažėjimas (paprastai nereikšmingas), astenija, lengva alerginė reakcija ir kepenų funkcijos rodmenų (transaminazių, ypač ALT, rečiau gama glutamiltransferazės, šarminės fosfatazės, bilirubino) koncentracijos padidėjimas.

Tikėtino nepageidaujamo poveikio pasireišimo dažnumo klasifikacija:

Labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Infekcijos ir infestacijos

Reti: sunkios infekcijos, įskaitant sepsį, kuris gali baigtis mirtimi.

Kaip ir kiti imuninę sistemą slopinantys vaistiniai preparatai, leflunomidas gali padidinti jautrumą infekcijoms, įskaitant oportunistines (taip pat žr. 4.4 skyriuje), todėl gali padidėti bendras infekcinių ligų (ypač rinito, bronchito ir pneumonijos) dažnis.

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)

Vartojant kai kurių imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, padidėja piktybinių ligų, ypač limfoproliferacinių, pavojus.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažni: leukopenija (leukocitų >2 G/l).

Nedažni: anemija, nežymi trombocitopenija (trombocitų <100 G/l).

Reti: pancitopenija (tikriausiai dėl proliferacijos slopinimo), leukopenija (leukocitų <2 G/l), eozinofilija

Labai reti: agranulocitozė

Neseniai vartoti, kartu su šiuo vaistiniu preparatu ar po jo vartojami potencialiai mielotoksiški vaistiniai preparatai gali didinti poveikio kraujui riziką.

Imuninės sistemos sutrikimai

Dažni: lengvos alerginės reakcijos

Labai reti: sunkios anafilaksinės ar anafilaktoidinės reakcijos, vaskulitas, įskaitant nekrozuojantį odos vaskulitą

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažni: KFK koncentracijos padidėjimas

Nedažni: hipokalemija, hiperlipemija, hipofosfatemija

Reti: LDH koncentracijos padidėjimas

Dažnis nežinomas: hipourikemija

Psichikos sutrikimai

Nedažni: nerimas

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: parestezija, galvos skausmas, galvos svaigimas, periferinė neuropatija

Širdies sutrikimai

Dažni: nedidelis kraujo spaudimo padidėjimas

Reti: didelis kraujo spaudimo padidėjimas

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Reti: intersticinė plaučių liga (įskaitant intersticinę pneumonitą), kuri gali lemti mirtį

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: viduriavimas, pykinimas, vėmimas, burnos gleivinės sutrikimai (pvz., aftinis stomatitas, burnos opos), pilvo skausmas
Nedažni: sutrikęs skonis
Labai reti: pankreatitas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažni: kepenų funkcijos rodmenų (transaminazių, ypač ALT, rečiau gama glutamiltransferazės, šarminės fosfatazės, bilirubino) koncentracijos padidėjimas
Reti: hepatitas, gelta ar tulžies stazė
Labai reti: sunkus kepenų pažeidimas, pvz., kepenų funkcijos nepakankamumas ir ūminė kepenų nekrozė, kurie gali baigtis mirtimi.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: padidėjęs plaukų slinkimas, egzema, bėrimas (įskaitant makulopapulinį), niežulys, odos džiūvimas
Nedažni: dilgėlinė
Labai reti: toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso ir Džonsono sindromas, daugiaformė eritema
Dažnis nežinomas: odos raudonoji vilkligė, pustulinė psoriazė ir psoriazės pasunkėjimas.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: tenosinovitas
Nedažni: sausgyslės plyšimas

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Dažnis nežinomas: inkstų funkcijos nepakankamumas

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Dažnis nežinomas: ribinis (laikinas) spermatozoidų koncentracijos sumažėjimas, suminio spermatozoidų skaičiaus sumažėjimas, greitai progresuojantis spermatozoidų judrumo sumažėjimas.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: anoreksija, kūno svorio sumažėjimas (paprastai nereikšmingas), astenija

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Aprašyta lėtinio perdozavimo atvejų pacientams, vartojusiems iki 5 kartų didesnę negu rekomenduojama paros leflunomido dozę, bei ūminio perdozavimo vaikams ir suaugusiems atvejų. Daugumoje pranešimų apie perdozavimą kenksmingų įvykių neaprašyta. Pastebėtieji nepageidaujami poveikiai, atitinkantys leflunomido saugumo pobūdį, buvo pilvo skausmas, pykinimas, viduriavimas, padidėjusi kepenų fermentų koncentracija, anemija, leukopenija, niežulys ir išbėrimas.

Gydymas

Perdozavus leflunomido ar pasireiškus jo toksiniam poveikiui, rekomenduojama skirti kolestimino arba aktyvintosios anglies eliminacijai pagreitinti. Trys sveiki savanoriai per 24 val. 3 kartus išgėrė 8 g po kolestimino. Po 24 val. jų plazmoje nustatyta maždaug 40%, o po 48 val. – 49-65% sumažėjusi A771726 koncentracija.

Nustatyta, kad aktyvintosios anglies milteliai, iš kurių pagaminta suspensija, vartojami *per os* arba per nosies-skrandžio vamzdelį (po 50 g kas 6 val., viso 24 val.) per 24 val. aktyviojo metabolito (A771726) koncentraciją plazmoje sumažina 37%, o per 48 val. – 48%.

Šias šalinimo procedūras galima kartoti, jei, atsižvelgiant į kliniką, yra būtina.

Tiriant hemodializės ir lėtinės ambulatorinės peritoninės dializės (LAPD) poveikį nustatyta, kad pagrindinis leflunomido metabolitas (A771726) dializuojant nešalinamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – selektyvūs imunosupresantai, ATC kodas – L04AA13.

Farmakologinės savybės žmogaus organizme

Leflunomidas yra ligos eigą modifikuojantis antireumatinis vaistinis preparatas, kuris slopina proliferaciją.

Farmakologinės savybės gyvūnų organizme

Leflunomido veiksmingumas įrodytas tyrimais su gyvūnų artrito, kitų autoimuninių ligų ir transplantacijos modeliais (ypač šio vaistinio preparato skiriant sensitizacijos fazėje). Šis vaistinis preparatas turi imunomoduliuojančių (imunosupresinių) savybių, slopina proliferaciją ir uždegimą. Su autoimuninių ligų gyvūnų modeliais atliktų tyrimų metu geriausią apsauginį poveikį leflunomidas sukėlė skiriamas ankstyvojoje ligos progresavimo fazėje.

In vivo leflunomidas greitai ir beveik visas metabolizuojamas į A771726, kuris yra aktyvus *in vitro*. Manoma, kad vaistinio preparato gydymasis poveikis priklauso nuo šio metabolito.

Veikimo mechanizmas

Leflunomido aktyvusis metabolitas A771726 slopina žmogaus fermentą dihidroorotato dehidrogenazę ir proliferaciją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Reumatoidinis artritas

Leflunomido efektyvumas reumatoidiniam artritui gydyti įrodytas keturiais kontroliuojamais klinikiniais tyrimais (vienu II fazės ir trimis – III). II fazės YU203 tyrimo metu 402 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=102) vartojo placebo, antrosios (n=95) – 5 mg leflunomido per parą, trečiosios (n=101) – 10 mg leflunomido per parą, ketvirtosios (n=104) – 25 mg leflunomido per parą. Gydymas truko 6 mėnesius.

Visiems III fazės tyrime dalyvavusiems ir leflunomidą vartojusiems pacientams pirmąsias 3 dienas skirta pradinė 100 mg paros dozė.

MN301 tyrimo metu 358 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=133) vartojo 20 mg leflunomido per parą, antrosios (n=133) – 2 g sulfasalazino per parą, trečiosios (n=92) – placebo. Gydymas truko 6 mėnesius.

MN303 tyrimas buvo fakultatyvus aklas 6 mėnesius trukusio MN301 tyrimo tęsinys be placebo grupės (12 mėnesių lyginti leflunomidas ir sulfasalazinas).

MN302 tyrimo metu 999 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=501) vartojo 20 mg leflunomido per parą, antrosios (n=498) – 7,5 mg (vėliau didinant iki 15 mg) metotreksato per savaitę. Folatų papildų vartojimas buvo fakultatyvus (juos vartojo tik 10% pacientų). Gydymas truko 12 mėnesių.

US301 tyrimo metu 482 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=182) vartojo 20 mg leflunomido per parą, antrosios (n=182) – 7,5 mg (vėliau didinant iki 15 mg) metotreksato per savaitę, trečiosios (n=118) – placebo. Visi pacientai kartu vartojo po 1 mg folatų 2 kartus per parą. Gydymas truko 12 mėnesių.

Leflunomidas, vartojamas ne mažesnėmis kaip 10 mg paros dozėmis (10-25 mg YU203 tyrimo metu, 20 mg MN301 ir US301 tyrimų metu), statistiškai reikšmingai veiksmingiau negu placebo sumažino reumatoidinio artrito požymius ir simptomus visų trijų su placebo kontroliuotų tyrimų metu. Atsako dažnis pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus YU203 tyrimo metu buvo 27,7% vartojant placebo, 31,9% – vartojant 5 mg leflunomido per parą, 50,5% – vartojant 10 mg leflunomido per parą ir 54,5% – vartojant 25 mg leflunomido per parą. III fazės MN301 tyrimo metu atsako dažnis pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus, vartojant 20 mg leflunomido per parą, buvo 54,6%, vartojant placebo – 28,6%, o US301 tyrimo metu – atitinkamai 49,4% ir 26,3%. Po 12 mėnesių trukusio aktyvaus gydymo nustatytas toks atsako pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus dažnis: vartojant leflunomidą – 52,3% (MN301 ir MN303 tyrimų metu), 50,5% (MN302 tyrimo metu) ir 49,4% (US301 tyrimo metu), vartojant sulfasalaziną – 53,8% (MN301 ir MN303 tyrimų metu), vartojant metotreksatą – 64,8% (MN302 tyrimo metu) ir 43,9% (US301 tyrimo metu). MN302 tyrimo metu leflunomidas buvo reikšmingai mažiau veiksmingas už metotreksatą, tačiau US301 tyrimo metu reikšmingų skirtumų tarp leflunomido ir metotreksato pagal pagrindinius veiksmingumo parametrus nenustatyta. MN301 tyrimo metu nenustatyta skirtumo tarp leflunomido ir sulfasalazino veiksmingumo. Leflunomido gydymasis poveikis pasireiškėdavo per mėnesį, stabilizuodavosi per 3-6 mėnesius ir išlikdavo visą gydymo laikotarpį.

Dviejų skirtingų palaikomųjų leflunomido 10 mg ir 20 mg paros dozių veiksmingumo lyginimo tyrimai buvo atlikti paralelinių grupių, atsitiktinių imčių, dvigubai aklu tyrimu, kuriuo įrodomas nemažesnis laipsnis. Gauti rezultatai parodė, kad palaikomoji 20 mg paros dozė buvo veiksmingesnė, o 10 mg palaikomoji paros dozė – saugesnė.

Vaikų populiacija

Daugiacentriniame atsitiktinių imčių dvigubai aklu metodu atliktame leflunomido tyrime su veikliaja kontroline grupe dalyvavo 94 pacientai (kiekvienoje grupėje po 47 pacientus). 3 – 17 metų pacientai sirgo jaunatviniu reumatoidiniu artritu, pažeidusiu daug sąnarių (į tai, kokia buvo pradinė ligos forma, neatsižvelgta) ir nebuvo gydyti metotreksatu ar leflunomidu. Tyrimo metu vartota smūginė bei palaikomoji leflunomido dozės priklausė nuo paciento svorio (<20 kg, 20-40 kg bei >40 kg). Po 16 savaičių statistiškai patikimai geriau į gydymą sureagavo metotreksato vartoję pacientai (vertintas būklės pagal JRA gerėjimo apibrėžimą (GA) pagerėjimas $\geq 30\%$, $p=0,02$). Reakcija (jei ji buvo) išliko 48 savaites (žr. 4.2 skyrių).

Nepageidaujami reiškiniai vartojant leflunomido bei metotreksato buvo panašūs, tačiau lengvesnių pacientų organizme po dozės pavartojimo preparato ekspozicija buvo santykinai mažesnė (žr. 5.2 skyrių), todėl saugaus bei veiksmingo dozavimo rekomendacijų nustatyti negalima.

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką atlikti tyrimai

Atsitiktinių imčių tyrimo metu vertintas klinikinis leflunomido veiksmingumas, t. y. atsako dažnis LEMAV nevartojusiems pacientams (n=121), kuriems buvo ankstyvoji RA stadija ir kurie per pradinį trijų dienų dvigubai koduotą laikotarpį buvo suskirstyti į dvi paralelines grupes bei vartojo 20 mg arba 100 mg leflunomido dozę. Po pradinio laikotarpio buvo atviras trijų mėnesių palaikomojo gydymo laikotarpis, kurio metu abiejų grupių pacientai vartojo 20 mg leflunomido paros dozę. Įsotinamąją dozę vartojusioje tyrimo populiacijoje didesnio bendrojo palankaus poveikio nebuvo. Saugumo duomenys, gauti iš abiejų gydymo grupių, atitiko žinomas leflunomido saugumo savybes, tačiau nepageidaujamų virškinimo trakto reiškinių ir kepenų fermentų koncentracijos padidėjimo atvejų dažnis turėjo tendenciją būti didesnis pacientų, vartojusių įsotinamąją 100 mg leflunomido dozę, grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vykstant priešsisteminiam metabolizmui žarnos sienelėje ir kepenyse, leflunomidas greitai virsta aktyviu metabolitu A771726 (atsidaro struktūrinis žiedas jo molekulėje). Su trimis sveikais savanoriais atlikto radioaktyviuoju izotopu žymėto ^{14}C -leflunomido tyrimo metu nepakitęs vaisto plazmoje, šlapime ar išmatose nerasta. Vis dėlto, kitų tyrimų metu plazmoje retais atvejais rasta nepakitęs leflunomido, tačiau jo koncentracija buvo ng/ml lygio. Vienintelis plazmoje rastas radioaktyviuoju izotopu žymėtas metabolitas buvo A771726. Nuo šio metabolito priklauso visi pagrindiniai leflunomido poveikiai *in vivo*.

Absorbcija

Su ^{14}C atliktais išsiskyrimo tyrimais nustatyta, kad bent apie 82-95% leflunomido dozės rezorbuojasi. Didžiausios A771726 koncentracijos plazmoje susidarymo trukmė įvairuoja plačiose ribose (pavartojus vieną leflunomido dozę – 1-24 val.). Leflunomidą galima gerti valgant, kadangi tokiu atveju rezorbuojasi panašus jo kiekis kaip ir vartojant nevalgius. A771726 pusperiodis labai ilgas (apie 2 savaites), todėl norint, kad greičiau susidarytų pusiausvyrinė jo koncentracija, klinikinių tyrimų metu pirmąsias 3 dienas vartota 100 mg įsotinimo dozė. Remiantis apskaičiavimų duomenimis manoma, kad, nevartojant įsotinimo dozės, pusiausvyrinei koncentracijai susidaryti turėtų reikėti beveik dviejų mėnesių. Daugelio dozių tyrimo, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, metu nustatytas linijinis A771726 farmakokinetikos parametru pobūdis vartojant leflunomidą 5-25 mg dozėmis. Šių tyrimų metu klinikinis poveikis buvo artimai susijęs su A771726 koncentracija plazmoje ir leflunomido paros doze. Vartojant leflunomidą 20 mg paros dozėmis, pusiausvyrinė A771726 koncentracija plazmoje būna vidutiniškai apie 35 µg/ml. A771726 pusiausvyrinė koncentracija plazmoje būna maždaug 33-35 kartus didesnė, negu išgėrus vieną leflunomido dozę.

Pasiskirstymas

Žmogaus plazmoje A771726 ekstensyviai jungiasi su baltymais (albuminu). Laisvoji A771726 frakcija sudaro apie 0,62%. Esant terapinei koncentracijai plazmoje, prie baltymų prisijungęs A771726 kiekis kinta pagal linijinės kinetikos dėsnius. Nustatyta, kad pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu ar lėtiniu inkstų nepakankamumu, plazmoje prie baltymų prisijungęs A771726 kiekis būna šiek tiek mažesnis ir įvairuoja platesniame diapazone. Dėl ekstensyvaus A771726 jungimosi prie baltymų gali nutrūkti kitų ekstensyviai prie baltymų prisijungiančių vaistų ryšys su jais. Vis dėlto, specialūs tyrimai *in vitro*, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, su prisijungimu prie plazmos baltymų susijusios sąveikos su varfarinu neparodė. Panašūs tyrimai parodė, kad ibuprofenas ir diklofenakas nenutraukia A771726 ryšio su baltymais, tačiau tolbutamidas padidina laisvąją A771726 frakciją 2-3 kartus. A771726 nutraukia ibuprofeno, diklofenako ir tolbutamido ryšį su baltymais, tačiau šių vaistų laisvoji frakcija padidėja tik 10-50 %. Duomenų, rodančių tokios sąveikos klinikinę reikšmę, nėra. A771726 tariamasis pasiskirstymo tūris yra mažas, maždaug 11 litrų (to ir reikėtų tikėtis atsižvelgiant į ekstensyvų šio metabolito jungimąsi prie baltymų). Pasirinktinai į eritrocitus šis metabolitas nepatenka.

Biotransformacija

Leflunomidas metabolizuojamas į vieną pagrindinį metabolitą (A771726) ir daugelį mažiau svarbių, tarp kurių yra TFMA (4-trifluorometilanilinas). Leflunomido metabolinė biotransformacija į A771726 ir vėlesnis A771726 metabolizmas nėra priklausomi nuo vieno fermento. Nustatyta, kad šie procesai vyksta ląstelių mikrosomose ir citozolyje. Sąveikos su cimetidinu (nespecifiniu citochromo P450 inhibitoriumi) ir rifampicinu (nespecifiniu citochromo P450 induktoriumi) tyrimų rezultatai rodo, kad leflunomido dalis, kurią metabolizuoja CYP fermentai *in vivo*, yra nedidelė.

Eliminacija

A771726 eliminacija yra lėta. Tariamasis klirensas yra apie 31 ml/val., eliminacijos pusperiodis pacientų organizme – apie dvi savaites. Pavartojus radioaktyviuoju izotopu žymėto leflunomido, vienodas radioaktyvumo kiekis patenka į išmatas (tikriausiai su tulžimi) ir šlapimą. Pavartojus vieną leflunomido dozę, A771726 išmatose ir šlapime rasta 36 dienas. Pagrindiniai šlapime rasti metabolitai yra glukuronidiniai leflunomido dariniai (daugiausia jų nustatyta mėginiuose, imtuose pirmąsias 24 val. po vaistinio preparato vartojimo) ir A771726 oksanilo rūgšties darinys. Pagrindinė su vaistiniu preparatu susijusi medžiaga išmatose yra A771726.

Su žmonėmis atliktais tyrimais nustatyta, kad geriamoji aktyvintosios anglies miltelių suspensija bei kolestiminas greitai ir žymiai pagreitina A771726 eliminaciją ir jo koncentracijos plazmoje mažėjimą (žr. 4.9 skyrių). Manoma, kad šios sąveikos mechanizmas yra A771726 dializė virškinimo trakte ir (ar) nutraukta jo enterohepatinė cirkuliacija.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Trys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, ir trys pacientai, kuriems buvo atliekama LAPD, išgėrė po vieną 100 mg leflunomido dozę. A771726 farmakokinetika asmenų, kuriems buvo atliekama LAPD, organizme buvo panaši kaip sveikų savanorių. Hemodializės metu A771726 pašalinino greičiau, tačiau tai nebuvo susiję su vaistinio preparato patekimu į dializatą.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Duomenų apie šio vaistinio preparato vartojimą kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams nėra. Aktyvusis metabolitas A771726 ekstensyviai prisijungia prie baltymų ir šalinamas metabolizmo kepenyse bei išsiskyrimo su tulžimi būdais. Sutrikusi kepenų funkcija gali turėti įtakos šiems procesams.

Vaikų populiacija

A771726 farmakokinetika tirta 73 3 – 17 metų leflunomido vartojusių pacientų, sirgusių jaunatviniu reumatoidiniu artritu (JRA), pažeidusiu daug sąnarių, organizme. Populiacijos farmakokinetikos analizės rezultatai parodė, kad ≤ 40 kg sveriančių vaikų organizme sisteminė A771726 ekspozicija buvo mažesnė, palyginti su suaugusiais reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais (vertinta C_{ss}) (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Duomenų apie šio vaistinio preparato farmakokinetiką senyvų (vyresnių kaip 65 metų) žmonių organizme yra nedaug, tačiau jie atitinka farmakokinetikos jaunesnių suaugusių žmonių organizme duomenis.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Per os ir į pilvaplėvės ertmę vartojamo leflunomido ūminio toksiškumo tyrimai atlikti su pelėmis ir žiurkėmis. Pakartotinai skiriant leflunomido *per os* pelėms (iki 3 mėnesių), žiurkėms ir šunims (iki 6 mėnesių) bei beždžionėms (iki mėnesio), nustatyta, kad dėl toksinio poveikio labiausiai pažeidžiami kaulų čiulpai, kraujas, virškinimo traktas, oda, blužnis, užkrūčio liauka ir limfmazgiai. Svarbiausias

poveikis buvo anemija, leukopenija, sumažėjęs trombocitų skaičius ir panmielopatija. Jis atspindi pagrindinį šio vaisto poveikį DNR sintezės slopinimą. Žiurkių ir šunų organizme rasta Heinz ir (ar) Howell-Jolly kūnelių. Kitą poveikį širdžiai, kepenims, ragenai ir kvėpavimo sistemai galima paaiškinti dėl imuninės sistemos slopinimo kilusiomis infekcijomis. Toksinis poveikis gyvūnams nustatytas skiriant jiems šio vaisto dozėmis, atitinkančiomis gydomąsias žmogui.

Mutageninio leflunomido poveikio nenustatyta. Vis dėlto metabolitas TFMA (4-trifluorometilanilinas), kurio susidaro nedaug, sukėlė klastogeninį poveikį ir taškinių mutacijų *in vitro*, tačiau apie galimą analogišką jo poveikį *in vivo* informacijos nepakanka.

Su žiurkėmis atlikto kancerogeniškumo tyrimo metu leflunomido potencialaus kancerogeninio poveikio nenustatyta. Su pelėmis atlikto kancerogeniškumo tyrimo metu didžiausios dozės grupės patinams nustatyta padažnėjusi piktybinė limfoma (manoma, kad šis poveikis priklauso nuo leflunomido sukeliama imuninės sistemos slopinimo). Pelių patelėms priklauso nuo dozės padažnėjo bronchiolių ir alveolių adenoma bei plaučių karcinoma. Šių tyrimų su pelėmis metu gautų duomenų reikšmė klinikiniam leflunomido vartojimui neaiški.

Su gyvūnų modeliais atlikti tyrimai neparodė, kad leflunomidas veiktų kaip antigenas.

Skiriant žiurkėms ir triušiams leflunomido dozėmis, atitinkančiomis terapines žmonėms, nustatytas embriotoksinis ir teratogeninis poveikis bei (tiriant pakartotinių dozių toksiškumą) kenksmingas poveikis vyriškiems lytiniais organams. Vaisingumas nesumažėjo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas

Povidonas

Krospovidonas A

Pregelifikuotas kukurūzų krakmolą

Talkas

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Bevandenė laktozė

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Titano dioksidas (E171)

Hipromeliozė (E464)

Makrogolis 400

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Polisorbatas (E433)

Chinolino geltonasis (E104)

Indigokarminas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

HDPE talpyklės: 2 metai

Lizdinės plokštelės: 18 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

HDPE talpyklės: Laikyti ne aukštesnėje kaip 30° C temperatūroje.

Lizdinės plokštelės: Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

6.6 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

HDPE tablečių talpyklė su užsukamu polipropileno dangteliu. Pakuotėje yra 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

OPA/Alu/PVC-Aluminio lizdinės plokštelės. Pakuotėje yra 28, 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/675/006-010

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2011-03-10

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

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

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Prancūzija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

Rinkodaros teisės turėtojas (RTT) užtikrins, kad bet kokie referencinio vaistinio preparato saugumo profilio pakeitimai, dėl kurių reiktų pakeisti rizikos valdymo planą arba preparato informaciją, bus nedelsiant įgyvendinti ir Leflunomide Teva.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Farmakologinio budrumo sistema

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti rinkodaros teisės bylos 1.8.1 modulyje aprašytos farmakologinio budrumo sistemos buvimą ir funkcionavimą, prieš šį vaistinį preparatą pateikdamas į rinką ir jam esant rinkoje.

Rizikos valdymo planas (RVP)

Rinkodaros teisės turėtojas įsipareigoja vykdyti farmakologinio budrumo veiklą, išsamiai aprašytą farmakologinio budrumo plane pateiktame rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) suderintuose jo atnaujinimuose.

Remiantis CHMP žmonėms skirtų vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemų rekomendacijomis, atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas kartu su kitu periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (Psur).

Be to, atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- Gavus naujos informacijos, kuri gali įtakoti esamą saugumo specifikaciją, farmakologinio budrumo planą arba rizikos mažinimo veiklą.
- Per 60 dienų po to, kai pasiekiamas svarbus farmakologinio budrumo arba rizikos mažinimo etapas.
- Pareikalavus Europos vaistų agentūrai.

PSUR

Šio vaistinio preparato PSUR ciklas turi atitikti referencinio vaistinio preparato Arava PSUR ciklą, kol CHMP nenustatys kitaip.

• **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Rinkodaros teisės turėtojas (RTT) turi užtikrinti, kad visiems sveikatos priežiūros specialistams, ketinantiems skirti Leflunomide Teva, bus pateikta mokomoji informacija, kurioje yra:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Informacija gydytojams

Informacijoje, skirtoje gydytojams turi būti šios pagrindinės žinios:

- Yra sunkaus kepenų pažeidimo rizika, todėl svarbu reguliariai tirti ALT (SGPT) koncentraciją. Informacijoje gydytojams turi būti pateikta informacija apie dozės mažinimą, vartojimo nutraukimą bei vaisto šalinimo procedūrą.
- Nustatyta sinergistinio hepatotoksinio ar hematotoksinio poveikio rizika leflunomido vartojant kartu su kitais ligos eigą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (pvz., metotreksatu).
- Yra teratogeninio poveikio rizika, todėl reikia vengti nėštumo tol, kol leflunomido koncentracija plazmoje pasiekia atitinkamą lygį. Gydytojai ir pacientai turi būti informuoti, kad yra speciali konsultacinė tarnyba, kuri gali suteikti informaciją apie leflunomido koncentracijos lygio plazmoje laboratorinius tyrimus.
- Yra infekcijų, įskaitant oportunistines infekcijas, rizika, ir vaisto kontraindikuotina vartoti esant sunkiam imunodeficitui.
- Pacientus būtina įspėti apie riziką, susijusią su leflunomido vartojimu bei apie atitinkamas atsargumo priemones vartojant šį vaistą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ LIZDINEI PLOKŠTELEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Leflunomide Teva 10 mg plėvele dengtos tabletės
leflunomidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg leflunomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tabletes nuryti nekramtytas.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/675/003 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/675/004 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/675/005 100 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Leflunomide Teva 10 mg plėvele dengtos tabletės

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Leflunomide Teva 10 mg plėvele dengtos tabletės
leflunomidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Teva Pharma B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ BUTELIUKUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Leflunomide Teva 10 mg plėvele dengtos tabletės
leflunomidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg leflunomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tabletes nuryti nekramtytas.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/675/001 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/675/002 100 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Leflunomide Teva 10 mg plėvele dengtos tabletės

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**ETIKETĖ BUTELIUKUI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Leflunomide Teva 10 mg tabletės
leflunomidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg leflunomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 tablečių
100 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE****7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva Pharma B.V.

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/675/001 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/675/002 100 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ LIZDINEI PLOKŠTELEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Leflunomide Teva 20 mg plėvele dengtos tabletės
leflunomidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg leflunomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tabletes nuryti nekramtytas.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/675/008 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/675/009 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/675/010 100 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Leflunomide Teva 20 mg plėvele dengtos tabletės

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Leflunomide Teva 20 mg plėvele dengtos tabletės
leflunomidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS
--

Teva Pharma B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ BUTELIUKUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Leflunomide Teva 20 mg plėvele dengtos tabletės
leflunomidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg leflunomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tabletes nuryti nekramtytas.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/675/006 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/675/007 100 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Leflunomide Teva 20 mg plėvele dengtos tabletės

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**ETIKETĖ BUTELIUKUI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Leflunomide Teva 20 mg tabletės
leflunomidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg leflunomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 tablečių

100 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE****7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

Teva Pharma B.V.

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS
--

EU/1/11/675/006 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/675/007 100 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Leflunomide Teva 10 mg plėvele dengtos tabletės leflunomidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Leflunomide Teva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Leflunomide Teva
3. Kaip vartoti Leflunomide Teva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Leflunomide Teva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Leflunomide Teva ir kam jis vartojamas

Leflunomide Teva priklauso vaistų, vadinamų antireumatiniais, grupei. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos leflunomido.

Leflunomide Teva vartojama aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti suaugusiesiems.

Reumatoidinis artritas yra deformuojanti artrito forma. Simptomai yra sąnarių uždegimas, patinimas, judesių pasunkėjimas ir skausmas. Be to, atsiranda kitokių bendrųjų simptomų: apetito stoka, karščiavimas, energingumo sumažėjimas ir anemija (raudonųjų kraujo ląstelių stoka).

2. Kas žinotina prieš vartojant Leflunomide Teva

Leflunomide Teva vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) leflunomidui, ypač tuo atveju, jei atsiradavo sunki odos reakcija, dažnai kartu su karščiavimu, sąnarių skausmu, odos išbėrimu raudonomis dėmėmis arba pūslėmis (pvz., Stivenso ir Džonsono sindromas), arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai(jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra bet koks **kepenų sutrikimas**;
- jeigu yra sunkus sutrikimas, silpninantis **imuninę sistemą**, pvz., AIDS.
- jeigu yra bet koks **kaulų čiulpų** sutrikimas arba jei yra mažas raudonųjų ar baltųjų kraujo ląstelių kiekis kraujyje arba yra sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje dėl priežasčių, nesusijusių su reumatoidiniu ar psoriaziniu artritais;
- jeigu sergate **sunkia infekcine liga**;
- jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus **inkstų sutrikimas**;
- jeigu **baltymų kiekis kraujyje** labai mažas (yra hipoproteinemija);
- jeigu esate **nėščia, manote, kad galite būti nėščia arba maitinate krūtimi**.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Leflunomide Teva

- jeigu Jūsų kraujyje yra **sumažėjęs raudonųjų arba baltųjų kraujo ląstelių kiekis** (anemija arba leukopenija), **sumažėjęs trombocitų kiekis**, dėl ko gali sustiprėti kraujavimas arba

- padidėti mėlynių tikimybė (trombocitopenija), **susilpnėjusi kaulų čiulpų funkcija** arba yra rizika, kad Jūsų kaulų čiulpai neveikia tinkamai, Jūsų gydytojas gali patarti Jums vartoti tam tikrų vaistų, pagreitinančių Leflunomide Teva pašalinimą iš organizmo;
- jeigu Jūsų dantenos patinę ir jose atsirado žaizdų, opų ir krenta dantys (infekcinė burnos liga, vadinama opiniu stomatitu), kreipkitės į gydytoją. Jis gali pasiūlyti nutraukti Leflunomide Teva vartojimą.
 - jeigu Jums **paskiriamas kitas vaistas** reumatoidinio artrito gydymui arba neseniai vartojote vaistus, kurie gali būti žalingi Jūsų kepenims arba kraujui, Jūsų gydytojas gali patarti vartoti tam tikrus vaistus, kurie pagreitina Leflunomide Teva pašalinimą iš organizmo arba gali nuosekliai Jus stebėti, kai pradėsite vartoti Leflunomide Teva.
 - jeigu Jūs kada nors sirgote **tuberkulioze** ar intersticine plaučių liga (plaučių liga).
 - jeigu pacientas yra partnerės nėštumą planuojantis **vyras**. Garantuoti, kad Leflunomide Teva nepatenka į sėklą, negalima, todėl gydymo Leflunomide Teva metu būtina naudoti patikimą kontracepcijos metodą. Partnerės nėštumą planuojantis vyras turi pasitarti su gydytoju. Gydytojas gali patarti nutraukti Leflunomide Teva vartojimą ir vartoti vaistus, kurie greitai ir pakankamai pašalina Leflunomide Teva iš organizmo. Vėliau laboratoriniais tyrimais būtina patikrinti, ar pakankamai Leflunomide Teva pašalino, ir prieš apvaisinimą palaukti dar bent 3 mėnesius.

Leflunomide Teva kartais gali sukelti kraujo, kepenų, plaučių ar rankų arba kojų nervų sutrikimų. Be to, gali atsirasti sunkių alerginių reakcijų ar padėti sunkios infekcinės ligos pavojus. Daugiau informacijos pateikta 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“.

Prieš pradėdami vartoti Leflunomide Teva ir jį vartojant, gydytojas reguliariai **tirs kraują**, nes būtina stebėti kraujo ląstelių skaičių ir kepenų funkciją. Be to, gydytojas reguliariai matuos kraujospūdį, kadangi Leflunomide Teva gali jį didinti.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams Leflunomide Teva vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Leflunomide Teva

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti, jei vartojate:

- **Kitokių vaistų nuo reumatoidinio artrito**, pvz., metotreksato arba azatioprino (imunosupresantų), chlorokvino ir hidroksichlorokvino (antimaliarinių), aukso preparatų (geriamų ar injekuojamų), D-penicilamino. Kadangi gali sustiprėti pašalinio poveikio tikimybė, šių vaistų vartoti kartu su Leflunomide Teva nerekomenduojama.
- **Kolestiraminą** (vartojamo sumažinti cholesterolio kiekį ir gydyti su gelta susijusį perštėjimą) arba aktyvintos anglies, nes šie vaistai gali sumažinti į organizmą absorbuojamą Leflunomide Teva kiekį.
- Kitų vaistų, kuriuos skaido fermentas, vadinamas CYP2C9, pvz., **fenitoino** (juo gydoma epilepsija), **varfarino** ar **fenprokumono** (vartojamų kraujui skystinti), **tolbutamido** (vaisto nuo 2 tipo cukrinio diabeto). Išsiaiškinkite su gydytoju, ar kuris iš jūsų vartojamų vaistų nėra skaidomas CYP2C9.

Jei jau vartojate **nesteroidinių vaistų nuo uždegimo** (NVNU) ir (ar) kortikosteroidų, pradėję gydytis Leflunomide Teva, jų galite vartoti toliau.

Vakcinacija

Jei jums reikia skiepytis, būtina pasikonsultuoti su gydytoju. Vartojant Leflunomide Teva ir tam tikrą laikotarpį po to negalima skiepytis kai kuriomis vakcinomis.

Leflunomide Teva vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Alkoholio vartojimas Leflunomide Teva vartojimo metu gali padidinti kepenų pažeidimo pavojų, todėl vartojant Leflunomide Teva **nerekomenduojama** gerti alkoholio,

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nevartokite Leflunomide Teva, **jei esate arba manote, kad esate nėščia**. Jeigu esate nėščia ar pastojote gydymo Leflunomide Teva metu, rizika, kad Jūsų vaikas turės sunkių apsigimimų, padidėja.

Jei esate vaisingo amžiaus moteris, **nevertokite** Leflunomide Teva, **jei nenaudojate patikimų kontraceptinių priemonių ne trumpiau kaip 2 metus po gydymo užbaigimo**. Šis 2 metų laikotarpis gali būti sutrumpintas iki keleto savaičių, jei, rekomendavus gydytojui, Jums skirtas gydymas, pagreitinantis Leflunomide Teva pašalinimą iš organizmo.

Jei manote, kad Leflunomide Teva vartojimo laikotarpiu **pastojote, nedelsdama** kreipkitės į gydytoją, kuris atliks nėštumo nustatymo tyrimą. Jei tyrimas rodo, kad esate nėščia, gydytojas aptars su Jumis riziką nėštumui. Jūsų gydytojas gali patarti vartoti vaistų, kurie greitai ir pakankamai pašalina Leflunomide Teva iš Jūsų organizmo (jie gali sumažinti kūdikiui kylantį pavojų).

Jei planuojate pastoti, baigus gydymą Leflunomide Teva, prieš pastojimą būtina įsitikinti, kad Leflunomide Teva pakankamai pašalinoma iš organizmo. Tai gali būti patvirtinta, atlikus kraujo tyrimą. Jeigu Leflunomide Teva iš organizmo pašalinoma pakankamai, iki pastojimo reikia palaukti ne trumpiau kaip 6 savaites.

Daugiau informacijos apie laboratorinius tyrimus gali suteikti Jūsų gydytojas.

Leflunomide Teva patenka į moters pieną, todėl **žindymo laikotarpiu** jo nevartokite.

Prieš vartojant bet kokią vaistą būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Leflunomide Teva gali sukelti galvos svaigimą, todėl gali sutrikti gebėjimas sutelkti dėmesį ir reakcija. **Jei tai pajutote, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.**

Leflunomide Teva sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Leflunomide Teva

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas, kuris Jums skiria vartoti Leflunomide Teva ir prižiūri Jus jo vartojimo metu, turi turėti reumatoidinio artrito gydymo patirties

Įprasta pradinė dozė yra viena 100 mg tabletė per parą. Ji vartojama tris dienas. Vėliau dozė yra 10 mg arba 20 mg vieną kartą per parą, atsižvelgiant į ligos intensyvumą.

Leflunomide Teva tabletę **nurykite nepažeistą**, užgerdami dideliu kiekiu **vandens**. Leflunomide Teva tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Kol pajausite būklės pagerėjimą, gali praeiti nuo 4 iki 6 savaičių. Kai kurių pacientų savijauta gali toliau gerėti praėjus net 4-6 gydymo mėnesiams.

Dažniausiai Leflunomide Teva vartojama ilgą laikotarpį.

Ką daryti pavartojus per didelę Leflunomide Teva dozę?

Jeigu Jūs ar kas nors kitas išgėrėte daug tablečių vienu kartu, arba jei manote, kad kažkiek tablečių prarijo vaikas, nedelsdami kreipkitės į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių ar į gydančią gydytoją. Vykdami pasiimkite šią pakuotės lapelį, likusias tabletes arba vaisto dėžutę, kad galėtumėte parodyti gydytojui, kokių tablečių pavartota.

Pamiršus pavartoti Leflunomide Teva

Pamiršus pavartoti eilinę dozę, išgerkite ją iš karto, kai tik prisiminsite.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir nutraukite Leflunomide Teva vartojimą, jei atsiranda:

- **Silpnumas**, alpuls ar galvos svaigimas arba jei **pasunkėja kvėpavimas**, nes tai gali būti sunkios alerginės reakcijos požymis.
- **Odos išbėrimas** ar **opų burnoje**, nes tai gali būti sunkios, kartais gyvybei pavojingos reakcijos (pvz., Stivenso ir Džonsono sindromo, toksinės epidermio nekrolizės, daugiaformės eritemos) požymis.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda:

- **Odos blyškumas, nuovargis** ar **kraujosrovę**, nes tai gali būti kraujo sutrikimo, kurį sukelia įvairių kraujo ląstelių kiekio pokytis, požymis.
- **Nuovargis, pilvo skausmas** arba **gelta** (akių ir odos pageltimas), kadangi tai gali būti sunkaus ir net mirtino sutrikimo, pvz., kepenų funkcijos nepakankamumo, požymis.
- Bet kokių **infekcijos simptomų**, pvz., **karščiavimas, gerklės skausmas** ar **kosulys**, nes šis vaistas gali didinti sunkios (net gyvybei pavojingos) infekcinės ligos atsiradimo pavojų.
- **Kosulys** ar **kvėpavimo sutrikimų**, nes tai gali būti plaučių uždegimo (intersticinės plaučių ligos) požymis;
- Neįprastas dilgčiojimas, silpnumas ar skausmas rankose arba pėdose, kurie gali būti nervų sutrikimų (periferinės neuropatijos) pasekmė.

Dažnas šalutinis poveikis (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- Nežymus kraujospūdžio sumažėjimas.
- Baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja infekcijų atsiradimo tikimybė (leukopenija).
- Odos reakcijos, t.y. degimo, badymo jausmas, niežėjimas arba dilgčiojimas.
- Galvos skausmas.
- Galvos svaigimas.
- Viduriavimas.
- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Burnos opos arba uždegimas.
- Pilvo skausmas.
- Padidėjęs plaukų slinkimas.
- Egzema.
- Bėrimas.
- Niežulys.
- Odos sausumas.
- Dažniausiai rankos arba riešo skausmas, patinimas ir jautrumas.

- Tam tikrų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje (kreatinfosfokinazės).
- Apetito netekimas.
- Svorio sumažėjimas (paprastai nežymus).
- Jėgos susilpnėjimas arba netekimas (silpnumas).
- Lengvos alerginės reakcijos.
- Kai kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas.
- Rankų arba kojų nervų sutrikimai (periferinė neuropatija).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- Raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas, dėl ko oda gali pasidaryti balta bei atsirasti silpnumas ir dusulys.
- Nežymus trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo bei kraujosruvų tikimybė.
- Skonio sutrikimai.
- Taškinis išbėrimas (dilgėlinė).
- Sausgyslių plyšimas.
- Sumažėjęs kalio kiekis kraujyje, dėl ko gali atsirasti raumenų silpnumas, trūkčiojimas arba sutrikti širdies ritmas.
- Riebalų kiekio padidėjimas kraujyje (cholesterolio ir trigliceridų).
- Fosforo kiekio kraujyje sumažėjimas.
- Nerimas.

Retas šalutinis poveikis (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000):

- Žymus kraujospūdžio padidėjimas.
- Žymus kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl ko gali atsirasti silpnumas, kraujosruvos arba padidėti infekcijų tikimybė.
- Sunkus baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl ko gali padidėti infekcijų tikimybė (leukopenija).
- Kraujo sutrikimai.
- Plaučių uždegimas (investicinė plaučių liga), kuri gali būti mirtina.
- Laktatdehidrogenazės kiekio (kraujo fermento) padidėjimas.
- Sunkios infekcijos (įskaitant sepsį), kurios gali būti mirtinos.
- Hepatitas (kepenų uždegimas).
- Odos ir akių baltymų pageltimas, sukeltas kepenų arba kraujo problemų (gelta).

Labai retas šalutinis poveikis (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000):

- Infekcija, pasireiškianti karščiavimu, burnos išopėjimu, odos pažeidimu ir labai reikšmingu baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimu (agranulocitozė).
- Kasos uždegimas, kuris sukelia stiprų pilvo ir nugaros skausmą.
- Sunkios, kartais mirtinos, reakcijos (Stevenso-Johnsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema).
- Sunkios alerginės reakcijos.
- Smulkiųjų kraujagyslių uždegimas (vaskulitas, įskaitant odos vaskulitą su audinių žūtimi).
- Sunkus kepenų pažeidimas, pvz., kepenų nepakankamumas ar kepenų audinio žūtis, galintis baigtis mirtimi.

Kitoks galimas šalutinis poveikis (pasireiškimo dažnumo negalima nustatyti pagal turimus duomenis):

- Inkstų funkcijos nepakankamumas.
- Nenormalus šlapimo rūgšties kiekio kraujyje sumažėjimas.
- Grįžtamas vyrų nevaisingumas.
- Odos vilkligė (jai būdingas odos vietų, kurias veikia šviesa, išbėrimas ir paraudimas).
- Žvynelinė (atsiradimas ar pasunkėjimas).

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. Kaip laikyti Leflunomide Teva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“/“EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Tabletės, supakuotos į buteliukus: Laikyti ne aukštesnėje kaip 30° C temperatūroje.

Tabletės, supakuotos į lizdines plokšteles: Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Leflunomide Teva sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra leflunomidas.
 - Kiekvienoje Leflunomide Teva 10 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg leflunomido.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tabletės branduolys: laktozė monohidratas, povidonas, krospovidonas A, pregelifikuotas kukurūzų krakmolos, talkas, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, bevandenė laktozė, magnio stearatas.
 - Tabletės plėvelė: titano dioksidas, polidekstrozė, hipromeliozė, trietilcitratas, makrogolis 8000.

Leflunomide Teva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Leflunomide Teva 10 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos apvalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „10“, o kitoje – „L“.

Leflunomide Teva buteliukuose yra 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Leflunomide Teva lizdinėse plokštelėse yra 28, 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas:

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

Gamintojai:

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

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

Jungtinė Karalystė

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

Teva UK Limited
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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Leflunomide Teva 20 mg plėvele dengtos tabletės leflunomidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Leflunomide Teva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Leflunomide Teva
3. Kaip vartoti Leflunomide Teva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Leflunomide Teva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Leflunomide Teva ir kam jis vartojamas

Leflunomide Teva priklauso vaistų, vadinamų antireumatiniais, grupei. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos leflunomido.

Leflunomide Teva vartojama aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti suaugusiesiems.

Reumatoidinis artritas yra deformuojanti artrito forma. Simptomai yra sąnarių uždegimas, patinimas, judesių pasunkėjimas ir skausmas. Be to, atsiranda kitokių bendrųjų simptomų: apetito stoka, karščiavimas, energingumo sumažėjimas ir anemija (raudonųjų kraujo ląstelių stoka).

2. Kas žinotina prieš vartojant Leflunomide Teva

Leflunomide Teva vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) leflunomidui, ypač tuo atveju, jei atsiradavo sunki odos reakcija, dažnai kartu su karščiavimu, sąnarių skausmu, odos išbėrimu raudonomis dėmėmis arba pūslėmis (pvz., Stivenso ir Džonsono sindromas), arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra bet koks **kepenų sutrikimas**;
- jeigu yra sunkus sutrikimas, silpninantis **imuninę sistemą**, pvz., AIDS.
- jeigu yra bet koks **kaulų čiulpų** sutrikimas arba jei yra mažas raudonųjų ar baltųjų kraujo ląstelių kiekis kraujyje arba yra sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje dėl priešasčių, nesusijusių su reumatoidiniu ar psoriaziniu artritais;
- jeigu sergate **sunkia infekcine liga**;
- jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus **inkstų sutrikimas**;
- jeigu **baltymų kiekis kraujyje** labai mažas (yra hipoproteinemija);
- jeigu esate **nėščia, manote, kad galite būti nėščia** arba **maitinate krūtimi**.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Leflunomide Teva

- jeigu Jūsų kraujyje yra **sumažėjęs raudonųjų arba baltųjų kraujo ląstelių kiekis** (anemija arba leukopenija), **sumažėjęs trombocitų kiekis**, dėl ko gali sustiprėti kraujavimas arba

- padidėti mėlynių tikimybė (trombocitopenija), **susilpnėjusi kaulų čiulpų funkcija** arba yra rizika, kad Jūsų kaulų čiulpai neveikia tinkamai, Jūsų gydytojas gali patarti Jums vartoti tam tikrų vaistų, pagreitinančių Leflunomide Teva pašalinimą iš organizmo;
- jeigu Jūsų dantenos patinę ir jose atsirado žaizdų, opų ir krenta dantys (infekcinė burnos liga, vadinama opiniu stomatitu), kreipkitės į gydytoją. Jis gali pasiūlyti nutraukti Leflunomide Teva vartojimą.
 - jeigu Jums **paskiriamas kitas vaistas** reumatoidinio artrito gydymui arba neseniai vartojote vaistus, kurie gali būti žalingi Jūsų kepenims arba kraujui, Jūsų gydytojas gali patarti vartoti tam tikrus vaistus, kurie pagreitina Leflunomide Teva pašalinimą iš organizmo arba gali nuosekliai Jus stebėti, kai pradėsite vartoti Leflunomide Teva.
 - jeigu Jūs kada nors sirgote **tuberkulioze** ar intersticine plaučių liga (plaučių liga).
 - jeigu pacientas yra partnerės nėštumą planuojantis vyras. Garantuoti, kad Leflunomide Teva nepatenka į sėklą, negalima, todėl gydymo Leflunomide Teva metu būtina naudoti patikimą kontracepcijos metodą. Partnerės nėštumą planuojantis vyras turi pasitarti su gydytoju. Gydytojas gali patarti nutraukti Leflunomide Teva vartojimą ir vartoti vaistus, kurie greitai ir pakankamai pašalina Leflunomide Teva iš organizmo. Vėliau laboratoriniais tyrimais būtina patikrinti, ar pakankamai Leflunomide Teva pašalinoma, ir prieš apvaisinimą palaukti dar bent 3 mėnesius.

Leflunomide Teva kartais gali sukelti kraujo, kepenų, plaučių ar rankų arba kojų nervų sutrikimų. Be to, gali atsirasti kai kurių sunkių alerginių reakcijų ar padidinti sunkios infekcinės ligos pavojus. Daugiau informacijos pateikta 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“.

Prieš pradėdami vartoti Leflunomide Teva ir jį vartojant, gydytojas reguliariai **tirs kraują**, nes būtina stebėti kraujo ląstelių skaičių ir kepenų funkciją. Be to, gydytojas reguliariai matuos kraujospūdį, kadangi Leflunomide Teva gali jį didinti.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams Leflunomide Teva vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Leflunomide Teva

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti, jei vartojate:

- **Kitokių vaistų nuo reumatoidinio artrito**, pvz., metotreksato arba azatioprino (imunosupresantų), chlorokvino ir hidroksichlorokvino (antimaliarinių), aukso preparatų (geriamų ar injekuojamų), D-penicilamino. Kadangi gali sustiprėti pašalinio poveikio tikimybė, šių vaistų vartoti kartu su Leflunomide Teva nerekomenduojama.
- **Kolestiraminą** (vartojamo sumažinti cholesterolio kiekį ir gydyti su gelta susijusį perštėjimą) arba aktyvintosios anglies, nes šie vaistai gali sumažinti į organizmą absorbuojamą Leflunomide Teva kiekį.
- Kitų vaistų, kuriuos skaido fermentas, vadinamas CYP2C9, pvz., **fenitoino** (juo gydoma epilepsija), **varfarino** ar **fenprokumono** (vartojamų kraujui skystinti), **tolbutamido** (vaisto nuo 2 tipo cukrinio diabeto). Išsiaiškinkite su gydytoju, ar kuris iš jūsų vartojamų vaistų nėra skaidomas CYP2C9.

Jei jau vartojate **nesteroidinių vaistų nuo uždegimo** (NVNU) ir (ar) kortikosteroidų, pradėję gydytis Leflunomide Teva, jų galite vartoti toliau.

Vakcinacija

Jei jums reikia skiepytis, būtina pasikonsultuoti su gydytoju. Vartojant Leflunomide Teva ir tam tikrą laikotarpį po to negalima skiepytis kai kuriomis vakcinomis.

Leflunomide Teva vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Alkoholio vartojimas Leflunomide Teva vartojimo metu gali padidinti kepenų pažeidimo pavojų, todėl vartojant Leflunomide Teva **nerekomenduojama** gerti alkoholio,

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nevartokite Leflunomide Teva, **jei esate arba manote, kad esate nėščia**. Jeigu esate nėščia ar pastojote gydymo Leflunomide Teva metu, rizika, kad Jūsų vaikas turės sunkių apsigimimų, padidėja.

Jei esate vaisingo amžiaus moteris, **nevertokite** Leflunomide Teva, **jei nenaudojate patikimų kontraceptinių priemonių ne trumpiau kaip 2 metus po gydymo užbaigimo**. Šis 2 metų laikotarpis gali būti sutrumpintas iki keleto savaičių, jei, rekomendavus gydytojui, Jums skirtas gydymas, pagreitinantis Leflunomide Teva pašalinimą iš organizmo.

Jei manote, kad Leflunomide Teva vartojimo laikotarpiu **pastojote, nedelsdama** kreipkitės į gydytoją, kuris atliks nėštumo nustatymo tyrimą. Jei tyrimas rodo, kad esate nėščia, gydytojas aptars su Jumis riziką nėštumui. Jūsų gydytojas gali patarti vartoti vaistų, kurie greitai ir pakankamai pašalina Leflunomide Teva iš Jūsų organizmo (jie gali sumažinti kūdikiui kylantį pavojų).

Je planuojate pastoti, baigus gydymą Leflunomide Teva, prieš pastojimą būtina įsitikinti, kad Leflunomide Teva pakankamai pašalinoma iš organizmo. Tai gali būti patvirtinta, atlikus kraujo tyrimą. Jeigu Leflunomide Teva iš organizmo pašalinoma pakankamai, iki pastojimo reikia palaukti ne trumpiau kaip 6 savaites.

Daugiau informacijos apie laboratorinius tyrimus gali suteikti Jūsų gydytojas.

Leflunomide Teva patenka į moters pieną, todėl **žindymo laikotarpiu** jo nevartokite.

Prieš vartojant bet kokią vaistą būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Leflunomide Teva gali sukelti galvos svaigimą, todėl gali sutrikti gebėjimas sutelkti dėmesį ir reakcija. **Jei tai pajutote, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.**

Leflunomide Teva sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Leflunomide Teva

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas, kuris Jums skiria vartoti Leflunomide Teva ir prižiūri Jus jo vartojimo metu, turi turėti reumatoidinio artrito gydymo patirties

Įprasta pradinė dozė yra viena 100 mg tabletė per parą. Ji vartojama tris dienas. Vėliau dozė yra 10 mg arba 20 mg vieną kartą per parą, atsižvelgiant į ligos intensyvumą.

Leflunomide Teva tabletę **nurykite nepažeistą**, užgerdami dideliu kiekiu **vandens**. Leflunomide Teva tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Kol pajausite būklės pagerėjimą, gali praeiti nuo 4 iki 6 savaičių. Kai kurių pacientų savijauta gali toliau gerėti praėjus net 4-6 gydymo mėnesiams.

Dažniausiai Leflunomide Teva vartojama ilgą laikotarpį.

Ką daryti pavartojus per didelę Leflunomide Teva dozę?

Jeigu Jūs ar kas nors kitas išgėrėte daug tablečių vienu kartu, arba jei manote, kad kažkiek tablečių prarijo vaikas, nedelsdami kreipkitės į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių ar į gydančią gydytoją. Vykdami pasiimkite šią pakuotės lapelį, likusias tabletes arba vaisto dėžutę, kad galėtumėte parodyti gydytojui, kokių tablečių pavartota.

Pamiršus pavartoti Leflunomide Teva

Pamiršus pavartoti eilinę dozę, išgerkite ją iš karto, kai tik prisiminsite.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir nutraukite Leflunomide Teva vartojimą, jei atsiranda:

- **Silpnumas**, alpuls ar galvos svaigimas arba jei **pasunkėja kvėpavimas**, nes tai gali būti sunkios alerginės reakcijos požymis.
- **Odos išbėrimas** ar **opų burnoje**, nes tai gali būti sunkios, kartais gyvybei pavojingos reakcijos (pvz., Stivenso ir Džonsono sindromo, toksinės epidermio nekrolizės, daugiaformės eritemos) požymis.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda:

- **Odos blyškumas, nuovargis** ar **kraujosrovę**, nes tai gali būti kraujo sutrikimo, kurį sukelia įvairių kraujo ląstelių kiekio pokytis, požymis.
- **Nuovargis, pilvo skausmas** arba **gelta** (akių ir odos pageltimas), kadangi tai gali būti sunkaus ir net mirtino sutrikimo, pvz., kepenų funkcijos nepakankamumo, požymis.
- Bet kokių **infekcijos simptomų**, pvz., **karščiavimas, gerklės skausmas** ar **kosulys**, nes šis vaistas gali didinti sunkios (net gyvybei pavojingos) infekcinės ligos atsiradimo pavojų.
- **Kosulys** ar **kvėpavimo sutrikimą**, nes tai gali būti plaučių uždegimo (intersticinės plaučių ligos) požymis;
- Neįprastas dilgčiojimas, silpnumas ar skausmas rankose arba pėdose, kurie gali būti nervų sutrikimų (periferinės neuropatijos) pasekmė.

Dažnas šalutinis poveikis (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- Nežymus kraujospūdžio sumažėjimas.
- Baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja infekcijų atsiradimo tikimybė (leukopenija).
- Odos reakcijos, t.y. degimo, badymo jausmas, niežėjimas arba dilgčiojimas.
- Galvos skausmas.
- Galvos svaigimas.
- Viduriavimas.
- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Burnos opos arba uždegimas.
- Pilvo skausmas.
- Padidėjęs plaukų slinkimas.
- Egzema.
- Bėrimas.
- Niežulys.
- Odos sausumas.
- Dažniausiai rankos arba riešo skausmas, patinimas ir jautrumas.

- Tam tikrų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje (kreatinfosfokinazės).
- Apetito netekimas.
- Svorio sumažėjimas (paprastai nežymus).
- Jėgos susilpnėjimas arba netekimas (silpnumas).
- Lengvos alerginės reakcijos.
- Kai kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas.
- Rankų arba kojų nervų sutrikimai (periferinė neuropatija).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- Raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas, dėl ko oda gali pasidaryti balta bei atsirasti silpnumas ir dusulys.
- Nežymus trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo bei kraujosruvų tikimybė.
- Skonio sutrikimai.
- Taškinis išbėrimas (dilgėlinė).
- Sausgyslių plyšimas.
- Sumažėjęs kalio kiekis kraujyje, dėl ko gali atsirasti raumenų silpnumas, trūkčiojimas arba sutrikti širdies ritmas.
- Riebalų kiekio padidėjimas kraujyje (cholesterolio ir trigliceridų).
- Fosforo kiekio kraujyje sumažėjimas.
- Nerimas.

Retas šalutinis poveikis (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000):

- Žymus kraujospūdžio padidėjimas.
- Žymus kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl ko gali atsirasti silpnumas, kraujosruvos arba padidėti infekcijų tikimybė.
- Sunkus baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl ko gali padidėti infekcijų tikimybė (leukopenija).
- Kraujo sutrikimai.
- Plaučių uždegimas (investicinė plaučių liga), kuri gali būti mirtina.
- Laktatdehidrogenazės kiekio (kraujo fermento) padidėjimas.
- Sunkios infekcijos (įskaitant sepsį), kurios gali būti mirtinos.
- Hepatitas (kepenų uždegimas).
- Odos ir akių baltymų pageltimas, sukeltas kepenų arba kraujo problemų (gelta).

Labai retas šalutinis poveikis (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000):

- Infekcija, pasireiškianti karščiavimu, burnos išopėjimu, odos pažeidimu ir labai reikšmingu baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimu (agranulocitozė).
- Kasos uždegimas, kuris sukelia stiprų pilvo ir nugaros skausmą.
- Sunkios, kartais mirtinos, reakcijos (Stevenso-Johnsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema).
- Sunkios alerginės reakcijos.
- Smulkiųjų kraujagyslių uždegimas (vaskulitas, įskaitant odos vaskulitą su audinių žūtimi).
- Sunkus kepenų pažeidimas, pvz., kepenų nepakankamumas ar kepenų audinio žūtis, galintis baigtis mirtimi.

Kitoks galimas šalutinis poveikis (pasireiškimo dažnumo negalima nustatyti pagal turimus duomenis):

- Inkstų funkcijos nepakankamumas.
- Nenormalus šlapimo rūgšties kiekio kraujyje sumažėjimas.
- Grįžtamas vyrų nevaisingumas.
- Odos vilkligė (jai būdingas odos vietų, kurias veikia šviesa, išbėrimas ir paraudimas).
- Žvynelinė (atsiradimas ar pasunkėjimas).

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. Kaip laikyti Leflunomide Teva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“/“EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Tabletės, supakuotos į buteliukus: Laikyti ne aukštesnėje kaip 30° C temperatūroje.

Tabletės, supakuotos į lizdines plokšteles: Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Leflunomide Teva sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra leflunomidas.

- Kiekvienoje Leflunomide Teva 20 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg leflunomido.

- Pagalbinės medžiagos yra:

- Tabletės branduolys: laktozė monohidratas, povidonas, krospovidonas A, pregelifikuotas kukurūzų krakmolos, talkas, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, bevandenė laktozė, magnio stearatas.
- Tabletės plėvelė: titano dioksidas, hipromeliozė, makrogolis 400, geltonasis geležies oksidas, polisorbata, chinolino geltonasis, indigokarminas.

Leflunomide Teva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Leflunomide Teva 20 mg plėvele dengtos tabletės yra tamsios smėlio spalvos trikampės, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „20“, o kitoje – „L“.

Leflunomide Teva buteliukuose yra 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Leflunomide Teva lizdinėse plokštelėse yra 28, 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas:

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

Gamintojai:

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

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

Jungtinė Karalystė

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Lietuva

UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

Tel: +43 1 97 00 7

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

Teva UK Limited
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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.