

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Leflunomide Teva 10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg leflunomīda (*leflunomide*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra tablete satur 97,25 mg laktozes monohidrāta un 3,125 mg bezūdens laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Baltas, apaļas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "10" vienā pusē un "L" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Leflunomīds kā "slimību modificējošs pretreimatisma līdzeklis" (SMPL) indicēts ar aktīvu reimatoīdo artrītu slimojošu pieaugušo ārstēšanai.

Vienlaicīga vai pirms neilga laika veikta ārstēšana ar hepatotoksiskiem vai hematotoksiskiem SMPL (piemēram, metotreksātu) var palielināt smagu nevēlamo blakusparādību risku; šī iemesla dēļ leflunomīda terapijas uzsākšana rūpīgi jāizvērtē, ņemot vērā šādus ieguvuma un riska aspektus.

Turklāt smagu nevēlamo blakusparādību risku var palielināt arī pāreja no leflunomīda uz cita SMPL terapiju bez organisma attīrīšanas procedūras (skatīt 4.4 apakšpunktu); šādas blakusparādības var rasties arī ilgu laiku pēc terapijas maiņas.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga speciālistiem, kuriem ir pieredze reimatoīdā artrīta ārstēšanā.

Vienlaicīgi un ar vienādu biežumu jānosaka alanīna aminotransferāzes (AlAT) daudzums vai glutamopiruvāttransfērāzes līmenis serumā (SGPT), kā arī pilna asinsaina, ieskaitot diferencētu leukocītu skaitu un trombocītu skaitu:

- pirms leflunomīda terapijas uzsākšanas;
- ik pēc divām nedēļām pirmajos sešos ārstēšanas mēnešos un
- ik pēc 8 nedēļām pēc tam (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Devas

- Reimatoīdais artrīts: leflunomīda terapiju parasti jāsāk ar piesātinošo devu 100 mg vienu reizi dienā, kuru lieto 3 dienas. Piesātinošās devas izlaišana var samazināt nevēlamo blakusparādību risku (skatīt 5.1 apakšpunktu). Ieteicamā balstdeva ir 10 līdz 20 mg leflunomīda vienu reizi dienā atkarībā no slimības smaguma (aktivitātes).

Terapeitiskais efekts parasti parādās pēc 4–6 nedēļām, un tas var pastiprināties vēl 4 līdz 6 mēnešus.

Pacientiem ar vieglu nieru mazspēju devas pielāgošana netiek ieteikta.

Pacientiem pēc 65 gadu vecuma devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Leflunomide Teva nav ieteicams lietošanai bērniem vecumā līdz 18 gadiem, jo efektivitāte un drošība juvenila reimatoīdā artrīta (JRA) gadījumā nav pierādīta (skatīt 5.1 un 5.2 apakšpunktus).

Lietošanas veids

Leflunomide Teva tabletes jānorij veselas un kopā ar pietiekamu daudzumu šķidruma. Ja leflunomīdu lieto ēdienreīzu laikā, tā uzsūkšanās apmērs nemainās.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu (īpaši, ja iepriekš bijis Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermālā nekrolīze, *erythema multiforme*) vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacienti ar aknu darbības traucējumiem.
- Pacienti ar smagu imūndeficītu, piemēram, AIDS.
- Pacienti ar būtiskiem kaulu smadzeņu darbības traucējumiem vai būtisku anēmiju, leukopēniju, neitropēniju vai trombocitopēniju, ja šiem traucējumiem ir cits cēlonis, ne reimatoīdais artrīts.
- Pacienti ar smagu infekciju (skatīt 4.4 apakšpunktu).
- Pacienti ar vidēji smagu līdz smagu nieru mazspēju, jo nav pieejama klīniskā pieredze šajā pacientu grupā.
- Pacienti ar smagu hipoproteinēmiju, piemēram, nefrotisko sindromu.
- Grūtnieces vai reproduktīvā vecuma sievietes, kuras leflunomīda terapijas laikā un pēc tās beigām, kamēr aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā saglabājas augstāka par 0,02 mg/l, nelieto drošu kontracepciju (skatīt 4.6 apakšpunktu). Pirms uzsākt ārstēšanu ar leflunomīdu, jāizslēdz grūtniecības iespējamība.
- Sievietes zīdīšanas periodā (skatīt 4.6 apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nav ieteicams vienlaikus lietot ar hepatotoksiskas vai hematotoksiskas iedarbības SMPL (piemēram, metotreksātu).

Leflunomīda aktīvajam metabolītam A771726 ir ilgs eliminācijas pusperiods — parasti 1 līdz 4 nedēļas. Var rasties smagas nevēlamās blakusparādības (piemēram, hepatotoksicitāte, hematotoksicitāte vai alerģiskās reakcijas — skatīt tālāk), arī tad, ja ārstēšana ar leflunomīdu ir pārtraukta. Tādēļ gadījumā, ja rodas šāda veida toksicitāte vai jebkādu iemeslu dēļ nepieciešama A771726 ātra izvadīšana no organisma, jāveic organisma attīrīšanas procedūra. Atkarībā no klīniskās nepieciešamības šo procedūru var atkārtot.

Informāciju par organisma attīrīšanas procedūru un citiem ieteicamajiem pasākumiem vēlamas vai neplānotas grūtniecības gadījumā skatīt 4.6 apakšpunktā.

Aknu reakcijas

Retos gadījumos leflunomīda terapijas laikā ir ziņots par smaga aknu bojājuma gadījumiem, tostarp ar letālu iznākumu. Lielākā daļa šādu gadījumu radās pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā. Bieži vienlaikus tika lietotas arī citas zāles ar hepatotoksisku iedarbību. Uzskata, ka ļoti būtiski ir stingri ievērot ieteikumus par monitoringu.

Pirms leflunomīda terapijas uzsākšanas un tikpat bieži kā pilna asins aina (ik pēc divām nedēļām) pirmajos sešos mēnešos un ik pēc 8 nedēļām pēc tam jānosaka ALAT (SGPT).

Ja ALAT (SGPT) vērtība 2–3 reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību, var apsvērt devas samazināšanu no 20 mg uz 10 mg un reizi nedēļā jāveic monitorings. Ja ALAT vērtība, kas vairāk nekā 2 reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību, saglabājas ilgstoši vai ja tā normas augšējo robežvērtību pārsniedz vairāk nekā 3 reizes, leflunomīda terapija jāpārtrauc un jāuzsāk organisma attīrīšanas procedūras. Pēc leflunomīda terapijas pārtraukšanas ieteicams turpināt aknu enzīmu vērtību monitoringu, līdz atjaunosies normāla aknu enzīmu koncentrācija.

Tā kā iespējama hepatotoksiskās iedarbības summēšanās, leflunomīda terapijas laikā ieteicams izvairīties no alkohola lietošanas.

Tā kā leflunomīda aktīvais metabolīts A771726 izteikti saistās ar olbaltumvielām un no organisma izdalās aknu metabolisma un žults sekrēcijas ceļā, pacientiem ar hipoproteinēmiju paredzama paaugstināta A771726 koncentrācija plazmā. Leflunomīde Teva ir kontrindicēta pacientiem ar smagu hipoproteinēmiju vai aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Hematoloģiskās reakcijas

Līdztekus ALAT pirms leflunomīda terapijas uzsākšanas, kā arī ik pēc 2 nedēļām pirmajos 6 mēnešos un ik pēc 8 nedēļām pēc tam, jānosaka pilna asins aina, ieskaitot diferencētu leukocītu skaitu un trombocītu skaitu.

Pacientiem, kuriem jau iepriekš ir bijusi anēmija, leukopēnija un/vai trombocitopēnija, kā arī pacientiem ar traucētu kaulu smadzeņu darbību vai kuriem ir kaula smadzeņu supresijas risks,

ir palielināts hematoloģisko traucējumu risks. Ja rodas šāda ietekme, jāapsver organisma attīrīšana (skatīt tālāk), lai pazeminātu A771726 koncentrāciju plazmā.

Smagu hematoloģisko reakciju, tostarp pancitopēnijas, gadījumā, Leflunomide Teva un jebkāda cita vienlaicīga kaulu smadzeņu darbību nomācoša terapija jāpārtrauc un jāuzsāk organisma attīrīšanas procedūra.

Kombinācijas ar cita veida ārstēšanu

Līdz šim nav veikti pētījumi par leflunomīda lietošanu kopā ar pretmalārijas līdzekļiem, kurus lieto reimatisku slimību gadījumā (piemēram, hlorokvīns un hidroksihlorokvīns), intramuskulāri vai perorāli lietojamiem zelta preparātiem, D penicilamīnu, azatiopīnu un citiem imūnsupresīvajiem līdzekļiem, tostarp audzēja nekrozes faktora alfa inhibitoriem, randomizētos pētījumos nav pietiekami pētīta (izņēmums ir metotreksāts, skatīt 4.5 apakšpunktu).. Ar kombinēto terapiju saistītais risks, jo īpaši ilgstošas ārstēšanas gadījumā, nav zināms. Tā kā šādas terapijas rezultātā iespējama toksicitātes (piemēram, hepato- vai hematotoksicitātes) summēšanās vai pat sinerģisms, kombinēšana ar citu SMPL (piemēram, metotreksātu) nav ieteicama.

Jāievēro piesardzība, ja leflunomīdu lieto kopā ar citām zālēm, kuras nav NPL un kuras metabolizē CYP2C9, piemēram, fenitoīnu, varfarīnu, fenpropoumonu un tolbutamīdu.

Pāreja uz citām zālēm

Tā kā leflunomīds organismā saglabājas ilgstoši, pāreja uz cita SMPL lietošanu (piemēram, metotreksātu) bez organisma attīrīšanas procedūras (skatīt tālāk) var palielināt papildu riska (proti, kinētiskās mijiedarbības, orgānu toksicitātes) iespējamību arī ilgu laiku pēc pārejas.

Tāpat pirms neilga laika veikta ārstēšana ar hepatotoksiskām vai hematotoksiskām zālēm (piemēram, metotreksātu) var pastiprināt blakusparādības; šī iemesla dēļ leflunomīda terapijas uzsākšana rūpīgi jāapsver, ņemot vērā ieguvumu un risku, un pirmajā laikā pēc pārejas uz citām zālēm ieteicams rūpīgāks monitorings.

Ādas reakcijas

Čūlainā stomatīta gadījumā leflunomīda lietošana jāpārtrauc.

Ļoti reti ir ziņots par gadījumiem, kad ar leflunomīdu ārstētiem pacientiem radies Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiskā epidermālā nekrolīze. Tiklīdz novēro reakcijas, kuras skar ādu un/vai gļotādu un rada aizdomas par minētajām smagajām reakcijām, Leflunomide Teva un jebkāda cita iespējami saistītā terapija jāpārtrauc un nekavējoties jāuzsāk procedūra leflunomīda izvadīšanai no organisma. Šādos gadījumos ir būtiski veikt pilnīgu organisma attīrīšanu. Atkārtota pakļaušana leflunomīda iedarbībai šādos gadījumos ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pēc leflunomīda lietošanas ir aprakstīta pustuloza psoriāze un psoriāzes saasināšanās. Ņemot vērā pacienta slimību un anamnēzi, var apsvērt nepieciešamību pārtraukt zāļu lietošanu.

Infekcijas

Zināms, ka zāles ar imūnsistēmu nomācošu iedarbību, pie kādām pieder leflunomīds, var padarīt pacientus uzņēmīgākus pret infekcijām, tostarp oportūnistiskām infekcijām. Infekcijas var būt smagākas un prasīt savlaicīgāku un intensīvāku ārstēšanu. Ja rodas smagas, nekontrolētas infekcijas, var būt nepieciešams pārtraukt leflunomīda terapiju un pielietot organisma attīrīšanas procedūru, kā aprakstīts tālāk.

Retos gadījumos ir ziņots, ka pacientiem, kuri līdztekus citiem imūnsupresantiem saņēmuši leflunomīdu, ir radusies progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (PML).

Jāievēro tuberkulozes risks. Pacientiem ar citiem tuberkulozes riska faktoriem jāapsver nepieciešamība veikt tuberkulīna testu.

Respiratorās reakcijas

Ir ziņots par intersticiālu plaušu slimību leflunomīda terapijas laikā (skatīt 4.8 apakšpunktu). Tās rašanās risks pacientiem ar intersticiālu plaušu slimību anamnēzē ir palielināts. Intersticiālā plaušu slimība ir traucējums, kurš terapijas laikā var rasties akūti un kuram ir iespējams letāls iznākums.

Pulmonārie simptomi, piemēram, klepus un dispnoja, var būt iemesls terapijas pārtraukšanai un, ja vajadzīgs, tālākiem izmeklējumiem.

Perifēra neiropātija

Pacientiem, kas saņēmuši Leflunomide Teva, ir aprakstīti perifēras neiropātijas gadījumi. Vairumam pacientu stāvoklis pēc Leflunomide Teva lietošanas pārtraukšanas uzlabojās, tomēr galīgais iznākums bija ļoti dažāds, t.i., daži pacientiem neiropātija izzuda, bet daži pacientiem simptomi saglabājās. Perifēras neiropātijas risku var palielināt vecums, kas lielāks par 60 gadiem, vienlaicīga neitrotoksisku zāļu lietošana un diabēts. Ja pacientam, kas lieto Leflunomide Teva, attīstās perifēra neiropātija, jāapsver nepieciešamība pārtraukt ārstēšanu ar Leflunomide Teva un veikt zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūru (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Asinsspiediens

Pirms leflunomīda terapijas uzsākšanas un periodiski pēc tam jāpārbauda asinsspiediens.

Bērnu radīšana (ieteikumi vīriešiem)

Pacientiem, kuri ir vīrieši, jābūt informētiem par iespējamo vīrieša mediēto toksisko ietekmi uz augli. Leflunomīda terapijas laikā arī obligāti jāizmanto drošas kontracepcijas metodes.

Specifiski dati par vīrieša mediētās toksiskās ietekmes uz augli risku nav pieejami. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu šo specifisko risku, nav veikti. Lai mazinātu jebkādu iespējamo risku, vīriešiem, kuri vēlas kļūt par tēvu, jāapsver leflunomīda lietošanas pārtraukšana un holestiramīna lietošana 8 g devā 3 reizes dienā 11 dienas vai aktivētā ogle pulvera veidā 50 g devā 4 reizes dienā 11 dienas.

Abos gadījumos pēc tam pirmoreiz nosaka A771726 koncentrāciju plazmā. Pēc tam A771726 koncentrācija plazmā jānosaka atkārtoti ar vismaz 14 dienu intervālu. Ja koncentrācija plazmā ir zemāka par 0,02 mg/l un nogaidīti vismaz 3 mēneši, toksiskās ietekmes uz augli risks ir ļoti zems.

Organisma attīrīšanas procedūra

Lieto holestiramīnu 8 g devā 3 reizes dienā. Kā alternatīvu var lietot 50 g aktivētās ogles pulvera veidā 4 reizes dienā. Organisma pilnīgai attīrīšanai nepieciešamais laiks parasti ir 11 dienas. Taču tas var mainīties atkarībā no klīniskajiem vai laboratoriskajiem rādītājiem.

Laktoze

Leflunomide Teva satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Ja vienlaikus tiek lietotas hepatotoksiskas vai hematotoksiskas zāles vai ja šādas zāles lieto pēc leflunomīda terapijas, neveicot organisma attīrīšanu, var rasties pastiprinātas blakusparādības (skatīt arī norādījumus par kombinēšanu ar cita veida ārstēšanu 4.4 apakšpunktā). Tādēļ pirmajā laikā pēc pārejas uz citu terapiju ieteicams rūpīgāks aknu enzīmu un hematoloģisko parametru monitorings.

Nelielā pētījumā (n=30), kurā leflunomīdu (10 līdz 20 mg dienā) lietoja vienlaikus ar metotreksātu (10–25 mg nedēļā), divkārtēju līdz trīskārtēju aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos novēroja 5 no 30 pacientiem. Visos gadījumos paaugstinātā koncentrācija izzuda — 2 gadījumos turpinot lietot abas zāles, bet 3 gadījumos — pārtraucot lietot leflunomīdu. Vēl 5 pacientiem novēroja vairāk nekā trīskārtēju līmeņa paaugstināšanos. Arī visos šajos gadījumos paaugstinātā koncentrācija izzuda — 2 gadījumos turpinot lietot abas zāles, bet 3 gadījumos — pārtraucot lietot leflunomīdu.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu farmakokinētiskā mijiedarbība starp leflunomīdu (10–20 mg dienā) un metotreksātu (10–25 mg nedēļā) netika pierādīta.

Ieteicams, lai pacienti, kuri saņem leflunomīdu, netiktu ārstēti ar holestiramīnu vai aktivēto ogli pulvera veidā, jo šīs zāles izraisa strauju un būtisku A771726 (leflunomīda aktīvais metabolīts; skatīt arī apakšpunktu 5) koncentrācijas plazmā pazemināšanos. Uzska, ka mehānisms ir saistīts ar A771726 enterohepatiskās reciklēšanas un/vai gastrointestinālās dialīzes pārtraukšanu.

Ja pacients jau saņem nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL) un/vai kortikosteroīdus, to lietošanu var turpināt arī pēc tam, kad uzsākta leflunomīda lietošana.

Leflunomīda un tā metabolītu metabolismā iesaistītie enzīmi nav precīzi noskaidroti. *In vivo* pētījumā par mijiedarbību ar cimetidīnu (nespecifisks citohroma P450 inhibitors) ir pierādīts būtiskas mijiedarbības iztrūkums. Individīdiem, kuri saņēma vairākas devas rifampicīna (nespecifisks citohroma P450 inducētājs), pēc vienlaicīgas leflunomīda lietošanas vienreizējas devas veidā A771726 maksimālā koncentrācija pieauga aptuveni par 40 %, savukārt AUC (zemlīknes laukums) būtiski nemainījās. Šīs ietekmes mehānisms nav noskaidrots.

Pētījumi *in vitro* liecina, ka A771726 inhibē citohroma P4502C9 (CYP2C9) aktivitāti. Klīniskajos pētījumos, vienlaikus lietojot leflunomīdu un NPL, kurus metabolizē CYP2C9, ar

drošību saistītas problēmas netika novērotas. Jāievēro piesardzība, ja leflunomīdu lieto kopā ar citām zālēm, kas nav NPL un ko metabolizē CYP2C9, piemēram, fenitoīnu, varfarīnu, fenprokoumonu un tolbutamīdu.

Pētījumā, kurā veselām brīvprātīgajām leflunomīdu lietoja vienlaikus ar trīsfasu perorālo kontraceptīvo līdzekli, kas saturēja 30 µg, kontraceptīvā līdzekļa kontraceptīvās aktivitātes samazināšanos nenovēroja, un A771726 farmakokinētiskie rādītāji iekļāvās prognozētajās robežās.

Vakcinācija

Klīniskie dati leflunomīda terapijas laikā veiktas vakcinācijas efektivitāti un drošību nav pieejami. Tomēr vakcinācija ar dzīvām, novājinātām vakcīnām nav ieteicama. Ja pēc tam, kad pārtraukta Leflunomide Teva lietošana, tiek plānota vakcinācija ar dzīvu, novājinātu vakcīnu, jāņem vērā leflunomīda ilgais eliminācijas pusperiods.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Ir aizdomas, ka leflunomīda aktīvais metabolīts A771726, ja to lieto grūtniecības laikā, var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus. Leflunomide Teva grūtniecības laikā ir kontrindicēts (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un līdz 2 gadus (skatīt "nogaidīšanas laiks" tālāk) vai līdz 11 dienas (skatīt "organisma attīrīšanas periods") pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Paciente jāinformē, ka gadījumā, ja kavējas menstruācija vai ja ir jebkāds pamats aizdomām par grūtniecību, viņām nekavējoties jāinformē ārsts, lai veiktu grūtniecības testu, un pozitīva rezultāta gadījumā ārstam ar pacientu jāpārrunā ar grūtniecību saistītais risks. Pastāv iespēja samazināt leflunomīda radīto risku auglim, ja menstruāciju kavēšanās gadījumā uzreiz strauji pazemina aktīvā metabolīta koncentrāciju asinīs, uzsākot tālāk aprakstīto zāļu izvadīšanas procedūru.

Nelielā retrospektīvā pētījumā par sievietēm (n=64), kurām neplānoti iestājās grūtniecība leflunomīda terapijas laikā, to turpinot ne ilgāk par trim nedēļām pēc apaugļošanās un pēc tam veicot zāļu izvadīšanas procedūru, netika novērotas būtiskas atšķirības (p=0,13) attiecībā uz būtisku struktūrālu defektu kopējo biežumu (5,4 %) salīdzinājumā ar kādu salīdzinājumam izmantotajām grupām (4,2 % pēc slimības pielāgotajā grupā [n=108] un 4,2 % veselu grūtnieču grupā [n=78]).

Sievietēm, kuras saņem ārstēšanu ar leflunomīdu un plāno grūtniecību, ieteicams veikt vienu no tālāk aprakstītajām procedūrām, lai nodrošinātu, ka auglis netiek pakļauts toksiskas A771726 koncentrācijas iedarbībai (mērķa koncentrācija ir zem 0,02 mg/l).

Nogaidīšanas laiks

Paredzams, ka A771726 koncentrācija plazmā ilgāku laiku būs virs 0,02 mg/l. Koncentrācijas pazemināšanās zem 0,02 mg/l paredzama aptuveni 2 gadus pēc leflunomīda terapijas pārtraukšanas.

Pēc nogaidīšanas 2 gadu garumā pirmoreiz nosaka A771726 koncentrāciju plazmā. Pēc tam A771726 koncentrācija plazmā jānosaka atkārtoti ar vismaz 14 dienu intervālu. Ja koncentrācija plazmā ir zem 0,02 mg/l, teratogenitātes risks nav paredzams.

Lai saņemtu sīkāku informāciju par paraugu analīzēm, lūdzu, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku vai tā vietējo pārstāvi (skatīt 7 apakšpunktu).

Organisma attīrīšanas procedūra

Pēc leflunomīda terapijas pārtraukšanas:

- holestiramīns 8 g devā 3 reizes dienā 11 dienu garumā;
- kā alternatīvu var lietot 50 g aktivētās ogles pulvera veidā 4 reizes dienā 11 dienu garumā.

Tomēr pēc jebkuras organisma attīrīšanas procedūras nepieciešams pārlecīnāties, veicot 2 atsevišķas pārbaudes ar vismaz 14 dienu intervālu, un no brīža, kad sasniegta par 0,02 mg/l zemāka koncentrācija plazmā, līdz apaugļošanās dienai jāievēro pusotru mēnesi ilgs nogaidīšanas periods.

Reproduktīvā vecuma sievietes jāinformē, ka pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāievēro 2 gadus ilgs nogaidīšanas periods, pirms pieļaujama grūtniecības iestāšanās. Ja, izmantojot drošas kontracepcijas metodes, nogaidīšanas periodu līdz aptuveni 2 gadu garumā uzskata par nepraktisku, var ieteikt profilaktisku organisma attīrīšanas procedūras uzsākšanu.

Gan holestiramīns, gan aktivētā ogle pulvera veidā var ietekmēt estrogēnu un progestogēnu uzsūkšanos, tādēļ organisma attīrīšanas procedūras laikā, lietojot holestiramīnu vai aktivēto ogli pulvera veidā, perorālie kontraceptīvie līdzekļi var negarantēt drošu kontracepciju. Ieteicams izmantot alternatīvas kontracepcijas metodes.

Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka leflunomīds vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Šī iemesla dēļ sievietes zīdīšanas periodā nedrīkst lietot leflunomīdu.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ja rodas blakusparādības, piemēram, reibonis, var būt traucēta pacienta spēja pienācīgi koncentrēties un reaģēt. Tādos gadījumos pacientiem jāatturas no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības īpašību apkopojums

Visbiežāk saistībā ar leflunomīdu ziņots par šādām blakusparādībām: nedaudz paaugstināts asinsspiediens, leukopēnija, parestēzija, galvassāpes, reibonis, caureja, slikta dūša, vemšana, mutes gļotādas bojājumi (piemēram, aftozs stomatīts, čūlu veidošanās mutes dobumā), vēdersāpes, pastiprināta matu izkrišana, ekzēma, izsitumi (tostarp makulo-papulozi izsitumi), nieze, sausa āda, tenosinovīts, paaugstināts KFK līmenis, anoreksija, ķermeņa masas samazināšanās (parasti nenožīmīga), astēnija, vieglas alerģiskas reakcijas un paaugstinātas

aknu parametru vērtības (transamināžu (īpaši ALAT) līmenis, retāk — paaugstināts gamma GT, sārmainās fosfatāzes, bilirubīna līmenis)).

Paredzamā biežuma klasifikācija:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas

Reti: smagas infekcijas, tostarp sepse, kas var būt ar letālu iznākumu.

Tāpat kā citi imūnsupresanti, leflunomīds var palielināt uzņēmību pret infekcijām, tostarp oportūnistiskām infekcijām (skatīt arī 4.4 apakšpunktu). Tādējādi var pieaugt kopējais infekciju (jo īpaši rinīta, bronhīta un pneimonijas) biežums.

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Lietojot dažus imūnsupresantus, palielinās ļaundabīgu audzēju, īpaši limfoproliferatīvo traucējumu, risks.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži: leukopēnija (leikocītu skaits $> 2\text{ G/l}$).

Retāk: anēmija, viegla trombocitopēnija (trombocītu skaits $< 100\text{ G/l}$).

Reti: pancitopēnija (iespējams, saistībā ar antiproliferatīvo mehānismu), leukopēnija (leikocītu skaits $< 2\text{ G/l}$), eozinofīlija.

Ļoti reti: agranulocitoze.

Nesena, vienlaicīga vai sekojoša potenciāli mielotoksisku līdzekļu lietošana var būt saistīta ar palielinātu hematoloģiskās ietekmes risku.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: vieglas alerģiskās reakcijas.

Ļoti reti: smagas anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, vaskulīts, ieskaitot ādu nekrotizējošu vaskulītu.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži: paaugstināts KFK līmenis.

Retāk: hipokaliēmija, hiperlipidēmija, hipofosfatēmija.

Reti: paaugstināts ZBH līmenis.

Nav zināmi: hipourikēmija.

Psihiskie traucējumi

Retāk: trauksmainība.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: parestēzija, galvassāpes, reibonis, perifēra neiropātija.

Sirds funkcijas traucējumi

Bieži: nedaudz paaugstināts asinsspiediens.

Reti: izteikti paaugstināts asinsspiediens.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Reti: intersticiālā plaušu slimība (tostarp intersticiāls pneimonīts), kam var būt letāls iznākums.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: caureja, slikta dūša, vemšana, mutes gļotādas bojājumi (piemēram, aftozs stomatīts, čūlu veidošanās mutes dobumā), vēdersāpes.

Retāk: garšas traucējumi.

Ļoti reti: pankreatīts.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Bieži: paaugstinātas aknu parametru vērtības (transamināžu [īpaši ALAT] līmenis, retāk — gamma GT, sārmainās fosfatāzes, bilirubīna līmenis).

Reti: hepatīts, dzelte/holestāze.

Ļoti reti: smags aknu bojājums, piemēram, aknu mazspēja un akūta aknu nekroze ar iespējami letālu iznākumu.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: pastiprināta matu izkrišana, ekzēma, izsitumi (tostarp makulopapulozi izsitumi), nieze, sausa āda.

Retāk: nātrene.

Ļoti reti: toksiskā epidermālā nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, *erythema multiforme*.

Nav zināms: ādas sarkanā vilkēde, pustuloza psoriāze vai psoriāzes saasināšanās.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: tenosinovīts.

Retāk: cīpslu plīsums.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Nav zināmi: nieru mazspēja.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Nav zināmi: kritiski (atgriezeniski) samazināta spermatozoīdu koncentrācija, kopējais spermatozoīdu skaits un strauji progresējoša kustīguma samazināšanās.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: anoreksija, ķermeņa masas samazināšanās (parasti nenozīmīga), astēnija.

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Ir bijuši ziņojumi par hronisku pārdozēšanu pacientiem, kuri lietojuši leflunomīdu tadās dienas devās, kas līdz piecas reizes pārsniegušas ieteicamo dienas devu, kā arī ziņojumi par akūtu pārdozēšanu pieaugušajiem un bērniem. Vairumā ziņojumu par pārdozēšanas gadījumiem nevēlamas reakcijas nebija minētas. Ar leflunomīda drošības profilu saistītās nevēlamās reakcijas bija šādas: vēdersāpes, slikta dūša, caureja, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, anēmija, leukopēnija, nieze un izsitumi.

Ārstēšana

Pārdozēšanas vai toksicitātes gadījumā ieteicams lietot holestīramīnu vai ogli, lai paātrinātu izvadīšanu. Veseliem brīvprātīgajiem holestīramīns, lietots perorāli 8 g devā trīs reizes dienā 24 stundu garumā, A771726 koncentrāciju plazmā 24 stundu laikā pazemināja aptuveni par 40 %, bet 48 stundu laikā — par 49 % līdz 65 %.

Ir pierādīts, ka aktivētās ogles lietošana (no pulvera pagatavotas suspensijas veidā) perorāli vai caur nazogastrālo zondi (50 g ik pēc 6 stundām 24 stundu garumā) aktīvā metabolīta A771726 koncentrāciju plazmā 24 stundu laikā pazemina par 37 %, bet 48 stundu laikā — par 48 %.

Atkarībā no klīniskās nepieciešamības šīs organisma attīrīšanas procedūras var atkārtot.

Pētījumi par hemodialīzi un HAPD (hroniska ambulatora peritoneālā dialīze) liecina, ka A771726, kurš ir leflunomīda galvenais metabolīts, nav dializējams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvi imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AA13.

Farmakoloģija cilvēkiem

Leflunomīds ir slimību modificējošs pretreimatisma līdzeklis, kam piemīt antiproliferatīvas īpašības.

Farmakoloģija dzīvniekiem

Leflunomīds ir efektīvs dzīvnieku artrīta un citu autoimūno slimību, kā arī transplantācijas modeļos, galvenokārt, ja to lieto sensibilizācijas fāzē. Tam ir imūnmodulējošas/imūnsistēmu

nomācošas īpašības, tas darbojas kā antiproliferatīvs līdzeklis un tam piemīt pretiekaisuma īpašības. Vislabākā aizsargājošā iedarbība dzīvnieku autoimūno slimību modeļos leflunomīdam konstatējama, ja tas lietots agrīnā slimības progresēšanas fāzē.

In vivo tas strauji un gandrīz pilnībā metabolizējas līdz A771726, kurš ir aktīvs *in vitro* un kuru uzskata par terapeitisko iedarbību noteicošo savienojumu.

Darbības mehānisms

Leflunomīda aktīvais metabolīts A771726 inhibē cilvēka organisma enzīmu dihidroorotāta dehidrogenāzi (DHODH), un tam piemīt antiproliferatīva aktivitāte.

Klīniskā efektivitāte un drošība

Reimatoīdais artrīts

Leflunomīda efektivitāte reimatoīdā artrīta ārstēšanā ir pierādīta 4 kontrolētos pētījumos (I un II fāzes pētījumā un 3 III fāzes pētījumos). II fāzes pētījumā YU203 402 indivīdus ar aktīvu reimatoīdo artrītu nejaušināja, lai viņi saņemtu placebo (n=102) vai leflunomīdu devā 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) vai 25 mg dienā (n=104). Ārstēšanas ilgums bija 6 mēneši.

Visi ar leflunomīdu ārstētie pacienti III fāzes pētījumos 3 dienas lietoja 100 mg sākumdevu.

Pētījumā MN301 358 indivīdi ar aktīvu reimatoīdo artrītu tika nejaušināti, lai saņemtu leflunomīdu devā 20 mg dienā (n=133), sulfasalazīnu devā 2 g dienā (n=133) vai placebo (n=92). Ārstēšanas ilgums bija 6 mēneši.

Pētījums MN303 bija 6 mēnešu ilgus MN301 izvēles pagarinājums bez placebo grupas, un rezultātā bija iespējams salīdzināt leflunomīda un sulfasalazīna lietošanu 12 mēnešu garumā.

Pētījumā MN302 999 indivīdi ar aktīvu reimatoīdo artrītu tika nejaušināti, lai saņemtu leflunomīdu devā 20 mg dienā (n=501) vai metotreksātu devā 7,5 mg nedēļā, pēc tam devu palielinot līdz 15 mg nedēļā (n=498). Pēc izvēles papildus tika lietoti folāti, bet tos saņēma tikai 10 % pacientu. Ārstēšanas ilgums bija 12 mēneši.

Pētījumā US301 482 indivīdi ar aktīvu reimatoīdo artrītu tika nejaušināti, lai saņemtu leflunomīdu devā 20 mg dienā (n=182), metotreksātu devā 7,5 mg nedēļā, pēc tam devu palielinot līdz 15 mg nedēļā (n=182), vai placebo (n=118). Visi pacienti saņēma folātu 1 mg devā divas reizes dienā. Ārstēšanas ilgums bija 12 mēneši.

Visos 3 placebo kontrolētajos pētījumos leflunomīds, lietots vismaz 10 mg lielā dienas devā (10 līdz 25 mg pētījumā YU203, 20 mg pētījumos MN301 un US301), bija statistiski nozīmīgi pārrāks par placebo, mazinot reimatoīdā artrīta pazīmes un simptomus. Atbildes reakcijas biežums pēc ACR (*American College of Rheumatology*) kritērijiem pētījumā bija YU203 27,7 %, lietojot placebo, 31,9 %, lietojot devu 5 mg, 50,5 %, lietojot devu 10 mg, un 54,5 %, lietojot devu 25 mg dienā. III fāzes pētījumos atbildes reakcijas biežums pēc ACR kritērijiem leflunomīdam devā 20 mg dienā pret placebo bija 54,6 % pret 28,6 % (pētījums MN301) un 49,4 % pret 26,3 % (pētījums US301). Pēc aktīvas ārstēšanas 12 mēnešu garumā atbildes reakcijas biežums pēc ACR kritērijiem starp pacientiem, kuri ārstēti ar leflunomīdu, bija 52,3 % (pētījumi MN301/303), 50,5 % (pētījums MN302) un 49,4 % (pētījums US301);

salīdzinājumam, starp pacientiem, kuri ārstēti ar sulfasalazīnu, tas bija 53,8 % (pētījumi MN301/303), bet starp pacientiem, kuri ārstēti ar metotreksātu — 64,8 % (pētījums MN302) un 43,9 % (pētījums US301). Pētījumā MN302 leflunomīds bija ievērojami mazāk efektīvs par metotreksātu. Tomēr pētījumā US301, vērtējot primāros efektivitātes parametrus, būtiskas atšķirības starp leflunomīdu un metotreksātu nenovēroja. Atšķirības starp leflunomīdu un sulfasalazīnu netika novērotas (pētījums MN301). Leflunomīda terapijas efektivitāte parādījās pēc 1 mēneša, stabilizējās pēc 3 līdz 6 mēnešiem un saglabājās visā ārstēšanas kursa laikā.

Nejaušinātā, dubultmaskētā paralēlo grupu vismaz līdzvērtīgas efektivitātes pētījumā tika salīdzināta divu dažādu leflunomīda dienas balstdevu, proti, 10 mg un 20 mg, efektivitāte. No rezultātiem var secināt, ka 20 mg deva labākus rezultātus no efektivitātes viedokļa, taču drošības rezultāti liecina par labu balstdevai 10 mg dienā.

Pediatriskā populācija

Leflunomīds tika pētīts vienā vairākcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 94 pacienti (47 katrā grupā) ar poliartikulāru juvenīlo reimatoīdo artrītu. Pacienti bija 3–17 gadus veci indivīdi ar aktīvu poliartikulāru JRA neatkarīgi no slimības sākuma veida, kuri iepriekš nebija lietojuši ne metotreksātu, ne leflunomīdu. Šajā pētījumā leflunomīda sākumdeva un balstdeva tika noteikta atbilstoši trim ķermeņa masas kategorijām: <20 kg, 20–40 kg un >40 kg. Pēc 16 nedēļas ilgas ārstēšanas atbildes reakcijas biežuma atšķirība saskaņā ar JRA *Definition of Improvement* (DOI) kritērijiem statistiski nozīmīgi liecināja par labu metotreksātam: $\geq 30\%$ ($p = 0,02$). Pacientiem, kuriem novēroja atbildes reakciju, tā saglabājās 48 nedēļu laikā (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Nevēlamo gadījumu biežuma profils, lietojot leflunomīdu un metotreksātu, šķiet līdzīgs, taču deva, kas lietota indivīdiem ar mazāku ķermeņa masu, deva relatīvi zemu iedarbības līmeni (skatīt apakšpunktu 5.2). Šie dati neļauj sniegt efektīvus un drošus ieteikumus par devām.

Pētījumi pēcreģistrācijas periodā

Randomizētā pētījumā tika vērtēts klīniskās efektivitātes atbildes reakcijas koeficients SMAM agrāk nesaņēmušiem pacientiem ($n = 121$) ar agrīnu RA, kas divās paralēlās grupās trīs dienas ilgā dubultmaskētā sākumperiodā saņēma pa 20 mg vai 100 mg leflunomīda dienā. Šim sākumperiodam sekoja trīs mēnešus ilgs atklāts uzturošas terapijas periods, kurā abas grupas saņēma pa 20 mg leflunomīda dienā. Pētītajā populācijā izmantojot shēmu, kas paredz piesātinošas devas lietošanu, lielāks kopējais ieguvums netika novērots. Abās grupās iegūtie drošības dati atbilda zināmajām leflunomīda drošības īpašībām, tomēr pacientiem, kas saņēma 100 mg lielu leflunomīda piesātinošo devu, bija lielāka ar kuģa-zarnu traktu saistītu blakusparādību sastopamība, kā arī aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās tendence.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pirmā loka metabolismā (t.s. atvērtā gredzena tipa) zarnu sienīnās un aknās leflunomīds tiek strauji pārvērsts aktīvā metabolītā A771726. Pētījumā, kurā trim veseliem brīvprātīgajiem lietoja radioloģiski iezīmētu ^{14}C -leflunomīdu, neizmainīts leflunomīds plazmā, urīnā un fecēs netika konstatēts. Citos pētījumos retos gadījumos plazmā ir konstatēts neizmainīts leflunomīds, taču tā koncentrācija plazmā bija ng/ml līmenī. Vienīgais radioloģiski iezīmētais

metabolīts plazmā bija A771726. Šis metabolīts nosaka praktiski visu leflunomīdam piemītošo aktivitāti *in vivo*.

Uzsūkšanās

¹⁴C pētījumā iegūtie dati par izdalīšanos liecināja, ka uzsūcas vismaz aptuveni 82 līdz 95 % devas. Laiks, kādā tiek sasniegta maksimālā A771726 koncentrācija plazmā, ir ļoti atšķirīgs; maksimālā koncentrācija plazmā var tikt sasniegta 1 līdz 24 stundu laikā pēc vienreizējas devas lietošanas. Leflunomīdu var lietot kopā ar uzturu, jo uzsūkšanās apjoms paēdušam cilvēkam un cilvēkam, kurš to lietojis tukšā dūšā, ir līdzīgs. Ļoti ilgā A771726 eliminācijas pusperioda (aptuveni 2 nedēļas) dēļ klīniskajos pētījumos, lai ātrāk tiktu sasniegta A771726 līdzsvara koncentrācija, 3 dienas tika lietota 100 mg piesātinošā deva. Tiek lēsts, ka, nelietojot piesātinošo devu, līdzsvara koncentrācijas panākšanai varētu būt nepieciešami gandrīz divi zāļu lietošanas mēneši. Vairāku devu pētījumos pacientiem ar reimatoīdo artrītu A771726 farmakokinētiskie parametri 5 līdz 25 mg devu amplitūdā bija lineāri. Šajos pētījumos klīniskā iedarbība bija cieši saistīta ar A771726 koncentrāciju plazmā un leflunomīda dienas devu. Lietojot devu 20 mg dienā, A771726 vidējā koncentrācija plazmā līdzsvara fāzē ir aptuveni 35 µg/ml. Līdzsvara fāzē salīdzinājumā ar vienreizēju devu koncentrācija plazmā ir aptuveni 33–35 reizes augstāka.

Izkliede

Cilvēka plazmā A771726 izteikti saistās ar olbaltumvielām (albumīniem). A771726 nesaistītā frakcija ir aptuveni 0,62 %. Terapeitiskās koncentrācijas robežās A771726 saistīšanās ir lineāra. Nedaudz samazināta A771726 saistīšanās un mainīgāks tā daudzums plazmā novērots pacientiem ar reimatoīdo artrītu vai hronisku nieru mazspēju. Varētu domāt, ka A771726 izteiktā saistīšanās ar olbaltumvielām varētu izspiest citas zāles, kuras izteikti saistās ar olbaltumvielām. Tomēr *in vitro* pētījumā par saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām mijiedarbībā ar varfarīnu, kura koncentrācija bija klīniski nozīmīga, mijiedarbība netika konstatēta. Līdzīgi pētījumi liecināja, ka ibuprofēns un diklofenaks neizspieda A771726, savukārt tolbutamīda klātbūtnē A771726 nesaistītā frakcija pieauga 2–3 reizes. A771726 izspieda ibuprofēnu, diklofenaku un tolbutamīdu, taču šo zāļu nesaistītā frakcija palielinās tikai par 10 līdz 50 %. Nav liecību par to, ka šī ietekme būtu klīniski nozīmīga. Atbilstoši izteiktajai spējai saistīties ar proteīniem A771726 ir mazs šķīstamais izkļiedes tilpums (aptuveni 11 litri). Primāra saistīšanās ar eritrocītiem nav vērojama.

Biotransformācija

Leflunomīds tiek metabolizēts līdz vienam primārajam metabolītam (A771726) un daudziem nenožīmīgiem metabolītiem, tostarp TFMA (4-trifluormetilānilīns). Leflunomīda metabolo biotransformāciju uz A771726 un sekojošo A771726 metabolismu nekontrolē viens un tas pats enzīms, un šis savienojums ir konstatēts mikrosomālajās un citosola šūnu frakcijās. Mijiedarbības pētījumi ar cimetidīnu (nespecifisks citohroma P450 inhibitors) un rifampicīnu (nespecifisks citohroma P450 inducētājs) liecina, ka *in vivo* CYP enzīmi leflunomīda metabolismā ir iesaistīti tikai nelielā apmērā.

Eliminācija

A771726 eliminācija ir lēna, un tai raksturīgs šķīstamais klīrenss aptuveni 31 ml/h. Eliminācijas pusperiods pacientiem ir aptuveni 2 nedēļas. Pēc radioloģiski iezīmētas

leflunomīda devas lietošanas radioaktivitāte vienādā apmērā tika izvadīta gan ar fecēm (iespējams, žults eliminācijas ceļā), gan urīnu. A771726 joprojām bija nosakāms urīnā un fecēs 36 dienas pēc vienreizējas lietošanas. Nozīmīgākie metabolīti urīnā bija no leflunomīda atvasinātie glikuronīda produkti (galvenokārt paraugos, kuri ņemti 0 līdz 24 stundu laikā) un A771726 oksanilīnskābes atvasinājums. Galvenā komponente fecēs bija A771726.

Ir pierādīts, ka suspensijas formā pagatavots aktivētās ogles pulveris vai holestiramīns, lietoti perorāli, cilvēka organismā strauji un būtiski paātrina A771726 izvadīšanu un pazemina tā koncentrāciju plazmā (skatīt 4.9 apakšpunktu). Uzska, ka tas tiek panākts gastrointestinālās dialīzes mehānisma un/vai enterohepatiskās reciklēšanas pārtraukšanas ceļā.

Nieru darbības traucējumi

Leflunomīds vienreizējas perorālas 100 mg devas veidā tika lietots 3 pacientiem, kuriem veica hemodialīzi, un 3 pacientiem, kuriem veica pastāvīgu peritoneālo dialīzi (HAPD). Individīdiem, kuriem veica HAPD, A771726 farmakokinētika bija līdzīga kā veselīem brīvprātīgajiem. Pacientiem, kuriem veica hemodialīzi, novēroja straujāku A771726 izvadīšanu, kuras iemesls nebija zāļu ekstrakcija dializātā.

Aknu darbības traucējumi

Dati par tādu pacientu ārstēšanu, kuriem ir aknu darbības traucējumi, nav pieejami. Aktīvais metabolīts A771726 izteikti saistās ar olbaltumvielām un no organisma tiek izvadīts aknu metabolisma un žults sekrēcijas ceļā. Aknu disfunkcija var ietekmēt šos procesus.

Pediatriskā populācija

A771726 farmakokinētika pēc perorālas lietošanas pētīta 73 pediatriskajiem pacientiem ar poliartikulāru juvenīlo reimatoīdo artrītu (JRA), kuru vecums bija no 3 līdz 17 gadiem. Šo pētījumu populācijas farmakokinētikas analīžu rezultāti ir pierādījuši, ka pediatriskajiem pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 40 kg ir pazemināts A771726 sistēmiskās iedarbības līmenis (ko nosaka pēc C_{ss}) salīdzinājumā ar pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Gados vecāki pacienti

Dati par farmakokinētiku gados vecākiem indivīdiem (>65 gadi) ir ierobežoti, taču tie saskan ar datiem par farmakokinētiku gados jaunākiem pieaugušajiem.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Perorāli un intraperitoneāli lietots leflunomīds ir pētīts akūtās toksicitātes pētījumos ar pelēm un žurkām. Atkārtoti perorāli lietojot leflunomīdu pelēm līdz 3 mēnešu garumā, žurkām un suņiem līdz 6 mēnešu garumā un pērtiķiem līdz 1 mēneša garumā, tika atklāts, ka galvenie toksicitātes mērķa orgāni ir kaulu smadzenes, asinis, kuņģa-zarnu trakts, āda, liesa, aizkrūts dziedzeris un limfmezgli. Nozīmīgākās parādības bija anēmija, leukopēnija, samazināts trombocītu skaits un panmielopātija, un tie atspoguļo savienojuma pamata darbības mehānismu (DNS sintēzes inhibīciju). Žurkām un suņiem tika konstatēti Heinca ķermenīši un/vai Hovela-Džolija ķermenīši. Citas parādības, kas konstatētas sirdī, aknās, radzenē un elpceļos, varētu būt skaidrojamas kā infekcijas imūnsistēmas nomākuma dēļ. Toksicitāte dzīvniekiem tika konstatēta, lietojot devas, kuras bija ekvivalentas terapeitiskajām devām cilvēkiem.

Leflunomīds nebija mutagēns. Tomēr otršķirīgais metabolīts TFMA (4-trifluormetilānilīns) izraisīja klastogenitāti un punktveida mutācijas *in vitro*, taču informācija par tā spēju izraisīt šādas parādības *in vivo* bija nepietiekama.

Kancerogenitātes pētījumā ar žurkām leflunomīdam netika konstatēts kancerogenitātes potenciāls. Kancerogenitātes pētījumā ar pelēm lielākās devas grupā dzīvnieku tēviņiem novēroja palielinātu ļaundabīgas limfomas biežumu; domājams, ka cēlonis bija leflunomīda imūnsistēmu nomācošā darbība. Peļu mātītēm konstatēja no devas lieluma atkarīgu bronhu un alveolu adenomu un karcinomu biežuma pieaugumu. Šo, pelēm konstatēto, atražu nozīmīgums attiecībā pret leflunomīda klīnisko lietošanu ir neskaidrs.

Dzīvnieku modeļos leflunomīds nebija antigēns.

Lietots cilvēkiem paredzēto terapeitisko devu robežās žurkām un trušiem, leflunomīds bija embriotoksisks un teratogēns, un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos tam tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem. Fertilitāte nemazinājās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts

Povidons

A tipa krospovidons

Preželatinēta ciete (kukurūzas)

Talks

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Bezūdens laktoze

Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Titāna dioksīds (E171)

Polidekstroze (E1200)

Hipromeloze (E464)

Trietilcitrāts (E1505)

Makrogols 8000

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

ABPE iepakojumi: 2 gadi.

Blisteri: 2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

ABPE iepakojumi: Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Blisteri: Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

ABPE tablešu iepakojums ar skrūvējamu polipropilēna vāciņu. Iepakojumu lielums: 30 un 100 apvalkotās tabletes.

OPA/Alu/PVH–alumīnija blisteri. Iepakojumu lielums: 28, 30 un 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/11/675/001-005

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 10.marts 2011.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Leflunomide Teva 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg leflunomīda (*leflunomide*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību::

Katra tablete satur 194,5 mg laktozes monohidrāta un 6,25 mg bezūdens laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā .

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Trijstūra formas apvalkotās tabletes tumšā smilškrāsā ar iespaidumu “20” vienā pusē un “L” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Leflunomīds kā "slimību modificējošs pretreimatisma līdzeklis" (SMPL) indicēts ar aktīvu reimatoīdo artrītu slimojošu pieaugušo ārstēšanai.

Vienlaicīga vai pirms neilga laika veikta ārstēšana ar hepatotoksiskiem vai hematotoksiskiem SMPL (piemēram, metotreksātu) var palielināt smagu nevēlamo blakusparādību risku; šī iemesla dēļ leflunomīda terapijas uzsākšana rūpīgi jāizvērtē, ņemot vērā šādus ieguvuma un riska aspektus.

Turklāt smagu nevēlamo blakusparādību risku var palielināt arī pāreja no leflunomīda uz cita SMPL terapiju bez organisma attīrīšanas procedūras (skatīt 4.4 apakšpunktu); šādas blakusparādības var rasties arī ilgu laiku pēc terapijas maiņas.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga speciālistiem, kuriem ir pieredze reimatoīdā artrīta ārstēšanā.

Vienlaicīgi un ar vienādu biežumu jānosaka alanīna aminotransferāzes (AlAT) daudzums vai glutamopiruvāttransferāzes līmenis serumā (SGPT), kā arī pilna asinsaina, ieskaitot diferencētu leukocītu skaitu un trombocītu skaitu:

- pirms leflunomīda terapijas uzsākšanas;
- ik pēc divām nedēļām pirmajos sešos ārstēšanas mēnešos un
- ik pēc 8 nedēļām pēc tam (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Devas

- Reimatoīdais artrīts: leflunomīda terapiju parasti jāsāk ar piesātinošo devu 100 mg vienu reizi dienā, kuru lieto 3 dienas. Piesātinošās devas izlaišana var samazināt nevēlamo blakusparādību risku (skatīt 5.1 apakšpunktu). Ieteicamā balstdeva ir 10 līdz 20 mg leflunomīda vienu reizi dienā atkarībā no slimības smaguma (aktivitātes).

Terapeitiskais efekts parasti parādās pēc 4–6 nedēļām, un tas var pastiprināties vēl 4 līdz 6 mēnešus.

Pacientiem ar vieglu nieru mazspēju devas pielāgošana netiek ieteikta.

Pacientiem pēc 65 gadu vecuma devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Leflunomide Teva nav ieteicams lietošanai bērniem vecumā līdz 18 gadiem, jo efektivitāte un drošība juvenila reimatoīdā artrīta (JRA) gadījumā nav pierādīta (skatīt 5.1 un 5.2 apakšpunktus).

Lietošanas veids

Leflunomide Teva tabletes jānorij veselas un kopā ar pietiekamu daudzumu šķidruma. Ja leflunomīdu lieto ēdienreīzu laikā, tā uzsūkšanās apmērs nemainās.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu (īpaši, ja iepriekš bijis Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermālā nekrolīze, *erythema multiforme*) vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacienti ar aknu darbības traucējumiem.
- Pacienti ar smagu imūndeficītu, piemēram, AIDS.
- Pacienti ar būtiskiem kaulu smadzeņu darbības traucējumiem vai būtisku anēmiju, leikopēniju, neitropēniju vai trombocitopēniju, ja šiem traucējumiem ir cits cēlonis, ne reimatoīdais artrīts.
- Pacienti ar smagu infekciju (skatīt 4.4 apakšpunktu).
- Pacienti ar vidēji smagu līdz smagu nieru mazspēju, jo nav pieejama klīniskā pieredze šajā pacientu grupā.
- Pacienti ar smagu hipoproteinēmiju, piemēram, nefrotisko sindromu.
- Grūtnieces vai reproduktīvā vecuma sievietes, kuras leflunomīda terapijas laikā un pēc tās beigām, kamēr aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā saglabājas augstāka par 0,02 mg/l, nelieto drošu kontracepciju (skatīt 4.6 apakšpunktu). Pirms uzsākt ārstēšanu ar leflunomīdu, jāizslēdz grūtniecības iespējamība.

- Sievietes zīdīšanas periodā (skatīt 4.6 apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nav ieteicams vienlaikus lietot ar hepatotoksiskas vai hematotoksiskas iedarbības SMPL (piemēram, metotreksātu).

Leflunomīda aktīvajam metabolītam A771726 ir ilgs eliminācijas pusperiods — parasti 1 līdz 4 nedēļas. Var rasties smagas nevēlamās blakusparādības (piemēram, hepatotoksicitāte, hematotoksicitāte vai alerģiskās reakcijas — skatīt tālāk), arī tad, ja ārstēšana ar leflunomīdu ir pārtraukta. Tādēļ gadījumā, ja rodas šāda veida toksicitāte vai jebkādu iemeslu dēļ nepieciešama A771726 ātra izvadīšana no organisma, jāveic organisma attīrīšanas procedūra. Atkarībā no klīniskās nepieciešamības šo procedūru var atkārtot.

Informāciju par organisma attīrīšanas procedūru un citiem ieteicamajiem pasākumiem vēlamas vai neplānotas grūtniecības gadījumā skatīt 4.6 apakšpunktā .

Aknu reakcijas

Retos gadījumos leflunomīda terapijas laikā ir ziņots par smaga aknu bojājuma gadījumiem, tostarp ar letālu iznākumu. Lielākā daļa šādu gadījumu radās pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā. Bieži vienlaikus tika lietotas arī citas zāles ar hepatotoksisku iedarbību. Uzskata, ka ļoti būtiski ir stingri ievērot ieteikumus par monitoringu.

Pirms leflunomīda terapijas uzsākšanas un tikpat bieži kā pilna asins aina (ik pēc divām nedēļām) pirmajos sešos mēnešos un ik pēc 8 nedēļām pēc tam jānosaka ALAT (SGPT).

Ja ALAT (SGPT) vērtība 2–3 reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību, var apsvērt devas samazināšanu no 20 mg uz 10 mg un reizi nedēļā jāveic monitorings. Ja ALAT vērtība, kas vairāk nekā 2 reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību, saglabājas ilgstoši vai ja tā normas augšējo robežvērtību pārsniedz vairāk nekā 3 reizes, leflunomīda terapija jāpārtrauc un jāuzsāk organisma attīrīšanas procedūras. Pēc leflunomīda terapijas pārtraukšanas ieteicams turpināt aknu enzīmu vērtību monitoringu, līdz atjaunosies normāla aknu enzīmu koncentrācija.

Tā kā iespējama hepatotoksiskās iedarbības summēšanās, leflunomīda terapijas laikā ieteicams izvairīties no alkohola lietošanas.

Tā kā leflunomīda aktīvais metabolīts A771726 izteikti saistās ar olbaltumvielām un no organisma izdalās aknu metabolisma un žults sekrēcijas ceļā, pacientiem ar hipoproteīnēmiju paredzama paaugstināta A771726 koncentrācija plazmā. Leflunomide Teva ir kontrindicēts pacientiem ar smagu hipoproteīnēmiju vai aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Hematoloģiskās reakcijas

Līdztekus ALAT pirms leflunomīda terapijas uzsākšanas, kā arī ik pēc 2 nedēļām pirmajos 6 mēnešos un ik pēc 8 nedēļām pēc tam, jānosaka pilna asins aina, ieskaitot diferencētu leukocītu skaitu un trombocītu skaitu.

Pacientiem, kuriem jau iepriekš ir bijusi anēmija, leikopēnija un/vai trombocitopēnija, kā arī pacientiem ar traucētu kaulu smadzeņu darbību vai kuriem ir kaula smadzeņu supresijas risks, ir palielināts hematoloģisko traucējumu risks. Ja rodas šāda ietekme, jāapsver organisma attīrīšana (skatīt tālāk), lai pazeminātu A771726 koncentrāciju plazmā.

Smagu hematoloģisko reakciju, tostarp pancitopēnijas, gadījumā, Leflunomide Teva un jebkāda cita vienlaicīga kaulu smadzeņu darbību nomācoša terapija jāpārtrauc un jāuzsāk organisma attīrīšanas procedūra.

Kombinācijas ar cita veida ārstēšanu

Līdz šim nav veikti pētījumi par leflunomīda lietošanu kopā ar pretmalārijas līdzekļiem, kurus lieto reimatisku slimību gadījumā (piemēram, hlorokvīns un hidroksihlorokvīns), intramuskulāri vai perorāli lietojamiem zelta preparātiem, D penicilamīnu, azatioprīnu un citiem imūnsupresīvajiem līdzekļiem, tostarp audzēja nekrozes faktora alfa inhibitoriem, randomizētos pētījumos nav pietiekami pētīta (izņēmums ir metotreksāts, skatīt 4.5 apakšpunktu). Ar kombinēto terapiju saistītais risks, jo īpaši ilgstošas ārstēšanas gadījumā, nav zināms. Tā kā šādas terapijas rezultātā iespējama toksicitātes (piemēram, hepato- vai hematotoksicitātes) summēšanās vai pat sinerģisms, kombinēšana ar citu SMPL (piemēram, metotreksātu) nav ieteicama.

Jāievēro piesardzība, ja leflunomīdu lieto kopā ar citām zālēm, kuras nav NPL un kuras metabolizē CYP2C9, piemēram, fenitoīnu, varfarīnu, fenprokoumonu un tolbutamīdu.

Pāreja uz citām zālēm

Tā kā leflunomīds organismā saglabājas ilgstoši, pāreja uz cita SMPL lietošanu (piemēram metotreksātu) bez organisma attīrīšanas procedūras (skatīt tālāk) var palielināt papildu riska (proti, kinētiskās mijiedarbības, orgānu toksicitātes) iespējamību arī ilgu laiku pēc pārejas.

Tāpat pirms neilga laika veikta ārstēšana ar hepatotoksiskām vai hematotoksiskām zālēm (piemēram, metotreksātu) var pastiprināt blakusparādības; šī iemesla dēļ leflunomīda terapijas uzsākšana rūpīgi jāapsver, ņemot vērā ieguvumu un risku, un pirmajā laikā pēc pārejas uz citām zālēm ieteicams rūpīgāks monitorings.

Ādas reakcijas

Čūlainā stomatīta gadījumā leflunomīda lietošana jāpārtrauc.

Ļoti reti ir ziņots par gadījumiem, kad ar leflunomīdu ārstētiem pacientiem radies Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiskā epidermālā nekrolīze. Tiklīdz novēro reakcijas, kuras skar ādu un/vai gļotādu un rada aizdomas par minētajām smagajām reakcijām, Leflunomide Teva un jebkāda cita iespējami saistītā terapija jāpārtrauc un nekavējoties jāuzsāk procedūra leflunomīda izvadīšanai no organisma. Šādos gadījumos ir būtiski veikt pilnīgu organisma attīrīšanu. Atkārtota pakļaušana leflunomīda iedarbībai šādos gadījumos ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pēc leflunomīda lietošanas ir aprakstīta pustuloza psoriāze un psoriāzes saasināšanās. Ņemot vērā pacienta slimību un anamnēzi, var apsvērt nepieciešamību pārtraukt zāļu lietošanu.

Infekcijas

Zināms, ka zāles ar imūnsistēmu nomācošu iedarbību, pie kādām pieder leflunomīds, var padarīt pacientus uzņēmīgākus pret infekcijām, tostarp oportūnistiskām infekcijām. Infekcijas var būt smagākas un prasīt savlaicīgāku un intensīvāku ārstēšanu. Ja rodas smagas, nekontrolētas infekcijas, var būt nepieciešams pārtraukt leflunomīda terapiju un pielietot organisma attīrīšanas procedūru, kā aprakstīts tālāk.

Retos gadījumos ir ziņots, ka pacientiem, kuri līdztekus citiem imūnsupresantiem saņēmuši leflunomīdu, ir radusies progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (PML).

Jāievēro tuberkulozes risks. Pacientiem ar citiem tuberkulozes riska faktoriem jāapsver nepieciešamība veikt tuberkulīna testu.

Respiratorās reakcijas

Ir ziņots par intersticiālu plaušu slimību leflunomīda terapijas laikā (skatīt 4.8 apakšpunktu). Tās rašanās risks pacientiem ar intersticiālu plaušu slimību anamnēzē ir palielināts. Intersticiālā plaušu slimība ir traucējums, kurš terapijas laikā var rasties akūti un kuram ir iespējams letāls iznākums. Pulmonārie simptomi, piemēram, klepus un dispnoja, var būt iemesls terapijas pārtraukšanai un, ja vajadzīgs, tālākiem izmeklējumiem.

Perifēra neiropātija

Pacientiem, kas saņēmuši Leflunomide Teva, ir aprakstīti perifēras neiropātijas gadījumi. Vairumam pacientu stāvoklis pēc Leflunomide Teva lietošanas pārtraukšanas uzlabojās, tomēr galīgais iznākums bija ļoti dažāds, t.i., dažiem pacientiem neiropātija izzuda, bet dažiem pacientiem simptomi saglabājās. Perifēras neiropātijas risku var palielināt vecums, kas lielāks par 60 gadiem, vienlaicīga neitrotoksisku zāļu lietošana un diabēts. Ja pacientam, kas lieto Leflunomide Teva, attīstās perifēra neiropātija, jāapsver nepieciešamība pārtraukt ārstēšanu ar Leflunomide Teva un veikt zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūru (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Asinsspiediens

Pirms leflunomīda terapijas uzsākšanas un periodiski pēc tam jāpārbauda asinsspiediens.

Bērnu radiācija (ieteikumi vīriešiem)

Pacientiem, kuri ir vīrieši, jābūt informētiem par iespējamo vīrieša mediēto toksisko ietekmi uz augli. Leflunomīda terapijas laikā arī obligāti jāizmanto drošas kontracepcijas metodes.

Specifiski dati par vīrieša mediētās toksiskās ietekmes uz augli risku nav pieejami. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu šo specifisko risku, nav veikti. Lai mazinātu jebkādu iespējamo risku, vīriešiem, kuri vēlas kļūt par tēvu, jāapsver leflunomīda lietošanas pārtraukšana un holestiramīna lietošana 8 g devā 3 reizes dienā 11 dienas vai aktivētā ogle pulvera veidā 50 g devā 4 reizes dienā 11 dienas.

Abos gadījumos pēc tam pirmoreiz nosaka A771726 koncentrāciju plazmā. Pēc tam A771726 koncentrācija plazmā jānosaka atkārtoti ar vismaz 14 dienu intervālu. Ja koncentrācija plazmā

ir zemāka par 0,02 mg/l un nogaidīti vismaz 3 mēneši, toksiskās ietekmes uz augli risks ir ļoti zems.

Organisma attīrīšanas procedūra

Lieto holestiramīnu 8 g devā 3 reizes dienā. Kā alternatīvu var lietot 50 g aktivētās ogles pulvera veidā 4 reizes dienā. Organisma pilnīgai attīrīšanai nepieciešamais laiks parasti ir 11 dienas. Taču tas var mainīties atkarībā no klīniskajiem vai laboratoriskajiem rādītājiem.

Laktoze

Leflunomide Teva satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Ja vienlaikus tiek lietotas hepatotoksiskas vai hematotoksiskas zāles vai ja šādas zāles lieto pēc leflunomīda terapijas, neveicot organisma attīrīšanu, var rasties pastiprinātas blakusparādības (skatīt arī norādījumus par kombinēšanu ar cita veida ārstēšanu 4.4 apakšpunktā). Tādēļ pirmajā laikā pēc pārejas uz citu terapiju ieteicams rūpīgāks aknu enzīmu un hematoloģisko parametru monitorings.

Nelielā pētījumā (n=30), kurā leflunomīdu (10 līdz 20 mg dienā) lietoja vienlaikus ar metotreksātu (10–25 mg nedēļā), divkārtēju līdz trīskārtēju aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos novēroja 5 no 30 pacientiem. Visos gadījumos paaugstinātā koncentrācija izzuda — 2 gadījumos turpinot lietot abas zāles, bet 3 gadījumos — pārtraucot lietot leflunomīdu. Vēl 5 pacientiem novēroja vairāk nekā trīskārtēju līmeņa paaugstināšanos. Arī visos šajos gadījumos paaugstinātā koncentrācija izzuda — 2 gadījumos turpinot lietot abas zāles, bet 3 gadījumos — pārtraucot lietot leflunomīdu.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu farmakokinētiskā mijiedarbība starp leflunomīdu (10–20 mg dienā) un metotreksātu (10–25 mg nedēļā) netika pierādīta.

Ieteicams, lai pacienti, kuri saņem leflunomīdu, netiktu ārstēti ar holestiramīnu vai aktivēto ogli pulvera veidā, jo šīs zāles izraisa strauju un būtisku A771726 (leflunomīda aktīvais metabolīts, skatīt arī apakšpunktu 5) koncentrācijas plazmā pazemināšanos. Uzskaata, ka mehānisms ir saistīts ar A771726 enterohepātiskās reciklēšanas un/vai gastrointestinālās dialīzes pārtraukšanu.

Ja pacients jau saņem nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL) un/vai kortikosteroīdus, to lietošanu var turpināt arī pēc tam, kad uzsākta leflunomīda lietošana.

Leflunomīda un tā metabolītu metabolismā iesaistītie enzīmi nav precīzi noskaidroti. *In vivo* pētījumā par mijiedarbību ar cimetidīnu (nespecifisks citohroma P450 inhibitors) ir pierādīts būtiskas mijiedarbības iztrūkums. Individīdiem, kuri saņēma vairākas devas rifampicīna (nespecifisks citohroma P450 inducētājs), pēc vienlaicīgas leflunomīda lietošanas vienreizējās devas veidā A771726 maksimālā koncentrācija pieauga aptuveni par 40 %, savukārt AUC (zemlīknes laukums) būtiski nemainījās. Šīs ietekmes mehānisms nav noskaidrots.

Pētījumi *in vitro* liecina, ka A771726 inhibē citohroma P4502C9 (CYP2C9) aktivitāti. Klīniskajos pētījumos, vienlaikus lietojot leflunomīdu un NPL, kurus metabolizē CYP2C9, ar drošību saistītas problēmas netika novērotas. Jāievēro piesardzība, ja leflunomīdu lieto kopā ar citām zālēm, kas nav NPL un ko metabolizē CYP2C9, piemēram, fenitoīnu, varfarīnu, fenpropoumonu un tolbutamīdu.

Pētījumā, kurā veselām brīvprātīgajām leflunomīdu lietoja vienlaikus ar trīsfasu perorālo kontraceptīvo līdzekli, kas saturēja 30 µg, kontraceptīvā līdzekļa kontraceptīvās aktivitātes samazināšanos nenovēroja, un A771726 farmakokinētiskie rādītāji iekļāvās prognozētajās robežās.

Vakcinācija

Klīniskie dati leflunomīda terapijas laikā veiktas vakcinācijas efektivitāti un drošību nav pieejami. Tomēr vakcinācija ar dzīvām, novājinātām vakcīnām nav ieteicama. Ja pēc tam, kad pārtraukta Leflunomide Teva lietošana, tiek plānota vakcinācija ar dzīvu, novājinātu vakcīnu, jāņem vērā leflunomīda ilgais eliminācijas pusperiods.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Ir aizdomas, ka leflunomīda aktīvais metabolīts A771726, ja to lieto grūtniecības laikā, var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus. Leflunomide Teva grūtniecības laikā ir kontrindicēts (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un līdz 2 gadus (skatīt "nogaidīšanas laiks" tālāk) vai līdz 11 dienas (skatīt "organisma attīrīšanas periods") pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Paciente jāinformē, ka gadījumā, ja kavējas menstruācija vai ja ir jebkāds pamats aizdomām par grūtniecību, viņām nekavējoties jāinformē ārsts, lai veiktu grūtniecības testu, un pozitīva rezultāta gadījumā ārstam ar pacienti jāpārrunā ar grūtniecību saistītais risks. Pastāv iespēja samazināt leflunomīda radīto risku auglim, ja menstruāciju kavēšanās gadījumā uzreiz strauji pazemina aktīvā metabolīta koncentrāciju asinīs, uzsākot tālāk aprakstīto zāļu izvadīšanas procedūru.

Nelielā retrospektīvā pētījumā par sievietēm (n=64), kurām neplānoti iestājās grūtniecība leflunomīda terapijas laikā, to turpinot ne ilgāk par trim nedēļām pēc apaugļošanās un pēc tam veicot zāļu izvadīšanas procedūru, netika novērotas būtiskas atšķirības (p=0,13) attiecībā uz būtisku strukturālu defektu kopējo biežumu (5,4 %) salīdzinājumā ar kādu salīdzinājumam izmantotajām grupām (4,2 % pēc slimības pielāgotajā grupā [n=108] un 4,2 % veselu grūtnieču grupā [n=78]).

Sievietēm, kuras saņem ārstēšanu ar leflunomīdu un plāno grūtniecību, ieteicams veikt vienu no tālāk aprakstītajām procedūrām, lai nodrošinātu, ka auglis netiek pakļauts toksiskas A771726 koncentrācijas iedarbībai (mērķa koncentrācija ir zem 0,02 mg/l).

Nogaidīšanas laiks

Paredzams, ka A771726 koncentrācija plazmā ilgāku laiku būs virs 0,02 mg/l. Koncentrācijas pazemināšanās zem 0,02 mg/l paredzama aptuveni 2 gadus pēc leflunomīda terapijas pārtraukšanas.

Pēc nogaidīšanas 2 gadu garumā pirmoreiz nosaka A771726 koncentrāciju plazmā. Pēc tam A771726 koncentrācija plazmā jānosaka atkārtoti ar vismaz 14 dienu intervālu. Ja koncentrācija plazmā ir zem 0,02 mg/l, teratogenitātes risks nav paredzams.

Lai saņemtu sīkāku informāciju par paraugu analīzēm, lūdzu, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku vai tā vietējo pārstāvi (skatīt 7 apakšpunktu).

Organisma attīrīšanas procedūra

Pēc leflunomīda terapijas pārtraukšanas:

- holestiramīns 8 g devā 3 reizes dienā 11 dienu garumā;
- kā alternatīvu var lietot 50 g aktivētās ogles pulvera veidā 4 reizes dienā 11 dienu garumā.

Tomēr pēc jebkuras organisma attīrīšanas procedūras nepieciešams pārliecināties, veicot 2 atsevišķas pārbaudes ar vismaz 14 dienu intervālu, un no brīža, kad sasniegta par 0,02 mg/l zemāka koncentrācija plazmā, līdz apaugļošanās dienai jāievēro pusotru mēnesi ilgs nogaidīšanas periods.

Reproduktīvā vecuma sievietes jāinformē, ka pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāievēro 2 gadus ilgs nogaidīšanas periods, pirms pieļaujama grūtniecības iestāšanās. Ja, izmantojot drošas kontracepcijas metodes, nogaidīšanas periodu līdz aptuveni 2 gadu garumā uzskata par nepraktisku, var ieteikt profilaktisku organisma attīrīšanas procedūras uzsākšanu.

Gan holestiramīns, gan aktivētā ogle pulvera veidā var ietekmēt estrogēnu un progestogēnu uzsūkšanos, tādēļ organisma attīrīšanas procedūras laikā, lietojot holestiramīnu vai aktivēto ogli pulvera veidā, perorālie kontraceptīvie līdzekļi var negarantēt drošu kontracepciju. Ieteicams izmantot alternatīvās kontracepcijas metodes.

Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka leflunomīds vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Šī iemesla dēļ sievietes zīdīšanas periodā nedrīkst lietot leflunomīdu.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ja rodas blakusparādības, piemēram, reibonis, var būt traucēta pacienta spēja pienācīgi koncentrēties un reaģēt. Tādos gadījumos pacientiem jāatturas no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības īpašību apkopojums

Visbiežāk saistībā ar leflunomīdu ziņots par šādām blakusparādībām: nedaudz paaugstināts asinsspiediens, leukopēnija, parestēzija, galvassāpes, reibonis, caureja, slikta dūša, vemšana, mutes gļotādas bojājumi (piemēram, aftozs stomatīts, čūlu veidošanās mutes dobumā),

vēdersāpes, pastiprināta matu izkrišana, ekzēma, izsitumi (tostarp makulo-papulozi izsitumi), nieze, sausa āda, tenosinovīts, paaugstināts KFK līmenis, anoreksija, ķermeņa masas samazināšanās (parasti nenozīmīga), astēnija, vieglas alerģiskas reakcijas un paaugstinātas aknu parametru vērtības (transamināžu (īpaši ALAT) līmenis, retāk — paaugstināts gamma GT, sārmainās fosfatāzes, bilirubīna līmenis)).

Paredzamā biežuma klasifikācija:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas

Reti: smagas infekcijas, tostarp sepse, kas var būt ar letālu iznākumu.

Tāpat kā citi imūnsupresanti, leflunomīds var palielināt uzņēmību pret infekcijām, tostarp oportūnistiskām infekcijām (skatīt arī 4.4 apakšpunktu). Tādējādi var pieaugt kopējais infekciju (jo īpaši rinīta, bronhīta un pneimonijas) biežums.

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Lietojot dažus imūnsupresantus, palielinās ļaundabīgu audzēju, īpaši limfoproliferatīvo traucējumu, risks.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži: leukopēnija (leikocītu skaits $> 2\text{ G/l}$).

Retāk: anēmija, viegla trombocitopēnija (trombocītu skaits $< 100\text{ G/l}$).

Reti: pancitopēnija (iespējams, saistībā ar antiproliferatīvo mehānismu), leukopēnija (leikocītu skaits $< 2\text{ G/l}$), eozinofīlija.

Ļoti reti: agranulocitoze.

Nesena, vienlaicīga vai sekojoša potenciāli mielotoksisku līdzekļu lietošana var būt saistīta ar palielinātu hematoloģiskās ietekmes risku.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: vieglas alerģiskās reakcijas.

Ļoti reti: smagas anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, vaskulīts, ieskaitot ādu nekrotizējošu vaskulītu.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži: paaugstināts KFK līmenis.

Retāk: hipokaliēmija, hiperlipidēmija, hipofosfatēmija.

Reti: paaugstināts ZBH līmenis.

Nav zināmi: hipourikēmija.

Psihiskie traucējumi

Retāk: trauksmainība.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: parestēzija, galvassāpes, reibonis, perifēra neiropātija.

Sirds funkcijas traucējumi

Bieži: nedaudz paaugstināts asinsspiediens.

Reti: izteikti paaugstināts asinsspiediens.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kuryja un videnes slimības

Reti: intersticiālā plaušu slimība (tostarp intersticiāls pneimonīts), kam var būt letāls iznākums.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: caureja, slikta dūša, vemšana, mutes gļotādas bojājumi (piemēram, aftozs stomatīts, čūlu veidošanās mutes dobumā), vēdersāpes.

Retāk: garšas traucējumi.

Ļoti reti: pankreatīts.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Bieži: paaugstinātas aknu parametru vērtības (transamināžu [īpaši ALAT] līmenis, retāk — gamma GT, sārmainās fosfatāzes, bilirubīna līmenis).

Reti: hepatīts, dzelte/holestāze.

Ļoti reti: smags aknu bojājums, piemēram, aknu mazspēja un akūta aknu nekroze ar iespējami letālu iznākumu.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: pastiprināta matu izkrišana, ekzēma, izsitumi (tostarp makulopapulozi izsitumi), nieze, sausa āda.

Retāk: nātrene.

Ļoti reti: toksiskā epidermālā nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, *erythema multiforme*.

Nav zināms: ādas sarkanā vilkēde, pustuloza psoriāze vai psoriāzes saasināšanās.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: tenosinovīts.

Retāk: cīpslu plīsums.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Nav zināmi: nieru mazspēja.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Nav zināmi: kritiski (atgriezeniski) samazināta spermatozoīdu koncentrācija, kopējais spermatozoīdu skaits un strauji progresējoša kustīguma samazināšanās.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: anoreksija, ķermeņa masas samazināšanās (parasti nenoīmīga), astēnija.

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Ir bijuši ziņojumi par hronisku pārdozēšanu pacientiem, kuri lietojuši leflunomīdu tādās dienas devās, kas līdz piecas reizes pārsniegušas ieteicamo dienas devu, kā arī ziņojumi par akūtu pārdozēšanu pieaugušajiem un bērniem. Vairumā ziņojumu par pārdozēšanas gadījumiem nevēlamas reakcijas nebija minētas. Ar leflunomīda drošības profilu saistītās nevēlamās reakcijas bija šādas: vēdersāpes, slikta dūša, caureja, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, anēmija, leukopēnija, nieze un izsitumi.

Ārstēšana

Pārdozēšanas vai toksicitātes gadījumā ieteicams lietot holestiramīnu vai ogli, lai paātrinātu izvadīšanu. Veseliem brīvprātīgajiem holestiramīns, lietots perorāli 8 g devā trīs reizes dienā 24 stundu garumā, A771726 koncentrāciju plazmā 24 stundu laikā pazemināja aptuveni par 40 %, bet 48 stundu laikā — par 49 % līdz 65 %.

Ir pierādīts, ka aktivētās ogles lietošana (no pulvera pagatavotas suspensijas veidā) perorāli vai caur nazogastrālo zondi (50 g ik pēc 6 stundām 24 stundu garumā) aktīvā metabolīta A771726 koncentrāciju plazmā 24 stundu laikā pazemina par 37 %, bet 48 stundu laikā — par 48 %.

Atkarībā no klīniskās nepieciešamības šīs organisma attīrīšanas procedūras var atkārtot.

Pētījumi par hemodialīzi un HAPD (hroniska ambulatora peritoneālā dialīze) liecina, ka A771726, kurš ir leflunomīda galvenais metabolīts, nav dializējams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvi imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AA13.

Farmakoloģija cilvēkiem

Leflunomīds ir slimību modificējošs pretreimatisma līdzeklis, kam piemīt antiproliferatīvas īpašības.

Farmakoloģija dzīvniekiem

Leflunomīds ir efektīvs dzīvnieku artrīta un citu autoimūno slimību, kā arī transplantācijas modeļos, galvenokārt, ja to lieto sensibilizācijas fāzē. Tam ir imūnmodulējošas/imūnsistēmu nomācošas īpašības, tas darbojas kā antiproliferatīvs līdzeklis un tam piemīt pretiekaisuma īpašības. Vislabākā aizsargājošā iedarbība dzīvnieku autoimūno slimību modeļos leflunomīdam konstatējama, ja tas lietots agrīnā slimības progresēšanas fāzē.

In vivo tas strauji un gandrīz pilnībā metabolizējas līdz A771726, kurš ir aktīvs *in vitro* un kuru uzskata par terapeitisko iedarbību noteicošo savienojumu.

Darbības mehānisms

Leflunomīda aktīvais metabolīts A771726 inhibē cilvēka organisma enzīmu dihidroorotāta dehidrogenāzi (DHODH), un tam piemīt antiproliferatīva aktivitāte.

Klīniskā efektivitāte un drošība

Reimatoīdais artrīts

Leflunomīda efektivitāte reimatoīdā artrīta ārstēšanā ir pierādīta 4 kontrolētos pētījumos (1 II fāzes pētījumā un 3 III fāzes pētījumos). II fāzes pētījumā YU203 402 indivīdus ar aktīvu reimatoīdo artrītu nejaušināja, lai viņi saņemtu placebo (n=102) vai leflunomīdu devā 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) vai 25 mg dienā (n=104). Ārstēšanas ilgums bija 6 mēneši.

Visi ar leflunomīdu ārstētie pacienti III fāzes pētījumos 3 dienas lietoja 100 mg sākumdevu.

Pētījumā MN301 358 indivīdi ar aktīvu reimatoīdo artrītu tika nejaušināti, lai saņemtu leflunomīdu devā 20 mg dienā (n=133), sulfasalazīnu devā 2 g dienā (n=133) vai placebo (n=92). Ārstēšanas ilgums bija 6 mēneši.

Pētījums MN303 bija 6 mēnešus ilgs MN301 izvēles pagarinājums bez placebo grupas, un rezultātā bija iespējams salīdzināt leflunomīda un sulfasalazīna lietošanu 12 mēnešu garumā.

Pētījumā MN302 999 indivīdi ar aktīvu reimatoīdo artrītu tika nejaušināti, lai saņemtu leflunomīdu devā 20 mg dienā (n=501) vai metotreksātu devā 7,5 mg nedēļā, pēc tam devu palielinot līdz 15 mg nedēļā (n=498). Pēc izvēles papildus tika lietoti folāti, bet tos saņēma tikai 10 % pacientu. Ārstēšanas ilgums bija 12 mēneši.

Pētījumā US301 482 indivīdi ar aktīvu reimatoīdo artrītu tika nejaušināti, lai saņemtu leflunomīdu devā 20 mg dienā (n=182), metotreksātu devā 7,5 mg nedēļā, pēc tam devu palielinot līdz 15 mg nedēļā (n=182), vai placebo (n=118). Visi pacienti saņēma folātu 1 mg devā divas reizes dienā. Ārstēšanas ilgums bija 12 mēneši.

Visos 3 placebo kontrolētajos pētījumos leflunomīds, lietot vismaz 10 mg lielā dienas devā (10 līdz 25 mg pētījumā YU203, 20 mg pētījumos MN301 un US301), bija statistiski nozīmīgi pārsniedzis placebo, mazinot reimatoīdā artrīta pazīmes un simptomus. Atbildes reakcijas biežums pēc ACR (*American College of Rheumatology*) kritērijiem pētījumā bija YU203 27,7 %, lietojot placebo, 31,9 %, lietojot devu 5 mg, 50,5 %, lietojot devu 10 mg, un 54,5 %, lietojot devu 25 mg dienā. III fāzes pētījumos atbildes reakcijas biežums pēc ACR kritērijiem leflunomīdam devā 20 mg dienā pret placebo bija 54,6 % pret 28,6 % (pētījums MN301) un 49,4 % pret 26,3 % (pētījums US301). Pēc aktīvas ārstēšanas 12 mēnešu garumā

atbildes reakcijas biežums pēc ACR kritērijiem starp pacientiem, kuri ārstēti ar leflunomīdu, bija 52,3 % (pētījumi MN301/303), 50,5 % (pētījums MN302) un 49,4 % (pētījums US301); salīdzinājumam, starp pacientiem, kuri ārstēti ar sulfasalazīnu, tas bija 53,8 % (pētījumi MN301/303), bet starp pacientiem, kuri ārstēti ar metotreksātu — 64,8 % (pētījums MN302) un 43,9 % (pētījums US301). Pētījumā MN302 leflunomīds bija ievērojami mazāk efektīvs par metotreksātu. Tomēr pētījumā US301, vērtējot primāros efektivitātes parametrus, būtiskas atšķirības starp leflunomīdu un metotreksātu nenovēroja. Atšķirības starp leflunomīdu un sulfasalazīnu netika novērotas (pētījums MN301). Leflunomīda terapijas efektivitāte parādījās pēc 1 mēneša, stabilizējās pēc 3 līdz 6 mēnešiem un saglabājās visā ārstēšanas kursa laikā.

Nejaušinātā, dubultmaskētā paralēlo grupu vismaz līdzvērtīgas efektivitātes pētījumā tika salīdzināta divu dažādu leflunomīda dienas balstdevu, proti, 10 mg un 20 mg, efektivitāte. No rezultātiem var secināt, ka deva 20 mg deva labākus rezultātus no efektivitātes viedokļa, taču drošības rezultāti liecina par labu balstdevai 10 mg dienā.

Pediatriskā populācija

Leflunomīds tika pētīts vienā vairākc centru, nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 94 pacienti (47 katrā grupā) ar poliartikulāru juvenīlo reimatoīdo artrītu. Pacienti bija 3–17 gadus veci indivīdi ar aktīvu poliartikulāru JRA neatkarīgi no slimības sākuma veida, kuri iepriekš nebija lietojuši ne metotreksātu, ne leflunomīdu. Šajā pētījumā leflunomīda sākumdeva un balstdeva tika noteikta atbilstoši trim ķermeņa masas kategorijām: <20 kg, 20–40 kg un >40 kg. Pēc 16 nedēļas ilgas ārstēšanas atbildes reakcijas biežuma atšķirība saskaņā ar JRA *Definition of Improvement* (DOI) kritērijiem statistiski nozīmīgi liecināja par labu metotreksātam ≥ 30 % ($p = 0,02$). Pacientiem, kuriem novēroja atbildes reakciju, tā saglabājās 48 nedēļu laikā (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Nevēlamo gadījumu biežuma profils, lietojot leflunomīdu un metotreksātu, šķiet līdzīgs, taču deva, kas lietota indivīdiem ar mazāku ķermeņa masu, deva relatīvi zemu iedarbības līmeni (skatīt 5.2 apakšpunktu). Šie dati neļauj sniegt efektīvus un drošus ieteikumus par devām.

Pētījumi pēcreģistrācijas periodā

Randomizētā pētījumā tika vērtēts klīniskās efektivitātes atbildes reakcijas koeficients SMAM agrāk nesaņēmušiem pacientiem ($n = 121$) ar agrīnu RA, kas divās paralēlās grupās trīs dienas ilgā dubultmaskētā sākumperiodā saņēma pa 20 mg vai 100 mg leflunomīda dienā. Šim sākumperiodam sekoja trīs mēnešus ilgs atklāts uzturošas terapijas periods, kurā abas grupas saņēma pa 20 mg leflunomīda dienā. Pētītajā populācijā izmantojot shēmu, kas paredz piesātinošas devas lietošanu, lielāks kopējais ieguvums netika novērots. Abās grupās iegūtie drošības dati atbilda zināmajām leflunomīda drošības īpašībām, tomēr pacientiem, kas saņēma 100 mg lielu leflunomīda piesātinošo devu, bija lielāka ar kuģa-zarnu traktu saistītu blakusparādību sastopamība, kā arī aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās tendence.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pirmā loka metabolismā (t.s. atvērtā gredzena tipa) zarnu sienā un aknās leflunomīds tiek strauji pārvērsts aktīvā metabolītā A771726. Pētījumā, kurā trim veseliem brīvprātīgajiem lietoja radioloģiski iezīmētu ^{14}C -leflunomīdu, neizmainīts leflunomīds plazmā, urīnā un fecēs netika konstatēts. Citos pētījumos retos gadījumos plazmā ir konstatēts neizmainīts leflunomīds, taču tā koncentrācija plazmā bija ng/ml līmenī. Vienīgais radioloģiski iezīmētais

metabolīts plazmā bija A771726. Šis metabolīts nosaka praktiski visu leflunomīdam piemītošo aktivitāti *in vivo*.

Uzsūkšanās

¹⁴C pētījumā iegūtie dati par izdalīšanos liecināja, ka uzsūcas vismaz aptuveni 82 līdz 95 % devas. Laiks, kādā tiek sasniegta maksimālā A771726 koncentrācija plazmā, ir ļoti atšķirīgs; maksimālā koncentrācija plazmā var tikt sasniegta 1 līdz 24 stundu laikā pēc vienreizējas devas lietošanas. Leflunomīdu var lietot kopā ar uzturu, jo uzsūkšanās apjoms paēdušam cilvēkam un cilvēkam, kurš to lietojis tukšā dūšā, ir līdzīgs. Ļoti ilgā A771726 eliminācijas pusperioda (aptuveni 2 nedēļas) dēļ klīniskajos pētījumos, lai ātrāk tiktu sasniegta A771726 līdzsvara koncentrācija, 3 dienas tika lietota 100 mg piesātinošā deva. Tiek lēsts, ka, nelietojot piesātinošo devu, līdzsvara koncentrācijas panākšanai varētu būt nepieciešami gandrīz divi zāļu lietošanas mēneši. Vairāku devu pētījumos pacientiem ar reimatoīdo artrītu A771726 farmakokinētiskie parametri 5 līdz 25 mg devu amplitūdā bija lineāri. Šajos pētījumos klīniskā iedarbība bija cieši saistīta ar A771726 koncentrāciju plazmā un leflunomīda dienas devu. Lietojot devu 20 mg dienā, A771726 vidējā koncentrācija plazmā līdzsvara fāzē ir aptuveni 35 µg/ml. Līdzsvara fāzē salīdzinājumā ar vienreizēju devu koncentrācija plazmā ir aptuveni 33–35 reizes augstāka.

Izkliede

Cilvēka plazmā A771726 izteikti saistās ar olbaltumvielām (albumīniem). A771726 nesaistītā frakcija ir aptuveni 0,62 %. Terapeitiskās koncentrācijas robežās A771726 saistīšanās ir lineāra. Nedaudz samazināta A771726 saistīšanās un mainīgāks tā daudzums plazmā novērots pacientiem ar reimatoīdo artrītu vai hronisku nieru mazspēju. Varētu domāt, ka A771726 izteiktā saistīšanās ar olbaltumvielām varētu izspiest citas zāles, kuras izteikti saistās ar olbaltumvielām. Tomēr *in vitro* pētījumā par saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām mijiedarbībā ar varfarīnu, kura koncentrācija bija klīniski nozīmīga, mijiedarbība netika konstatēta. Līdzīgi pētījumi liecināja, ka ibuprofēns un diklofenaks neizspieda A771726, savukārt tolbutamīda klātbūtnē A771726 nesaistītā frakcija pieauga 2–3 reizes. A771726 izspieda ibuprofēnu, diklofenaku un tolbutamīdu, taču šo zāļu nesaistītā frakcija palielinās tikai par 10 līdz 50 %. Nav liecību par to, ka šī ietekme būtu klīniski nozīmīga. Atbilstoši izteiktajai spējai saistīties ar proteīniem A771726 ir mazs šķīstamais izkliedes tilpums (aptuveni 11 litri). Primāra saistīšanās ar eritrocītiem nav vērojama.

Biotransformācija

Leflunomīds tiek metabolizēts līdz vienam primārajam metabolītam (A771726) un daudziem nenožīmīgiem metabolītiem, tostarp TFMA (4-trifluormetilānilīns). Leflunomīda metabolo biotransformāciju uz A771726 un sekojošo A771726 metabolismu nekontrolē viens un tas pats enzīms, un šis savienojums ir konstatēts mikrosomālajās un citosola šūnu frakcijās. Mijiedarbības pētījumi ar cimetidīnu (nespecifisks citohroma P450 inhibitors) un rifampicīnu (nespecifisks citohroma P450 inducētājs) liecina, ka *in vivo* CYP enzīmi leflunomīda metabolismā ir iesaistīti tikai nelielā apmērā.

Eliminācija

A771726 eliminācija ir lēna, un tai raksturīgs šķīstamais klīrenss aptuveni 31 ml/h. Eliminācijas pusperiods pacientiem ir aptuveni 2 nedēļas stundas. Pēc radioloģiski iezīmētas

leflunomīda devas lietošanas radioaktivitāte vienādā apmērā tika izvadīta gan ar fecēm (iespējams, žults eliminācijas ceļā), gan urīnu. A771726 joprojām bija nosakāms urīnā un fecēs 36 dienas pēc vienreizējas lietošanas. Nozīmīgākie metabolīti urīnā bija no leflunomīda atvasinātie glikuronīda produkti (galvenokārt paraugos, kuri ņemti 0 līdz 24 stundu laikā) un A771726 oksanilīnskābes atvasinājums. Galvenā komponente fecēs bija A771726.

Ir pierādīts, ka suspensijas formā pagatavots aktivētās ogles pulveris vaiolestiramīns, lietoti perorāli, cilvēka organismā strauji un būtiski paātrina A771726 izvadīšanu un pazemina tā koncentrāciju plazmā (skatīt 4.9 apakšpunktu). Uzska, ka tas tiek panākts gastrointestinālās dialīzes mehānisma un/vai enterohepātiskās reciklēšanas pārtraukšanas ceļā.

Nieru darbības traucējumi

Leflunomīds vienreizējas perorālas 100 mg devas veidā tika lietots 3 pacientiem, kuriem veica hemodialīzi, un 3 pacientiem, kuriem veica pastāvīgu peritoneālo dialīzi (HAPD). Individīdiem, kuriem veica HAPD, A771726 farmakokinētika bija līdzīga kā veselīem brīvprātīgajiem. Pacientiem, kuriem veica hemodialīzi, novēroja straujāku A771726 izvadīšanu, kuras iemesls nebija zāļu ekstrakcija dializātā.

Aknu darbības traucējumi

Dati par tādu pacientu ārstēšanu, kuriem ir aknu darbības traucējumi, nav pieejami. Aktīvais metabolīts A771726 izteikti saistās ar olbaltumvielām un no organisma tiek izvadīts aknu metabolisma un žults sekrēcijas ceļā. Aknu disfunkcija var ietekmēt šos procesus.

Pediatriskā populācija

A771726 farmakokinētika pēc perorālas lietošanas pētīta 73 pediatriskajiem pacientiem ar poliartikulāru juvenīlo reimatoīdo artrītu (JRA), kuru vecums bija no 3 līdz 17 gadiem. Šo pētījumu populācijas farmakokinētikas analīžu rezultāti ir pierādījuši, ka pediatriskajiem pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 40 kg ir pazemināts A771726 sistēmiskās iedarbības līmenis (ko nosaka pēc C_{ss}) salīdzinājumā ar pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Dati par farmakokinētiku gados vecākiem indivīdiem (>65 gadi) ir ierobežoti, taču tie saskan ar datiem par farmakokinētiku gados jaunākiem pieaugušajiem.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Perorāli un intraperitoneāli lietots leflunomīds ir pētīts akūtās toksicitātes pētījumos ar pelēm un žurkām. Atkārtoti perorāli lietojot leflunomīdu pelēm līdz 3 mēnešu garumā, žurkām un suņiem līdz 6 mēnešu garumā un pētiķiem līdz 1 mēneša garumā, tika atklāts, ka galvenie toksicitātes mērķa orgāni ir kaulu smadzenes, asinis, kuņģa-zarnu trakts, āda, liesa, aizkrūts dziedzeris un limfmezgli. Nozīmīgākās parādības bija anēmija, leukopēnija, samazināts trombocītu skaits un panmielopātija, un tie atspoguļo savienojuma pamata darbības mehānismu (DNS sintēzes inhibīciju). Žurkām un suņiem tika konstatēti Heinca ķermenīši un/vai Hovela-Džolija ķermenīši. Citas parādības, kas konstatētas sirdī, aknās, radzenē un elpceļos, varētu būt skaidrojamas kā infekcijas imūnsistēmas nomākuma dēļ. Toksicitāte dzīvniekiem tika konstatēta, lietojot devas, kuras bija ekvivalentas terapeitiskajām devām cilvēkiem.

Leflunomīds nebija mutagēns. Tomēr otršķirīgais metabolīts TFMA (4-trifluormetilānilīns) izraisīja klastogenitāti un punktveida mutācijas *in vitro*, taču informācija par tā spēju izraisīt šādas parādības *in vivo* bija nepietiekama.

Kancerogenitātes pētījumā ar žurkām leflunomīdam netika konstatēts kancerogenitātes potenciāls. Kancerogenitātes pētījumā ar pelēm lielākās devas grupā dzīvnieku tēviņiem novēroja palielinātu ļaundabīgas limfomas biežumu; domājams, ka cēlonis bija leflunomīda imūnsistēmu nomācošā darbība. Peļu mātītēm konstatēja no devas lieluma atkarīgu bronhu un alveolu adenomu un karcinomu biežuma pieaugumu. Šo pelēm konstatēto atražu nozīmīgums attiecībā pret leflunomīda klīnisko lietošanu ir neskaidrs.

Dzīvnieku modeļos leflunomīds nebija antigēns.

Lietots cilvēkiem paredzēto terapeitisko devu robežās žurkām un trušiem, leflunomīds bija embriotoksisks un teratogēns, un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos tam tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem. Fertilitāte nemazinājās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts

Povidons

A tipa krospovidons

Preželatinēta ciete (kukurūzas)

Talks

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Bezūdens laktoze

Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Titāna dioksīds (E171)

Hipromeloze (E464)

Makrogols 400

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Polisorbāts (E433)

Hinolīna dzeltenā alumīnija laka (E104)

Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

ABPE iepakojumi: 2 gadi.

Blisteri: 18 mēneši.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

ABPE iepakojumi: Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Blisteri: Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

ABPE tablešu iepakojums ar skrūvējamu polipropilēna vāciņu. Iepakojumu lielums: 30 un 100 apvalkotās tabletes.

OPA/Alu/PVH–alumīnija blisteri. Iepakojumu lielums: 28, 30 un 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/11/675/006-010

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 10.marts 2011.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

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

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Francija

Zāļu lietošanas instrukcijā jāuzrāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I Pielikumu : zāļu apraksts, 4.2 apakšpunkts).

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jānodrošina, ka Leflunomide Teva dokumentācijā nekavējoties tiek atspoguļotas jebkādas izmaiņas atsaucēs zāļu drošības profilā, kuru dēļ nepieciešams mainīt riskvadības plānu vai zāļu aprakstu.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta reģistrācijas pieteikuma 1.8.1. modulī.

Riskvadības plāns(RVP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic farmakovigilances pasākumi, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā atbilstoši Reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī apstiprinātajai RVP

versijai un jāveic atbilstoši RVP papildinājumi, saskaņojot ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (CHMP).

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, papildināts RVP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodisko atjaunojamo drošības ziņojumu (PADZ).

Turklāt papildināts RVP jāiesniedz:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus,
- 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas,
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.

PADZī

Leflunomide Teva PADZ cikls atbildīs tam, kāds būs noteikts atsauces zālēm Arava, ja vien nebūs norādīts citādi.

• **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBA UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka visi ārsti, kuri varētu parakstīt/lietot Leflunomide Teva, saņem ārstiem paredzētu mācību materiālu paketi, kurā ir iekļauts:

- zāļu apraksts;
- lietošanas instrukcija ārstiem.

Ārstiem paredzētajā lietošanas instrukcijā jābūt iekļautai šādai pamatinformācijai:

- par to, ka pastāv smagu aknu bojājumu risks, kura dēļ ir svarīgi regulāri noteikt ALAT (SGPT) līmeni, lai kontrolētu aknu darbību. Ārstiem paredzētā lietošanas instrukcija sniegs informāciju par devas samazināšanu, zāļu lietošanas pārtraukšanu un zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūru;
- par konstatēto smērīgiskas hepato- vai hematotoksicitātes risku, kas saistīts ar kombinētu terapiju, kuras laikā vienlaikus tiek lietotas citas slimību modificējošas antirēimatisks zāles (piemēram, metotreksāts);
- par to, ka iespējams teratogenitātes risks, kura dēļ jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, kamēr leflunomīda koncentrācija plazmā nav atbilstošā līmenī. Ārsti un pacienti jāinformē, ka ir pieejams īpašs pakalpojums, ar kura palīdzību iespējams saņemt informāciju par iespējam laboratoriski noteikt leflunomīda koncentrāciju plazmā;
- par to, ka pastāv infekciju (tostarp oportūnistisku infekciju) risks, kā arī informācijai par kontrindikācijām lietošanai pacientiem ar imūnsistēmas darbības traucējumiem;
- par to, ka pacienti jākonsultē par nozīmīgu risku, kas saistīts ar leflunomīda terapiju, kā arī par atbilstošiem piesardzības pasākumiem šo zāļu lietošanas laikā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE/BLISTERIEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Leflunomide Teva 10 mg apvalkotās tabletes
leflunomide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

Tabletes jānorij veselas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES
VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/675/003 28 apvalkotās tabletes
EU/1/11/675/004 30 apvalkotās tabletes
EU/1/11/675/005 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSMIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Leflunomide Teva 10 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Leflunomide Teva 10 mg apvalkotās tabletes
leflunomide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva Pharma B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE/PUDELES IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Leflunomide Teva 10 mg apvalkotās tabletes
leflunomide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

Tabletes jānorij veselas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/675/001 30 apvalkotās tabletes
EU/1/11/675/002 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Leflunomide Teva 10 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES ETIĶETE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Leflunomide Teva 10 mg apvalkotās tabletes
leflunomide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 10 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva Pharma B.V.

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/675/001 30 apvalkotās tabletes
EU/1/11/675/002 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE/BLISTERIEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Leflunomide Teva 20 mg apvalkotās tabletesleflunomide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

Tabletes jānorij veselas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniemneredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/675/008 28 apvalkotās tabletes
EU/1/11/675/009 30 apvalkotās tabletes
EU/1/11/675/010 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Leflunomide Teva 20 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Leflunomide Teva 20 mg apvalkotās tabletes
leflunomide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Teva Pharma B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE/PUDELES IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Leflunomide Teva 20 mg apvalkotās tabletes
leflunomide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

Tabletes jānorij veselas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/675/006 30 apvalkotās tabletes
EU/1/11/675/007 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Leflunomide Teva 20 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES ETIĶETE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Leflunomide Teva 20 mg apvalkotās tabletes
leflunomide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 20 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva Pharma B.V.

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/675/006 30 apvalkotās tabletes
EU/1/11/675/007 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Leflunomide Teva 10 mg apvalkotās tabletes
leflunomide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Leflunomide Teva un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Leflunomide Teva lietošanas
3. Kā lietot Leflunomide Teva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Leflunomide Teva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Leflunomide Teva un kādam nolūkam tās lieto

Leflunomide Teva pieder zāļu grupai, ko sauc par pretreimatisma zālēm. Tās satur aktīvo vielu leflunomīdu.

Leflunomide Teva lieto, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar aktīvu reimatoīdo artrītu.

Reimatoīdais artrīts ir kropļojoša artrīta forma. Simptomi ir locītavu iekaisums, pietūkums, apgrūtinātas kustības un sāpes. Citi simptomi, kuri ietekmē visu organismu, ir ēstgribas zudums, drudzis, enerģijas trūkums un anēmija (nepietiekams eritrocītu skaits).

2. Kas jāzina pirms Leflunomide Teva lietošanas

Nelietojiet Leflunomide Teva šādos gadījumos

- Ja Jums ir **alerģija** pret leflunomīdu (jo īpaši smaga ādas reakcija, bieži kopā ar drudzi, sāpēm locītavās, sarkaniem plankumiem uz ādas vai tūlnām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroms) vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir **aknu darbības traucējumi**.
- Ja Jums ir smags stāvoklis, kurš ietekmē **imūnsistēmu**, piemēram, AIDS.
- Ja Jums ir **kaulu smadzeņu darbības traucējumi** vai ja Jums ir zems eritrocītu, leikocītu vai trombocītu skaits citu iemeslu, ne reimatoīdā vai psoriātiskā artrīta, dēļ.
- Ja Jums ir **smaga infekcija**.
- Ja Jums ir **vidēji smagi līdz smagi nieru darbības traucējumi**.
- Ja Jums ir **ļoti zems olbaltumvielu līmenis asinīs** (hipoproteīnēmija).
- Ja esat **grūtniece**, domājat, ka iestājusies grūtniecība, vai zīdāt bērnu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Leflunomide Teva lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Ja Jums jau ir **zems eritrocītu vai leukocītu skaits** (anēmija vai leukopēnija), **zems trombocītu skaits**, kura dēļ var pastiprināties asiņošana vai asinsizplūdumi (trombocitopēnija), **pavājināta kaulu smadzeņu funkcija** vai ja Jums ir nepareizas kaulu smadzeņu darbības risks, Jūsu ārsts var Jums ieteikt lietot noteiktas zāles, lai paātrinātu Leflunomide Teva izvadīšanu no Jūsu organisma.

- Ja Jums rodas **pietūkušas, jutīgas smaganas, čūlas un kustīgi zobi** (infekcioza mutes dobuma slimība, ko pazīst kā čūlaino stomatītu), Jums jāsazinās ar savu ārstu, kurš Jums var ieteikt pārtraukt Leflunomide Teva lietošanu.
- Ja Jūs **pārejat uz citām zālēm** reimatoīdā artrīta ārstēšanai vai ja Jūs nesen esat lietojis zāles, kuras var būt kaitīgas Jūsu aknām vai asinīm, Jūsu ārsts var Jums ieteikt lietot noteiktas zāles, lai paātrinātu Leflunomide Teva izvadīšanu no organisma, vai rūpīgi Jūs novērot, kad uzsākat lietot Leflunomide Teva.
- Ja Jums jebkad ir bijusi **tuberkuloze vai intersticiāla plaušu slimība** (plaušu slimība).
- Ja esat **vīrietis** un vēlaties kļūt par tēvu. Tā kā nevar izslēgt, ka Leflunomide Teva var nonākt spermā, ārstēšanas laikā jālieto droša kontracepcija. Vīrietim, kas vēlas kļūt par tēvu, jākonsultējas ar savu ārstu, kas var ieteikt pārtraukt lietot Leflunomide Teva un izmantot noteiktas zāles, kas izvada Leflunomide Teva ātri un pietiekamā mērā no organisma. Jums būs jāveic asins analīze, lai pārliecinātos, ka Leflunomide Teva ir pietiekami izvadīts no Jūsu organisma, un pēc tās veikšanas Jums būs jānogaida vēl 3 mēnešus pirms apaugļošanas.

Leflunomide Teva dažkārt var izraisīt asins, aknu, plaušu vai roku un kāju nervu darbības traucējumus. Tas var izraisīt dažas smagas alerģiskās reakcijas vai palielināt smagas infekcijas iespējamību. Vairāk informācijas lasiet 4 apakšpunktā ("Iespējamās blakusparādības").

Pirms un pēc ārstēšanas ar Leflunomide Teva Jūsu ārsts regulāri veiks **asinsanalīzes**. To dara tādēļ, lai kontrolētu Jūsu asins šūnas un aknu darbību. Tā kā Leflunomide Teva var izraisīt asinsspiediena paaugstināšanos, Jūsu ārsts arī regulāri pārbaudīs Jūsu asinsspiedienu.

Bērni un pusaudži

Leflunomide Teva neiesaka lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Leflunomide Teva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Jo īpaši, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- **Jebkādas citas zāles reimatoīdā artrīta ārstēšanai**, piemēram, metotreksātu vai azatioprīnu (imūnsupresanti), hlorokvīnu vai hidroksihlorokvīnu (pretmalārijas līdzekļi), zelta preparātus (iekšķīgi vai injekciju veidā) vai D-penicilamīnu. Tā kā Jums var pastiprināties blakusparādības, jebkuru šo zāļu lietošana Leflunomide Teva lietošanas laikā nav ieteicama.
- **Holestiramīnu** (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai un ar dzelti saistītas niezes ārstēšanai) vai aktivēto ogli, jo šīs zāles var samazināt Jūsu organismā absorbēto Leflunomide Teva daudzumu.
- Citas zāles, kuras šķēļ enzīms CYP2C9, piemēram, **fenitoīnu** (epilepsijas ārstēšanai), **varfarīnu** un **fenpropoumonu** (līdzekļi asins sašķidrināšanai), kā arī **tolbutamīdu**

(2. tipa diabēta ārstēšanai). Konsultējieties ar savu ārstu, lai noskaidrotu, vai kādas no Jūsu lietotajām zālēm sašķeļ enzīms CYP2C9.

Ja Jūs jau lietojat **nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus** (NPL) un/vai **kortikosteroīdus**, Jūs varat turpināt tos lietot arī pēc Leflunomide Teva lietošanas uzsākšanas.

Vakcinācija

Ja Jums jāsaņem jebkāda veida vakcīnas, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu. Dažas vakcīnas nedrīkst lietot Leflunomide Teva lietošanas laikā un noteiktu laiku pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Leflunomide Teva kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Alkohola lietošana Leflunomide Teva lietošanas laikā var palielināt aknu bojājuma iespējamību. Tādēļ ārstēšanas laikā **nav ieteicams** dzert alkoholu.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nelietojat Leflunomide Teva, **ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai Jūs domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība**. Ja esat grūtniece vai Jums iestājas grūtniecība Leflunomide Teva lietošanas laikā, palielinās risks, ka Jūsu bērnam var būt nopietni iedzimti defekti.

Ja Jums var būt bērni, **Jūs nedrīkstat lietot** Leflunomide Teva, ja **neizmantojat drošas kontracepcijas metodes vismaz 2 gadus pēc ārstēšanas**. Šo 2 gadu periodu var saīsināt līdz dažām nedēļām, ja Jūs lietojat Jūsu ārsta ieteiktās zāles, kas paātrina Leflunomide Teva izvadīšanu no organisma.

Ja domājat, ka Leflunomide Teva lietošanas laikā Jums **varētu būt iestājusies grūtniecība, nekavējoties** sazinieties ar savu ārstu, lai veiktu grūtniecības testu. Ja Jums būs iestājusies grūtniecība, Jūsu ārsts pārrunās ar Jums ar grūtniecību saistīto risku. Jūsu ārsts var sākt ārstēšanu ar noteiktām zālēm, lai izvadītu Leflunomide Teva ātri un pietiekamā apjomā no organisma, tādējādi samazinot risku Jūsu bērnam.

Ja pēc Leflunomide Teva **terapijas pārtraukšanas Jūs plānojat grūtniecību**, Jums jāpārliciecinās, ka Leflunomide Teva ir izvadīts no organisma, pirms varat censties panākt grūtniecības iestāšanos. Par to jāpārliciecinās, veicot asinsanalīzes. Ja Leflunomide Teva ir pietiekami izvadīts no organisma, Jums jānogaida vēl vismaz 6 nedēļas, pirms pieļaujama grūtniecības iestāšanās.

Lai saņemtu sīkāku informāciju par laboratoriskajām pārbaudēm, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.

Leflunomide Teva nonāk mātes pienā. Tādēļ ārstēšanas laikā **nedrīkst barot bērnu ar krūti**.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Leflunomide Teva var izraisīt reiboni. Tas var ietekmēt Jūsu spēju pienācīgi koncentrēties vai reaģēt. **Ja tā notiek ar Jums, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.**

Leflunomide Teva satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Leflunomide Teva

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Ārstam, kurš Jums sāk lietot Leflunomide Teva un šo zāļu lietošanas laikā Jūs uzrauga, jābūt pieredzējušam reimatoīdā artrīta ārstēšanā.

Parastā sākumdeva ir 100 mg vienu reizi dienā 3 dienas. Pēc tam, atkarībā no slimības smaguma, deva ir 10 mg vai 20 mg vienu reizi dienā.

Leflunomide Teva tabletes **jānorij veselas** kopā ar lielu daudzumu **ūdens**. Leflunomide Teva tabletes var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās.

Pirms sajūtīsiet stāvokļa uzlabošanos, paies 4 līdz 6 nedēļas. Daži cilvēki pamanīs tālāku uzlabojumu pēc 4–6 mēnešus ilgas ārstēšanas.

Parasti Jūs lietosiet Leflunomide Teva ilgstoši.

Ja esat lietojis Leflunomide Teva vairāk nekā noteikts

Ja Jūs vai kāda cita persona ieņemat lielu daudzumu tablešu vienā reizē vai, ja domājat, ka kādu tableti ir ieņēmis bērns, nekavējoties sazinieties ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu vai savu ārstu. Lūdzu, paņemiet līdzī uz slimnīcu vai pie ārsta šo instrukciju, atlikušās tabletes un iepakojumu, lai būtu zināms, kāda veida tabletes ir lietotas.

Ja esat aizmirsis lietot Leflunomide Teva

Ja esat aizmirsis vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam un pārtrauciet Leflunomide Teva lietošanu:

- Ja jūtat **vājumu**, apreibumu vai reiboni vai ja Jums ir **apgrūtināta elpošana**, jo tās var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes.
- Ja Jums rodas **izsitumi uz ādas** vai **čūlas mutes dobumā**, jo tās var liecināt smagām, dažkārt dzīvībai bīstamām reakcijām (piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisko epidermālo nekrolīzi, *erythema multiforme*).

Nekavējoties ziņojiet ārstam, ja Jums rodas:

- **Bāla ādas krāsa, nogurums vai asinsizplūdums**, jo tas var liecināt par smagiem asins traucējumiem, kuru cēlonis ir disbalanss starp dažāda veida asins šūnām, kuras veido asinis.
- **Nogurums, vēdersāpes vai dzelte** (acu baltumu vai ādas dzelte), jo tas var liecināt par smagu stāvokli, piemēram, aknu mazspēju, kurai var būt letāls iznākums.
- Jebkādi infekcijas simptomi, piemēram, **drudzis, iekaisis kakls vai klepus**, jo šīs zāles var palielināt smagas infekcijas, kas var būt bīstama dzīvībai, iespējamību.
- **Klepus vai elpošanas traucējumi**, jo tas var liecināt par plaušu iekaisumu (intersticiālu plaušu slimību).
- Neparasta plaukstu vai pēdu tirpšana, vājums vai sāpes, jo šīs parādības var liecināt par nervu darbības traucējumiem (perifēru neiropātiju).

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Nedaudz paaugstināts asinsspiediens.
- Samazināts leikocītu skaits, kas palielina infekciju iespējamību (leikopēnija).
- Ādas sajūtas, proti, dedzinoša sajūta, durstoša sajūta, nieze vai kņudināšanas sajūta (parestēzija).
- Galvassāpes.
- Reibonis.
- Caureja.
- Slikta dūša.
- Vemšana.
- Čūlas vai iekaisums mutes dobumā.
- Vēdersāpes.
- Pastiprināta matu izkrišana.
- Ekzēma.
- Izsitumi.
- Nieze.
- Sausa āda.
- Sāpes, pietūkums un jutīgums, visbiežāk plaukstā vai plaukstu locītavā.
- Paaugstināts noteiktu enzīmu līmenis asinīs (kreatīnfosfokināze).
- Ēstgribas zudums.
- Ķermeņa masas samazināšanās (parasti nenoīmīga).
- Spēka trūkums vai zudums (vājums).
- Vieglas alerģiskas reakcijas.
- Paaugstināti dažu aknu testu rezultāti.
- Roku vai kāju nervu darbības traucējumi (perifēra neiropātija).

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Samazināts eritrocītu skaits, kā rezultātā āda var kļūt bāla un rasties nespēks vai elpas trūkums (anēmija).
- Nedaudz samazināts trombocītu skaits, kas palielina asiņošanas vai asinsizplūduma risku.
- Garšas traucējumi.
- Nātrene.
- Cīpslu plīsumi.
- Zems kālija līmenis asinīs, kas var izraisīt muskuļu vājumu vai sirds ritma traucējumus.
- Paaugstināts tauku (holesterīna un triglicerīdu) līmenis asinīs.
- Pazemināts fosfātu līmenis asinīs.
- Trauksmainība.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Izteikti paaugstināts asinsspiediens.
- Izteikti samazināts asins šūnu skaits, kas var izraisīt vājumu un asinsizplūdumus vai palielināt infekciju iespējamību.
- Izteikti samazināts leukocītu skaits, kas palielina infekciju iespējamību (leikopēnija).
- Asinsrades traucējumi.
- Plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība), kam var būt letāls iznākums.
- Paaugstināts laktātdehidrogenāzes (asins enzīma) līmenis.
- Smagas infekcijas (tostarp sepse), kas var būt ar letālu iznākumu.
- Hepatīts (aknu iekaisums).
- Ādas vai acu baltumu dzelte, kuras cēlonis ir ar aknām vai asinīm saistītas problēmas (dzelte).

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- Infekcija, kurai raksturīgs stiprs drudzis, kakla iekaisums, ādas bojājumi un krass leukocītu skaita samazinājums (agranulocitoze).
- Aizkuņģa dziedzeru iekaisums, kas izraisa stipras vēdera un muguras sāpes.
- Smagas, dažkārt dzīvībai bīstamas reakcijas (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermālā nekrolīze, *erythema multiforme*).
- Smaga alerģiska reakcija.
- Sīko asinsvadu iekaisums (vaskulīts, ieskaitot ādu nekrotizējošu vaskulītu).
- Smags aknu bojājums (proti, aknu mazspēja, aknu nekroze), kam var būt letāls iznākums.

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Nieru mazspēja.
- Patoloģiski pazemināts urīnskābes līmenis asinīs.
- Atgriezeniska vīriešu neauglība.
- Ādas vilkēde (raksturīga ar izsitumiem/eritēmu ādas zonās, kas bijušas pakļautas gaismas iedarbībai).
- Psoriāze (pirmreizēja vai paasinājums).

Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. Kā uzglabāt Leflunomide Teva

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "Derīgs līdz:". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Tabletēm pudelēs: Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Tabletēm blisteros: Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Leflunomide Teva satur

- Aktīvā viela ir leflunomīds.
 - Katra Leflunomide Teva 10 mg apvalkotā tablete satur 10 mg leflunomīda.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, povidons, A tipa krospovidons, preželatinēta ciete (kukurūzas), talks, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, bezūdens laktoze un magnija stearāts.
 - Tabletes apvalks: titāna dioksīds, polidekstroze, hipromeloze, trietilcitrāts un makrogols 8000.

Leflunomide Teva ārējais izskats un iepakojums

Leflunomide Teva 10 mg apvalkotās tabletes ir baltas, apaļas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “10” vienā pusē un “L” otrā pusē.

Leflunomide Teva pudelēs ir pieejams iepakojumos pa 30 un 100 apvalkotajām tabletēm. Leflunomide Teva blisteros ir pieejams iepakojumos pa 28, 30 un 100 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotāji:

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

TEVA Santé
Rue Bellocier

89107 Sens
Francija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Šī lietošanas instrukcija pārskatīta MM/GGGG

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Leflunomide Teva 20 mg apvalkotās tabletes leflunomide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt, **jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Leflunomide Teva un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Leflunomide Teva lietošanas
3. Kā lietot Leflunomide Teva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Leflunomide Teva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Leflunomide Teva un kādam nolūkam tās lieto

Leflunomide Teva pieder zāļu grupai, ko sauc par pretreimatisma zālēm. Tās satur aktīvo vielu leflunomīdu.

Leflunomide Teva lieto, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar aktīvu reimatoīdo artrītu.

Reimatoīdais artrīts ir kropļojoša artrīta forma. Simptomi ir locītavu iekaisums, pietūkums, apgrūtinātas kustības un sāpes. Citi simptomi, kuri ietekmē visu organismu, ir ēstgribas zudums, drudzis, enerģijas trūkums un anēmija (nepietiekams eritrocītu skaits).

2. Kas jāzina pirms Leflunomide Teva lietošanas

Nelietojiet Leflunomide Teva šādos gadījumos

- Ja Jums ir **alerģija** pret leflunomīdu (jo īpaši smaga ādas reakcija, bieži kopā ar drudzi, sāpēm locītavās, sarkaniem plankumiem uz ādas vai tūznām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroms) vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir **aknu darbības traucējumi**.
- Ja Jums ir smags stāvoklis, kurš ietekmē **imūnsistēmu**, piemēram, AIDS.
- Ja Jums ir **kaulu smadzeņu darbības traucējumi** vai ja Jums ir zems eritrocītu, leikocītu vai trombocītu skaits citu iemeslu, ne reimatoīdā vai psoriātiskā artrīta, dēļ.
- Ja Jums ir **smaga infekcija**.
- Ja Jums ir **vidēji smagi līdz smagi nieru darbības traucējumi**.
- Ja Jums ir **ļoti zems olbaltumvielu līmenis asinīs** (hipoproteīnēmija).
- Ja esat **grūtniece**, domājat, ka iestājusies grūtniecība, vai zīdāt bērnu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Leflunomide Teva lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- Ja Jums jau ir **zems eritrocītu vai leukocītu skaits** (anēmija vai leukopēnija), **zems trombocītu skaits**, kura dēļ var pastiprināties asiņošana vai asinsizplūdumi (trombocitopēnija), **pavājināta kaulu smadzeņu funkcija** vai ja Jums ir nepareizas kaulu smadzeņu darbības risks, Jūsu ārsts var Jums ieteikt lietot noteiktas zāles, lai paātrinātu Leflunomide Teva izvadīšanu no Jūsu organisma.
- Ja Jums rodas **pietūkušas, jutīgas smaganas, čūlas un kustīgi zobi** (infekcioza mutes dobuma slimība, ko pazīst kā čūlaino stomatītu), Jums jāsazinās ar savu ārstu, kurš Jums var ieteikt pārtraukt Leflunomide Teva lietošanu.
- Ja Jūs **pārejat uz citām zālēm** reimatoīdā artrīta ārstēšanai vai ja Jūs nesen esat lietojis zāles, kuras var būt kaitīgas Jūsu aknām vai asinīm, Jūsu ārsts var Jums ieteikt lietot noteiktas zāles, lai paātrinātu Leflunomide Teva izvadīšanu no organisma, vai rūpīgi Jūs novērot, kad uzsākat lietot Leflunomide Teva.
- Ja Jums jebkad ir bijusi **tuberkuloze** vai **intersticiāla plaušu slimība** (plaušu slimība).
- Ja esat **vīrietis** un vēlaties kļūt par tēvu. Tā kā nevar izslēgt, ka Leflunomide Teva var nonākt spermā, ārstēšanas laikā jālieto droša kontracepcija. Vīrietim, kas vēlas kļūt par tēvu, jākonsultējas ar savu ārstu, kas var ieteikt pārtraukt lietot Leflunomide Teva un izmantot noteiktas zāles, kas izvada Leflunomide Teva ātri un pietiekamā mērā no organisma. Jums būs jāveic asins analīze, lai pārliecinātos, ka Leflunomide Teva ir pietiekami izvadīts no Jūsu organisma, un pēc tās veikšanas Jums būs jānogaida vēl 3 mēnešus pirms apaugļošanas.

Leflunomide Teva dažkārt var izraisīt asins, aknu, plaušu vai roku un kāju nervu darbības traucējumus. Tas var izraisīt dažas smagas alerģiskās reakcijas vai palielināt smagas infekcijas iespējamību. Vairāk informācijas lasiet apakšpunktā 4 ("Iespējamās blakusparādības").

Pirms un pēc ārstēšanas ar Leflunomide Teva Jūsu ārsts regulāri veiks **asinsanalīzes**. To dara tādēļ, lai kontrolētu Jūsu asins šūnas un aknu darbību. Tā kā Leflunomide Teva var izraisīt asinsspiediena paaugstināšanos, Jūsu ārsts arī regulāri pārbaudīs Jūsu asinsspiedienu.

Bērni un pusaudži

Leflunomide Teva neiesaka lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Leflunomide Teva Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Jo īpaši, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- **Jebkādas citas zāles reimatoīdā artrīta ārstēšanai**, piemēram, metotreksātu vai azatioprīnu (imūnsupresanti), hlorokvīnu vai hidroksihlorokvīnu (pretmalārijas līdzekļi), zelta preparātus (iekšķīgi vai injekciju veidā) vai D-penicilamīnu. Tā kā Jums var pastiprināties blakusparādības, jebkuru šo zāļu lietošana Leflunomide Teva lietošanas laikā nav ieteicama.
- **Holestiramīnu** (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai un ar dzelti saistītas niezes ārstēšanai) vai aktivēto ogli, jo šīs zāles var samazināt Jūsu organismā absorbēto Leflunomide Teva daudzumu.
- Citas zāles, kuras šķēļ enzīms CYP2C9, piemēram, **fenitoīnu** (epilepsijas ārstēšanai), **varfarīnu** un **fenpropoumonu** (līdzekļi asins sašķidrināšanai), kā arī **tolbutamīdu** (2. tipa diabēta ārstēšanai). Konsultējieties ar savu ārstu, lai noskaidrotu, vai kādas no Jūsu lietotajām zālēm sašķēļ enzīms CYP2C9.

Ja Jūs jau lietojat **nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus** (NPL) un/vai **kortikosteroīdus**, Jūs varat turpināt tos lietot arī pēc Leflunomide Teva lietošanas uzsākšanas.

Vakcinācija

Ja Jums jāsaņem jebkāda veida vakcīnas, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu. Dažas vakcīnas nedrīkst lietot Leflunomide Teva lietošanas laikā un noteiktu laiku pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Leflunomide Teva kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Alkohola lietošana Leflunomide Teva lietošanas laikā var palielināt aknu bojājuma iespējamību. Tādēļ ārstēšanas laikā **nav ieteicams** dzert alkoholu.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nelietojat Leflunomide Teva, **ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai Jūs domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība**. Ja esat grūtniece vai Jums iestājas grūtniecība Leflunomide Teva lietošanas laikā, palielinās risks, ka Jūsu bērnam var būt nopietni iedzimti defekti.

Ja Jums var būt bērni, **Jūs nedrīkstat lietot** Leflunomide Teva, **ja neizmantojat drošas kontracepcijas metodes vismaz 2 gadus pēc ārstēšanas**. Šo 2 gadu periodu var saīsināt līdz dažām nedēļām, ja Jūs lietojat Jūsu ārsta ieteiktās zāles, kas paātrina Leflunomide Teva izvadīšanu no organisma.

Ja domājat, ka Leflunomide Teva lietošanas laikā Jums **varētu būt iestājusies grūtniecība, nekavējoties** sazinieties ar savu ārstu, lai veiktu grūtniecības testu. Ja Jums būs iestājusies grūtniecība, Jūsu ārsts pārrunās ar Jums ar grūtniecību saistīto risku. Jūsu ārsts var sākt ārstēšanu ar noteiktām zālēm, lai izvadītu Leflunomide Teva ātri un pietiekamā apjomā no organisma, tādējādi samazinot risku Jūsu bērnam.

Ja pēc Leflunomide Teva **terapijas pārtraukšanas Jūs plānojat grūtniecību**, Jums jāpārlicinās, ka Leflunomide Teva ir izvadīts no organisma, pirms varat censties panākt grūtniecības iestāšanos. Par to jāpārlicinās, veicot asinsanalīzes. Ja Leflunomide Teva ir pietiekami izvadīts no organisma, Jums jānogaida vēl vismaz 6 nedēļas, pirms pieļaujama grūtniecības iestāšanās.

Lai saņemtu sīkāku informāciju par laboratoriskajām pārbaudēm, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.

Leflunomide Teva nonāk mātes pienā. Tādēļ ārstēšanas laikā **nedrīkst barot bērnu ar krūti**.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Leflunomide Teva var izraisīt reiboni. Tas var ietekmēt Jūsu spēju pienācīgi koncentrēties vai reaģēt. **Ja tā notiek ar Jums, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.**

Leflunomide Teva satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Leflunomide Teva

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Ārstam, kurš Jums sāk lietot Leflunomide Teva un šo zāļu lietošanas laikā Jūs uzrauga, jābūt pieredzējušam reimatoīdā artrīta ārstēšanā.

Parastā sākumdeva ir 100 mg vienu reizi dienā 3 dienas. Pēc tam, atkarībā no slimības smaguma, deva ir 10 mg vai 20 mg vienu reizi dienā.

Leflunomide Teva tabletes **jānorij veselas** kopā ar lielu daudzumu **ūdens**. Leflunomide Teva tabletes var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās.

Pirms sajūtīsiet stāvokļa uzlabošanos, paies 4 līdz 6 nedēļas. Daži cilvēki pamana tālāku uzlabojumu pēc 4–6 mēnešus ilgas ārstēšanas.

Parasti Jūs lietosiet Leflunomide Teva ilgstoši.

Ja esat lietojis Leflunomide Teva vairāk nekā noteikts

Ja Jūs vai kāda cita persona ieņemat lielu daudzumu tablešu vienā reizē vai ja domājat, ka kādu tableti ir ieņēmis bērns, nekavējoties sazinieties ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu vai savu ārstu. Lūdzu, paņemiet līdzi uz slimnīcu vai pie ārsta šo instrukciju, atlikušās tabletes un iepakojumu, lai būtu zināms, kāda veida tabletes ir lietotas.

Ja esat aizmirsis lietot Leflunomide Teva

Ja esat aizmirsis vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam un pārtrauciet Leflunomide Teva lietošanu:

- Ja jūtat **vājumu**, apreibumu vai reiboni vai ja Jums ir **apgrūtināta elpošana**, jo tās var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes.
- Ja Jums rodas **izsitumi uz ādas** vai **čūlas mutes dobumā**, jo tās var liecināt smagām, dažkārt dzīvībai bīstamām reakcijām (piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisko epidermālo nekrolīzi, *erythema multiforme*).

Nekavējoties ziņojiet ārstam, ja Jums rodas:

- **Bāla ādas krāsa, nogurums** vai **asinsizplūdums**, jo tas var liecināt par smagiem asins traucējumiem, kuru cēlonis ir disbalanss starp dažāda veida asins šūnām, kuras veido asinis.
- **Nogurums, vēdersāpes** vai **dzelte** (acu baltumu vai ādas dzelte), jo tas var liecināt par smagu stāvokli, piemēram, aknu mazspēju, kurai var būt letāls iznākums.

- Jebkādi infekcijas simptomi, piemēram, **drudzis, iekaisis kakls vai klepus**, jo šīs zāles var palielināt smagas infekcijas, kas var būt bīstama dzīvībai, iespējamību.
- **Klepus vai elpošanas traucējumi**, jo tas var liecināt par plaušu iekaisumu (intersticiālu plaušu slimību).
- Neparasta plaukstu vai pēdu tirpšana, vājums vai sāpes, jo šīs parādības var liecināt par nervu darbības traucējumiem (perifēru neiropātiju).

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Nedaudz paaugstināts asinsspiediens.
- Samazināts leukocītu skaits, kas palielina infekciju iespējamību (leikopēnija).
- Ādas sajūtas, proti, dedzinoša sajūta, durstoša sajūta, nieze vai kņudināšanas sajūta (parestēzija).
- Galvassāpes.
- Reibonis.
- Caureja.
- Slikta dūša.
- Vemšana.
- Čūlas vai iekaisums mutes dobumā.
- Vēdersāpes.
- Pastiprināta matu izkrišana.
- Ekzēma.
- Izsitumi.
- Nieze.
- Sausa āda.
- Sāpes, pietūkums un jutīgums, visbiežāk plaukstā vai plaukstu locītavā.
- Paaugstināts noteiktu enzīmu līmenis asinīs (kreatīnfosfokināze).
- Ēstgribas zudums.
- Ķermeņa masas samazināšanās (parasti nenožīmīga).
- Spēka trūkums vai zudums (vājums).
- Viegla alerģiskas reakcijas.
- Paaugstināti dažu aknu testu rezultāti.
- Roku vai kāju nervu darbības traucējumi (perifēra neiropātija).

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Samazināts eritrocītu skaits, kā rezultātā āda var kļūt bāla un rasties nespēks vai elpas trūkums (anēmija).
- Nedaudz samazināts trombocītu skaits, kas palielina asiņošanas vai asinsizplūduma risku.
- Garšas traucējumi.
- Nātrene.
- Cīpslu plīsumi.
- Zems kālija līmenis asinīs, kas var izraisīt muskuļu vājumu vai sirds ritma traucējumus.
- Paaugstināts tauku (holesterīna un triglicerīdu) līmenis asinīs.
- Pazemināts fosfātu līmenis asinīs.
- Trauksmainība.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Izteikti paaugstināts asinsspiediens.
- Izteikti samazināts asins šūnu skaits, kas var izraisīt vājumu un asinsizplūdumus vai palielināt infekciju iespējamību.
- Izteikti samazināts leukocītu skaits, kas palielina infekciju iespējamību (leikopēnija).

- Asinsrades traucējumi.
- Plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība), kam var būt letāls iznākums.
- Paaugstināts laktātdehidrogenāzes (asins enzīma) līmenis.
- Smagas infekcijas (tostarp sepse), kas var būt ar letālu iznākumu.
- Hepatīts (aknu iekaisums).
- Ādas vai acu baltumu dzelte, kuras cēlonis ir ar aknām vai asinīm saistītas problēmas (dzelte).

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- Infekcija, kurai raksturīgs stiprs drudzis, kakla iekaisums, ādas bojājumi un krass leikocītu skaita samazinājums (agranulocitoze).
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa stipras vēdera un muguras sāpes.
- Smagas, dažkārt dzīvībai bīstamas reakcijas (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermālā nekrolīze, *erythema multiforme*).
- Smaga alerģiska reakcija.
- Sīko asinsvadu iekaisums (vaskulīts, ieskaitot ādu nekrotizējošu vaskulītu).
- Smags aknu bojājums (proti, aknu mazspēja, aknu nekroze), kam var būt letāls iznākums.

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Nieru mazspēja.
- Patoloģiski pazemināts urīnskābes līmenis asinīs.
- Atgriezeniska vīriešu neauglība.
- Ādas vilkēde (raksturīga ar izsitumiem/eritēmu ādas zonās, kas bijušas pakļautas gaismas iedarbībai).
- Psoriāze (pirmreizēja vai paasinājums).

Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

5. Kā uzglabāt Leflunomide Teva

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "Derīgs līdz:". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Tabletēm pudelēs: Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Tabletēm blisteros: Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Leflunomide Teva satur

- Aktīvā viela ir leflunomīds.
 - Katra Leflunomide Teva 20 mg apvalkotā tablete satur 20 mg leflunomīda.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, povidons, A tipa krospovidons, preželatīnēta ciete (kukurūzas), talks, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, bezūdens laktoze un magnija stearāts.
 - Tabletes apvalks: titāna dioksīds, hipromeloze, makrogols 400, dzeltenais dzelzs oksīds, polisorbāts, hinolīna dzeltenā alumīnija laka un indigokarmīna alumīnija laka.

Leflunomide Teva ārējais izskats un iepakojums

Leflunomide Teva 20 mg apvalkotās tabletes ir tumšas smilškrāsas, trijstūra formas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “20” vienā pusē un “L” otrā pusē.

Leflunomide Teva pudelēs ir pieejams iepakojumos pa 30 un 100 apvalkotajām tabletēm. Leflunomide Teva blisteros ir pieejams iepakojumos pa 28, 30 un 100 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotāji:

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Francija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.

Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"

Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД

Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.

Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Magyarország Zrt

Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S

Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Drugsales Ltd.

Tel: +356 21 419070

Deutschland

Teva GmbH

Tel: (49) 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech

Eesti filiaal

Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS

Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

Tel: +43 1 97 00 7

España

Teva Pharma, S.L.U

Tél: +(34) 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Tel.: +(48) 22 345 93 00

France

Teva Santé

Tél: +(33) 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda

Tel: (351) 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L

Tel: +4021 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tel: +353 51 321740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

ratiopharm Oy

Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +(421) 2 5726 7911

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

Šī lietošanas instrukcija pārskatīta MM/GGGG.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.