

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Leflunomide ratiopharm 10 mg pilloli miksija b'rita  
Leflunomide ratiopharm 20 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Leflunomide ratiopharm 10 mg pilloli miksija b'rita  
Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' leflunomide.

Leflunomide ratiopharm 20 mg pilloli miksija b'rita  
Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' leflunomide.

### Eċċipjenti b'effett magħruf

*Leflunomide ratiopharm 10 mg pilloli miksija b'rita*  
Kull pillola miksija b'rita fiha 76 mg ta' lactose u 0.06 mg ta' soya lecithin.  
*Leflunomide ratiopharm 20 mg pilloli miksija b'rita*  
Kull pillola miksija b'rita fiha 152 mg ta' lactose u 0.12 mg ta' soya lecithin.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Leflunomide ratiopharm 10 mg pilloli miksija b'rita  
Pillola miksija b'rita, bajda jew kważi bajda, tonda, b'dijametru ta' madwar 6 mm.

Leflunomide ratiopharm 20 mg pilloli miksija b'rita  
Pillola miksija b'rita, bajda jew kważi bajda, tonda, b'dijametru ta' 8 mm u marka minn fejn tista' taqşamha fuq naħa waħda tal-pillola. Il-pillola tista' tinqasam f'dożi ndaq.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Leflunomide huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti li jbatu minn:

- artrite attiva, tat-tip rewmatojde bħala "medicina antirewmatika li timmodifika l-marda" (DMARD).
- artrite psorjatika attiva.

Kura reċenti, jew flimkien ma' mediċini tat-tip DMARD, li huma tossiċi għall-fwied jew għad-demm (e.g. methotrexate), tista' żżid ir-riskju li jkun hemm reazzjonijiet avversi serji; għalhekk, qabel ma wiehed jibda l-kura b'leflunomide, wiehed għandu jiżen sew l-aspetti ta' benefiċċji kontra r-riskji.

Barra minn dan, il-bidla minn leflunomide għal DMARD ieħor, mingħajr ma tkun segwita l-proċedura biex l-ewwel titneħħa din is-sustanza mill-ġisem (ara sezzjoni 4.4), tista' żżid ir-riskju li jkun hemm reazzjonijiet avversi serji, anke wara żmien twil mill-bidla.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jkun mibdi u ssorveljat minn speċjalisti li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-artrite rewmatika u l-artrite psorjatika.

Alanine aminotransferase (ALT) (jew serum glutamopyruvate transferase (SGPT) hu test komplut tad-dem, fejn jinghaddu ċ-ċelluli kollha, inklużi t-tipi diversi kollha taċ-ċelluli bojod u l-plejtlits, iridu jsiru simultanjamment u bl-istess frekwenza:

- qabel ma jinbeda leflunomide,
- kull ġimgħatejn fl-ewwel sitt xhur tal-kura, u
- kull 8 ġimgħat minn hemm 'il quddiem (ara sezzjoni 4.4).

### Požoloġija

- Fl-artrite reumatika: normalment, it-terapija b'leflunomide tibda b'doża ta' kkargar ta' 100 mg darba kuljum għal tlitt ijiem. Ir-riskju ta' avvenimenti avversi jista' jonqos jekk ma tintużax doża ta' kkargar (ara sezzjoni 5.1).  
Id-doża irrakkomandata ta' manteniment hija ta' 10 mg sa 20 mg ta' leflunomide, skont is-severità (l-attività) tal-marda.
- Fl-artrite psorjatika: It-terapija b'leflunomide tibda b'doża ta' kkargar ta' 100 mg darba kuljum għal tlitt ijiem.  
Id-doża irrakkomandata ta' manteniment hija ta' 20 mg ta' leflunomide darba kuljum (ara sezzjoni 5.1).

L-effett terapewtiku normalment jibda minn 4 sa 6 ġimgħat wara li tinbeda l-kura u tista' tkompli titjieb minn 4 sa 6 xhur wara.

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża f'pazjenti li għandhom insuffiċjenza hafifa tal-kliwi.

M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża f'pazjenti ta'età 'l fuq minn 65 sena.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Leflunomide ratiopharm mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti taht it-18-il sena għax l-effikaċja u s-sigurtà fl-artrite reumatika fiż-żgħażaġh (JRA) mhumiex stabbiliti (ara sezzjoni 5.1 u 5.2).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

#### Leflunomide ratiopharm 10 mg pilloli miksija b'rita

Il-pilloli Leflunomide ratiopharm huma għal użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ b'ammont adegwat ta' likwidu. L-ammont ta' leflunomide li jiġi assorbit ma jiġix affetwat jekk jittiehed mal-ikel.

#### Leflunomide ratiopharm 20 mg pilloli miksija b'rita

Il-pilloli Leflunomide ratiopharm huma għal użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu ma' ammonti suffiċjenti ta' likwidu. L-ammont ta' leflunomide li jiġi assorbit ma jiġix affetwat jekk jittiehed mal-ikel.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva (speċjalment jekk kellhom preċedentement is-sindromu Stevens-Johnson, in-nekrozi tossika u esfoljattiva tal-ġilda, l-eritema multiforme) għas-sustanza attiva, għall-prodott metaboliku attiv prinċipali teriflunomide, għall-karawett jew sojja jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied.
- Pazjenti li għandhom stat ta' nuqqas immunoloġiku e.g. l-AIDS.
- Pazjenti li għandhom indeboliment sinifikanti fil-funzjoni tal-mudullun, jew anemija sinifikanti, lewkopenja, newtrogenja jew tromboċitopenja u dawn jekk dovuti għal kwalunkwe kawża, għajr dik ta' l-artrite reumatika jew psorjatika.

- Pazjenti b' infezzjonijiet severi, (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti b' indeboliment moderat jew sever tal-kliewi, għax m'hemmx esperjenza klinika biżżejjed f' dawn il-pazjenti.
- Pazjenti li għandhom livelli baxxi hafna tal-proteini fid-demm, e.g. is-sindromu nefrotiku.
- Nisa tqal b' tarbija, jew dawk in-nisa li għandhom fl-età li jkollhom it-tfal u mhux qegħdin jużaw kontraċettivi effettivi waqt il-kura b' leflunomide, u wara, sakemm il-livelli fil-plażma tal-prodott metaboliku attiv ikunu 'l fuq minn 0.02 mg/L (ara sezzjoni 4.6). It-tqala trid tkun eskluża qabel tinbeda l-kura b' leflunomide.
- Nisa li qed ireddegħu. (ara wkoll sezzjoni 4.6).

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

It-tehid flimkien ta' mediċini tal-klassi tad-DMARD li huma tossiċi għall-fwied u għad-demm (e.g. methotrexate) mhux irrakkomandat.

Il-prodott metaboliku attiv ta' leflunomide, A771726, għandu *half-life* twila, generalment 1 sa 4 ġimgħat. Jista' jkun hemm effetti mhux mixtieqa u serji (e.g. tossiċità għall-fwied jew għad-demm u reazzjonijiet allergiċi, ara hawn taht), anke meta l-kura b' leflunomide titwaqqaf. Għalhekk, meta jkun hemm dawn l-effetti tossiċi, jew jekk għal xi raġuni oħra A771726 għandu jiġi mneħhi malajr mill-ġisem, il-proċedura li tneħhi din ta' l-aħħar mill-ġisem trid tkun segwita. Il-proċedura tista' tiġi rrepetuta kif klinikament meħtieġa.

Għal dan il-għan, u xi miżuri oħra irrakkomandati f'każ ta' tqala mixtieqa jew mhux ippjanata, ara sezzjoni 4.6.

##### Reazzjonijiet fil-fwied

Każijiet rari ta' ħsara severa fil-fwied, inklużi dawk fatali, kienu rrapportati waqt il-kura b' leflunomide. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet għaw fl-ewwel 6 xhur tal-kura. Fil-biċċa l-kbira ta' dawn il-każijiet, it-trattament kien qed jittiehed flimkien ma' prodotti mediċinali oħra, li huma tossiċi għall-fwied. Huwa meqjus essenzjali li l-osservazzjoni, skont ir-rakkomandazzjonijiet, tkun segwita mill-qrib.

Il-livell ta' l-ALT (SGPT) għandu jiġi ċċekjat qabel tibda l-kura b' leflunomide, u għandu jsir bl-istess frekwenza tat-testijiet ta' l-għadd shih taċ-ċelluli tad-demm (kull ġimgħatejn) matul l-ewwel sitt xhur ta' kura, u wara dan, kull 8 ġimgħat.

F'każ li l-livelli ta' l-ALT (SGPT) ikunu għoljin minn darbtejn sa 3 darbiet l-ogħla limitu tan-normal, trid titqies jekk għandiex titnaqqas id-doża minn 20 mg għal 10 mg, u l-osservazzjoni għandha ssir kull ġimgħa. Jekk il-livelli ta' l-ALT (SGPT) huma għoljin aktar minn darbtejn l-ogħla livell tan-normal u jippersistu, jew jekk l-ALT elevat ikun akbar minn 3 darbiet l-ogħla livell tan-normal, leflunomide irid jitwaqqaf u l-proċeduri biex jitneħha mill-ġisem jinbdew. Huwa irrakkomandat li tibqa' ssir l-osservazzjoni ta' l-enżimi tal-fwied wara li titwaqqaf il-kura b' leflunomide, sakemm il-livelli ta' l-enżimi tal-fwied jinnormalizzaw.

Minhabba r-riskju ta' effetti addittivi u tossiċi fuq il-fwied, huwa irrakkomandat li l-konsum ta' lalkoħol, waqt il-kura b' leflunomide, jieqaf.

Peress li l-prodott metaboliku attiv ta' leflunomide, A771726, jintrabat sew mal-proteina fid-demm u jitneħha permezz tal-metaboliżmu tal-fwied u s-sekrezzjoni biljari, il-livelli ta' A771726 fil-plażma mistennija li jiżdiedu f'pazjenti li għandhom livelli baxxi ta' proteini fid-demm. Leflunomide ratiopharm huwa kontra-indikat f'pazjenti li għandhom livelli baxxi hafna ta' proteini fid-demm jew indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

### Reazzjonijiet ematoloġiċi

Flimkien ma' l-ALT, il-ghadd shih tač-čelluli tad-demmm, inkluzi t-tipi diversi tač-čelluli bojod, kif ukoll il-plejtlits, għandu jsir qabel ma tinbeda l-kura b'leflunomide, kif ukoll kull ġimgħatejn fl-ewwel 6 xhur tal-kura, u wara dan kull 8 ġimgħat.

F'pazjenti li kellhom minn qabel l-anemija, lewkopenja u/jew trombočitopenja, kif ukoll dawk li għandhom indeboliment tal-mudullun, jew dawk li qeġħdin f'riskju ta' trazzin tal-mudullun, ir-riskju ta' problemi ematoloġiċi jiżdied. Jekk ikun hemm dawn l-effetti, il-pročeduri biex jitnaqqas il-livell ta' A771726 mill-plażma jridu jkunu ikkunsidrati.

F'każ ta' reazzjonijiet ematoloġiċi severi, nkluża l-pančitopenja, Leflunomide ratiopharm, u kwalunkwe trattament konkomitanti li jrażżan l-mudullun, għandhom jitwaqqfu, u l-pročedura biex jitneħħa leflunomide mill-ġisem tinbeda.

### Użu flimkien ma' trattamenti oħra

S'issa, l-użu ta' leflunomide flimkien mal-medičini kontra l-malarja użati fir-rewmatizmu, (e.g. chloroquine u hydroxychloroquine), deheb li jingħata sew fil-muskoli kif ukoll mill-ħalq, D-penicillamine, azathioprine u sustanzi oħra li jrażżnu l-istat immuni inkluzi l-inibituri alfa tal-Fattur ta' Nekrosi Tumurali għadu ma ġiex studjat biżżejjed f'studji magħmulin b'mod arbitrarju (bl-eččezżjoni ta' methotrexate, ara sezzjoni 4.5). Ir-riskju assočjat ma' terapija konkomitanti, spečjalment għal tul ta' żmien, għadu mhux magħruf. Peress li terapija bħal din tista' tkun addizzjonali jew anke sinerġika fir-rigward tat-tossiçità (e.g. tossiçità għall-fwied u għad-demmm), it-teħid flimkien ma' prodott ieħor tal-klassi tad-DMARD (e.g. methotrexate) mhux ta' min jirrakkomandah.

Mhux irrakkomandat it-teħid flimkien ta' teriflunomide u leflunomide, peress li leflunomide huwa l-kompost originali ta' teriflunomide.

### Meta ssir il-bidla għal kuri oħra

Peress li leflunomide jibqa' fil-ġisem għal żmien twil, il-bidla għal sustanza oħra tad-DMARD (e.g. methotrexate), mingħajr ma ssir il-pročedura tat-tneħħija mill-ġisem (ara hawn taħt), tista' żżid ir-riskji anke għal żmien twil wara l-bidla (i.e. interazzjoni kinetika, tossiçità ta' l-organi).

L-istess jista' jingħad għal kura li tkun ittieħdet rečentement b'prodotti medičinali li jagħmlu effetti tossiku fil-fwied u fid-demmm (ež. methotrexate). Dawn jistgħu jikkawżaw aktar effetti mhux mixtieqa; għalhekk, l-kura b' leflunomide għandha tkun ikkunsidrata skont l-aspetti ta' benefiçji kontra r-riskji u huwa irrakkomandat li jkun hemm osservazzjoni aktar mill-qrib fil-faži inizjali wara li ssir il-bidla fil-mediçina.

### Reazzjonijiet fil-ġilda

F'każ ta' stomatite bl-ulçeri, leflunomide għandu jitwaqqaf.

Każijiet rari ħafna tas-sindrome ta' Stevens-Johnson jew in-nekrozi tossika u esfoljattiva tal-ġilda u Reazzjoni għall-Mediçina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS) kienu rrapportati f'pazjenti fuq leflunomide. Hekk kif wieħed jinduna b'reazzjonijiet tal-ġilda u/jew tal-mukoža li jistgħu jqajmu suspett ta' dawn ir-reazzjonijiet severi, Leflunomide ratiopharm u kwalunkwe trattament ieħor assočjat miegħu, għandhom jitwaqqfu kompletament, u l-pročedura biex jitneħħa leflunomide kollu mill-ġisem tinbeda minnufih. Huwa essenzjali li din issir bir-reqqa kollha f'dawn il-każijiet. F'każijiet bħal dawn, l-użu mill-ġdid ta' leflunomide huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Wara l-użu ta' leflunomide, ġew irrapportati psorijaži pustulari u li l-psorijaži tmur għall-aġħar. Wieħed jista' jikkunsidra jwaqqaf il-kura meta titqies il-marda tal-pazjent u l-passat mediku tiegħu.

Jistgħu jseħħu ulċeri fil-ġilda f'pazjenti waqt it-terapija b'leflunomide. Jekk jiġi ssuspettat li l-ulċeri fil-ġilda huma assoċjati ma' leflunomide jew jekk l-ulċeri fil-ġilda jippersistu minkejja terapija xierqa, wieħed għandu jikkunsidra jwaqqaf leflunomide u ssir proċedura kompluta ta' *washout*. Id-deċiżjoni sabiex jerga' jinbeda leflunomide wara l-ulċeri fil-ġilda għandha tkun ibbażata fuq il-ġudizzju kliniku ta' fejqan adegwat tal-feriti.

### Infezzjonijiet

Huwa magħruf li l-prodotti mediċinali bħal leflunomide, li għandhom effetti immunosoppressivi, jagħmlu l-pazjent aktar soxxettibbli għall-infezzjonijiet, inklużi dawk opportunisti. L-infezzjonijiet jistgħu jkunu aktar severi minnhom nfushom u għalhekk, għandu mnejn li jehtieġu kura minn kmieni u rigoruża. Jekk fl-eventwalità li l-infezzjonijiet ikunu severi u inkontrollabbli, jista' jkun meħtieġ li l-kura b'leflunomide titwaqqaf u ssir il-proċedura tat-tneħħija tiegħu mill-ġisem, kif inhu deskritt hawn taħt.

Każijiet rari ta' Multifocal Leukoencephalopathy Progressiva (PML) kienu rrapportati f'pazjenti li jirċievu l-kura b'leflunomide fost immunosoppressivi oħra.

Qabel ma tinbeda l-kura, il-pazjenti kollha għandhom jiġu evalwati għal tuberkułosi attiva jew inattiva ("rieqda"), skont ir-rakkomandazzjonijiet lokali. Dan jista' jinkludi l-passat mediku, il-possibbiltà ta' kuntatt preċedenti mat-tuberkułosi u/jew skreening xieraq bħal x-ray tal-pulmun, test ta' reazzjoni għat-tuberkułin u/jew analiżi permezz ta' *interferon-gamma release*, skont il-bżonn. Dawk kollha li jistgħu jiktbu riċetta għal leflunomide, ma jridux jinsew ir-riskju ta' riżultati negattivi falzi fit-test tar-reazzjoni għat-tuberkułin f'pazjenti morda b'mod serju jew b'defiċjenza fis-sistema immuni. Pazjenti b'passat mediku ta' tuberkułosi għandhom jiġu mharsa mill-viċin minhabba l-possibbiltà tar-reattivazzjoni tal-infezzjoni.

### Reazzjonijiet respiratorji

Mard tal-interstizju tal-pulmun, kif ukoll każijiet rari ta' ipertensjoni pulmonari ġew irrapportati waqt il-kura b'leflunomide (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskju tal-okkorrenza tagħhom jistgħu jiżdedu f'pazjenti bi storja ta' mard tal-interstizju tal-pulmun. Marda tal-interstizju tal-pulmun hija marda potenzjalment fatali, li tista' sseħħ b'mod akut waqt it-terapija. Sintomi pulmonari, bħal sogħla u qtugħ ta' nifs, jistgħu jiġġustifikaw il-waqfien tat-terapija u investigazzjoni ulterjuri, kif ikun xieraq.

### Newropatija periferika

Ġew irrapportati każijiet ta' newropatija periferika f'pazjenti li rċewew Leflunomide ratiopharm. Hafna mill-pazjenti rkupraw wara li twaqqaf Leflunomide ratiopharm. Madankollu kien hemm differenzi kbar fir-riżultat finali, jiġifieri, f'xi pazjenti n-newropatija telqgħet u f'xi pazjenti s-sintomi baqgħu hemm. Età ta' aktar minn 60 sena, mediċini newrotossiċi li jingħataw fl-istess waqt, u d-dijabete jistgħu jżidu r-riskju tan-newropatija periferika. Jekk pazjent jizviluppa newropatija periferika b'Leflunomide ratiopharm, ikkunsidra li twaqqaf il-kura b'Leflunomide ratiopharm u li ssir il-proċedura tal-eliminazzjoni tal-mediċina (ara sezzjoni 4.4).

### Kolite

Kolite, inkluż kolite mikroskopika ġiet irrapportata f'pazjenti ttrattati b'leflunomide. F'pazjenti fuq trattament b'leflunomide li jippreżentaw b'dijarea kronika mhux spjegata, għandhom jitwettqu proċeduri dijanjostiċi xierqa.

### Pressjoni tad-demmm

Il-pressjoni tad-demmm trid tkun iċċekkjata qabel ma tinbeda l-kura b'leflunomide u perjodikament wara.

### Prokreazzjoni (rakkomandazzjonijiet għall-irġiel)

Il-pazjenti rġiel għandhom ikunu konxji tal-possibbiltà ta' tossiċità għall-fetu kkawżata mill-missier. Kontraċezzjoni affidabbli waqt it-trattament b'leflunomide għandha tkun garantita ukoll.

M'hemmx *data* speċifika dwar ir-riskju tat-tossiċità għall-fetu li tkun ġejja mill-missier. Madankollu, studji fl-annimali biex jevalwaw dan ir-riskju speċifiku ma sarux. Biex jitnaqqas kull riskju possibbli, irġiel li jixtiequ jsiru missirijiet għandhom iqisu jekk għandhomx iwaqqfu l-użu ta' leflunomide u jiehdu 8 g colestyramine 3 darbiet kuljum għal 11-il jum jew 50 g ta' trab ta' charcoal medicinali attiv 4 darbiet kuljum għal 11-il jum.

Fiz-żewġ każijiet, il-konċentrazzjoni ta' A771726 fil-plażma imbagħad trid titkejje għall-ewwel darba. Aktar tard, il-konċentrazzjoni ta' A771726 fil-plażma trid terġa' tiġi determinata wara intervall ta' mhux anqas minn 14-il jum. Jekk iż-żewġ konċentrazzjonijiet fil-plażma jkunu inqas minn 0.02 mg/L, u wara stennija ta' mhux anqas minn 3 xhur, ir-riskju ta' tossiċità għall-fetu huwa żgħir hafna.

### Il-proċedura biex jitneħħa leflunomide mill-gisem

Għandu jingħata 8 g colestyramine 3 darbiet kuljum. Minnflok dan, jista' jingħata 50 g ta' charcoal medicinali attiv 4 darbiet kuljum. Il-proċedura tat-tneħħija sħiħa normalment hija ta' 11-il jum. It-tul ta' żmien jista' jkun modifikat skont il-varjabbli kliniċi u dawk tal-laboratorju.

### Interferenza b'determinazzjoni ta' livelli ta' kalċju jonizzat

Il-kejl tal-livelli ta' kalċju jonizzat jista' juri tnaqqis falz fil-valuri taħt il-kura b'leflunomid u/jew teriflunomid (il-metabolit attiv ta' leflunomide) skont it-tip ta' analizzatur ta' kalċju jonizzat użat (pereżempju analizzatur bil-gas tad-demem). Għaldaqstant, il-plawsibbiltà ta' tnaqqis osservat fil-livelli ta' kalċju jonizzat jehtieg li jiġi indirizzat f'pazjenti taħt il-kura b'leflunomid jew teriflunomid. F'każ ta' kejl dubjuż, huwa rakkomandat li tiġi determinata l-konċentrazzjoni totali tal-kalċju fis-serum aġġustat għall-albumina.

### Eċċipjenti

#### *Lactose*

Leflunomide ratiopharm fih il lactose. Pazjenti bi problemi rari u ereditarji t'intolleranza għall-galaktosju, id-defiċjenza totali ta' lactase, jew il-malassorbiment tal-glukusju-galaktosju, m'għandhomx jiehdu dan il-prodott medicinali.

#### *Sodium*

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma sarux studji dwar l-effett ta' medicini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott fladulti.

Żieda fl-effetti mhux mixtieqa jistgħu jokkorru f'każ ta' użu reċenti jew konkormittanti ta' prodotti medicinali epatotossiċi jew ematotossiċi jew meta l-kura b'leflunomide tkun segwita bl-użu ta' dawn il-prodotti medicinali, mingħajr perijodu tat-tneħħija (ara wkoll il-gwida li tikkonċerna l-użu ta' trattamenti b'sustanzi konkormittanti, sezzjoni 4.4). Għalhekk, l-osservazzjoni mill-qrib tal-parametri ta' l-enżimi tal-fwied u dawk tad-demem hija irrakkomandata li ssir fil-fażi tal-bidu wara l-bidla.

## Methotrexate

Fi studju żgħir (n = 30) fejn leflunomide (10 sa 20 mg kuljum) ingħata ma' methotrexate (10 sa 25 mg fil-ġimgħa), il-livelli ta' l-enzimi tal-fwied żdiedu minn darbtejn sa 3 darbiet aktar f' 5 minn 30 pazjent. Dawn il-livelli għoljin niżlu kollha, 2 minnhom meta tkomplew jingħataw iż-żewġ prodotti mediċinali, fil-waqt li fit-3 l-oħra wara li twaqqaf leflunomide. Kien hemm żieda ta' aktar minn 3 darbiet f' 5 pazjenti oħra. Anke dawn kienu riżolti, 2 bit-tkomplija tal-kura biż-żewġ prodotti mediċinali, waqt li fi 3 wara li twaqqaf leflunomide.

F' pazjenti b' artrite tat-tip reumatoidje, ma kienx hemm interazzjoni farmakokinetika bejn leflunomide (10 sa 20 mg kuljum) u methotrexate (10 sa 25 mg fil-ġimgħa).

## Tilqim

M'hemmx taġġir kliniku dwar l-effikaċja u s-sigurtà tat-tilqim waqt il-kura b' leflunomide. It-tilqim b' vaċċini ħajjin u attenwati, madanakollu, mhux irrakkomandat. Wieħed għandu jżomm f' moħħu l-*half-life* twila ta' leflunomide, meta jkun qed jikkunsidra li jingħata vaċċin ħaj u attenwat wara li jkun twaqqaf it-teħid ta' Leflunomide ratiopharm.

## Warfarin u antikoagulanti coumarine oħra

Kien hemm rapporti ta' każijiet ta' żieda fil-hin ta' prothrombin, meta leflunomide u warfarin jittiehdu flimkien. Kienet osservata interazzjoni farmakodinamika bejn warfarin u A771726 f' studju ta' farmakoloġija klinika (ara aktar 'l isfel). Għalhekk, meta jkun hemm ukoll it-teħid ta' warfarin, huwa rrakkomandat li l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) jiġi segwit u mmonitorjat mill-viċin.

## NSAIDS/Kortikosteroidi

Jekk il-pazjent diġà qiegħed fuq is-sustanzi mhux steroidi kontra l-infjammazzjoni (NSAIDs), u/jew l-kortikosteroidi, dawn jistgħu jitkomplew wara li jinbeda leflunomide.

## L-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq leflunomide:

### *Cholestyramine jew charcoal attivat*

Huwa rrakkomandat li l-pazjenti li qed jirċievu leflunomide m'għandhomx ikunu ikkurati b' colestyramine jew bit-trab ta' faħam mediċinali attivat, għax dan iwassal għal tnaqqis mgħaġġel u sinifikanti fil-livell ta' l-A771726 fil-plażma (il-prodott attiv tal-metaboliżmu ta' leflunomide; ara wkoll sezzjoni 5). Il-mekkanizmu nvolut huwa maħsub li jinterrompi ir-ċiklaġġ enteroepatiku u/jew id-dijalizi gastro-intestinali ta' A771726.

### *Inibituri u stimulatori ta' CYP450*

Studji ta' inibizzjoni *in vitro* f' mikrosomi umani tal-fwied jissuġġerixxu li ċ-ċitokromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 u 3A4 huma involuti fil-metaboliżmu ta' leflunomide. Studju *in vivo* dwar l-interazzjoni leflunomide u cimetidine (inibitur dgħajef u mhux speċifiku ta' ċ-ċitokromju P450 (CYP)) wera li ma kellux impatt sinifikanti fuq l-espożizzjoni ta' A771726. Wara t-teħid konkometanti ta' doża waħda ta' leflunomide, f' pazjenti li kienu qed jieħdu dozi multipli ta' rifampicin (stimulator mhux speċifiku ta' ċ-ċitokromju P450), il-livelli l-aktar għoljin ta' A771726 żdiedu b' madwar 40%, fil-waqt li l-AUC ma nbidlitx b' mod sinifikanti. Il-mekkanizmu ta' dan l-effett mhux ċar.

## L-effett ta' leflunomide fuq prodotti mediċinali oħra:

### *Kontraċettivi orali*

Fi studju fejn leflunomide ngħata flimkien mal-pillola kontraċettiva orali tat-tip ta' tlett fażijiet, li kellha 30 µg ethinyloestradiol, lill-voluntiera nisa b' saħħithom, ma kienx hemm tnaqqis ta' l-effett



kontraċettivi tal-pillola, u l-komportament farmakokinetiku ta' l-A771726 kien fil-limitu previst. Ġiet osservata interazzjoni farmakokinetika bejn kontraċettivi orali u A771726 (ara aktar 'l isfel).

L-istudji ta' interazzjoni farmakokinetika u farmakodinamika li ġejjin saru b' A771726 (il-prodott metaboliku attiv prinċipali ta' leflunomide). Peress li fid-dożi rakkomandati interazzjonijiet simili bejn medicina u oħra ma tistax tiġi eskluża għal leflunomide, ir-riżultati tal-istudji u r-rakkomandazzjonijiet li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati f'pazjenti kkurati b'leflunomide:

Effett fuq repaglinide (substrat ta' CYP2C8)

Kien hemm żieda fil-medja tas- $C_{max}$  u tal-AUC (1.7 u 2.4 darbiet rispettivament) ta' repaglinide, wara l-ġhoti ta' dożi ripetuti ta' A771726 u dan jissuġġerixxi li A771726 hu inibitur ta' CYP2C8 *in vivo*. Għalhekk, huwa rakkomandat li bl-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati minn CYP2C8, bħal repaglinide, paclitaxel, pioglitazone jew rosiglitazone, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għax jista' jkollhom espożizzjonijiet aktar għolja.

Effett fuq il-kaffeina (substrat ta' CYP1A2)

Dożi ripetuti ta' A771726 naqqsu l-medja tas- $C_{max}$  u l-AUC ta' kaffeina (substrat ta' CYP1A2) bi 18% u 55%, rispettivament, u dan jissuġġerixxi li A771726 jista' jkun stimulator dgħajef ta' CYP1A2 *in vivo*. Għalhekk, prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati minn CYP1A2 (bħal duloxetine, alosetron, theophylline u tizanidine) għandhom jintużaw b'kawtela matul il-kura għax jista' jkun hemm tnaqqis fl-effikaċja ta' dawn il-prodotti.

L-effett fuq substrati tat-trasportatur tal-anjoni organiċi 3 (OAT3)

Kien hemm żieda fil-medja tas- $C_{max}$  u tal-AUC (1.43 u 1.54 darbiet rispettivament) ta' cefaclor, wara l-ġhoti ta' dożi ripetuti ta' A771726, u dan jissuġġerixxi li A771726 hu inibitur ta' OAT3 *in vivo*. Għalhekk, meta jingħata flimkien ma' substrati ta' OAT3, bħal cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexate u zidovudine, il-kawtela hi rakkomandata.

L-effett fuq BCRP (Proteina ta' Reżistenza għal Kanċer fis-Sider) u/jew substrati ta' polypeptide B1 u B3 li jittrasportaw l-anjoni organiċi (OATP1B1/B3)

Kien hemm żieda fil-medja tas- $C_{max}$  u l-AUC (2.65 u 2.51 darbiet, rispettivament) ta' rosuvastatin, wara l-ġhoti ta' dożi ripetuti ta' A771726. Madankollu, ma deher li kien hemm l-ebda impatt ta' din iż-żieda fl-espożizzjoni għal rosuvastatin fil-plażma fuq l-attività ta' HMG-CoA reductase. Jekk jintużaw flimkien, id-doża ta' rosuvastatin m'għandhiex taqbeż l-10 mg kuljum. Għal substrati oħrajn ta' BCRP (eż., methotrexate, topotecan, sulfasalazine, daunorubicin, doxorubicin) u l-familja ta' OATP, speċjalment l-inibituri ta' HMG-Co reductase (eż., simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexate, nateglinide, repaglinide, rifampicin) l-ġhoti fl-istess hin għandu wkoll isir b'kawtela. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' espożizzjoni eċċessiva għall-prodotti mediċinali u għandu jitqies it-tnaqqis fid-doża ta' dawn il-prodotti mediċinali.

L-effett fuq kontraċettivi orali (0.03 mg ethinylestradiol u 0.15 mg levonorgestrel)

Kien hemm żieda fil-medja tas- $C_{max}$  u l-AUC<sub>0-24</sub> (1.58 u 1.54 darbiet, rispettivament) ta' ethinylestradiol, u fis- $C_{max}$  u l-AUC<sub>0-24</sub> (1.33 u 1.41 darbiet, rispettivament) ta' levonorgestrel, wara l-ġhoti ta' dożi ripetuti ta' A771726. Filwaqt li din l-interazzjoni mhix mistennija li taffettwa b'mod avvers l-effikaċja ta' kontraċettivi orali, wieħed għandu jagħti każ tat-tip ta' kura ta' kontraċettivi orali li tingħata.

L-effett fuq warfarin (substrat ta' CYP2C9)

Dożi ripetuti A771726 ma kellhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' warfarin S, u dan jindika li A771726 mhuwiex inibitur jew stimulator ta' CYP2C9. Madankollu, ġie osservat tnaqqis ta' 25% fil-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) massimu meta A771726. ingħata flimkien ma' warfarin meta mqabbel ma' warfarin wahdu. Għalhekk, meta jingħata flimkien ma' warfarin, huwa rakkomandat li l-INR jiġi segwit u mmonitorjat mill-qrib.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

Il-prodott metaboliku attiv ta' leflunomide A771726 kien huwa maħsub li jista' jagħmel difetti serji tat-twelid meta jingħata waqt it-tqala. Leflunomide ratiopharm m'għandux jingħata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa sentejn wara it-trattament (ara "perijodu ta' stennija" hawn isfel), jew sa 11-il jum wara it-trattament (ara "ż-żmien imqassar biex jitneħħa leflunomide", hawn isfel).

Il-pazjenta għandha tingħata l-parir li jekk jittardjalha l-pirjid, jew għal xi raġuni oħra tissuspetta li hija tqila, għandha tavża lit-tabib immedjatament biex isirilha test tat-tqala, u jekk dan ikun pożittiv, it-tabib u l-pazjent għandhom jiddiskutu r-riskju għat-tqala. Huwa possibbli li meta jitniżżel malajr il-livell tal-prodott metaboliku attiv, billi tintuża l-proċedura tat-tneħħija deskritta hawn taht, hekk kif mill-ewwel jittardja l-pirjid, jista' jitnaqqas ir-riskju għall-fetu b'leflunomide.

Fi studju prospettiv żgħir fin-nisa (n=64) li saru involontarjament tqal waqt li kienu qeġħdin jiehdu l-leflunomide għal mhux aktar minn tliet ġimgħat wara l-konċepiment u segwit minn proċedura tattneħħija tad-droga, l-ebda differenzi (p=0.13) ma kienu osservati fir-rata ġenerali tad-difetti strutturali kbar (5.4%) meta mqabbel ma' wiehed jew l-ieħor mil-gruppi komparati (4.2% tal-grupp mqabbel talmarda [n=108] u 4.2% f'nisa tqal b'saħħithom [n=78]).

Għan-nisa li qed jiehdu l-kura b'leflunomide u li jixtiequ joħorgu tqal, waħda minn dawn il-proċeduri hija irrakkomandata biex jiżguraw li l-fetu ma jkunx espost għal livelli tossiċi ta' l-A771726 (il-mira tal-livell huwa inqas minn 0.02 mg/L):

### *Żmien ta' stennija*

Il-livelli fil-plażma ta' A771726 huma mistennija li jkunu 'l fuq minn 0.02 mg/L għal żmien twil. Il-livell mistenni jonqos taht dak ta' 0.02 mg/L wara madwar sentejn li titwaqqaf il-kura b'leflunomide.

Wara perijodu ta' stennija ta' sentejn, il-livell ta' A771726 fil-plażma għandu jitkejjel għall-ewwel darba. Wara, il-livell ta' A771726 fil-plażma għandu jerga' jkun iċċekkjat mhux inqas minn 14-il jum wara. Jekk il-livelli fil-plażma taż-żewġ kampjuni huma inqas minn 0.02 mg/L, mhux mistenni li jkun hemm riskju teratogeniku.

Għal aktar informazzjoni fuq l-ittestjar tal-kampjuni, jekk jogħġbok ikkuntattja lid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, jew ir-rappreżentant lokali tiegħu (ara sezzjoni 7).

### *Il-proċedura biex jitneħħa leflunomide mill-ġisem*

Wara li jitwaqqaf it-trattament ta' leflunomide

- jingħata 8 g colestyramine 3 darbiet kuljum għall-perijodu ta' 11-il jum
- inkella, 50 g ta' trab ta' faħam mediċinali attivat li jittiehed 4 darbiet kuljum għall-perijodu ta' 11-il jum.

Madankollu, anke wara li tintuża waħda minn dawn il-proċeduri ta' tneħħija, il-verifika b'żewġ testijiet separati, magħmulin b'intervall ta' mhux inqas minn 14-il jum, u perijodu ta' stennija ta' xahar u nofs mit-test li juri livell ta' inqas minn 0.02 mg/L, huwa meħtieġ qabel il-fertilizzazzjoni.

Nisa li jistgħu jkollhom it-tfal, għandhom ikunu avżati li ż-żmien ta' stennija huwa ta' sentejn wara li l-kura titwaqqaf u qabel ma jistgħu joħorgu tqal. Jekk il-perijodu ta' stennija ta' madwar sentejn,

b' metodu kontraċettivi ta' min jorbot fuqu, mhux prattikabbli, il-profilassi bil-proċedura tat-tneħħija tista' tkun irrakkomandata.

Kemm colestyramine, kif ukoll t-trab ta' faħam mediċinali attivati, jistgħu jeffettwaw l-assorbiment ta' l-estrogeni u l-proġestogeni. Dan jista' ma jiżgurax kontraċezzjoni ta' min jorbot fuqha, bil-kontraċettivi orali, waqt il-proċedura tat-tneħħija bil-colestyramine u trab ta' faħam mediċinali attivati. L-użu ta' metodi oħra ta' kontraċezzjoni huwa irrakkomandat.

### Treddiġh

Studji fl-annimali wrew li leflunomide, jew il-prodotti metabolici tiegħu, jgħaddu fil-ħalib tas-sider. Għalhekk, nisa li qegħdin ireddgħu m'għandhomx jieħdu leflunomide.

### Fertilità

Ir-riżultati ta' studji dwar il-fertilità fl-annimali ma wrew l-ebda effett fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa, iżda ġew osservati effetti avversi fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel fi studji dwar tossiċità minn dozi ripetuti (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

F'każ ta' effetti mhux mixtieqa, bħal sturdament, il-hila tal-pazjent biex jikkonċentra u jirreaġixxi kif xieraq, tista' tonqos. F'każijiet bħal dawn il-pazjenti għandhom jieqfu milli jsuqu vetturi u jużaw il-magni.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar irrapportati bi leflunomide huma: zieda hafifa fil-pessjoni tad-demem, lewkopenja, parasteżija, uġiġh ta' ras, sturdament, dijarrea, tqalligh, rimettar, disturbu tal-mukuża fil-ħalq (e.g. stomatite bl-afte, ulċeri tal-ħalq), uġiġh addominali, twaqqiġh tax-xagħar aktar minn normal, ekżema, raxx (jinkludi raxx ikkaratterizzat minn titbiġh u ponot), ħakk, ġilda xotta, tenosynovitis, zieda fi CPK, anoreksja, telf fil-piż (normalment mhux sinifikanti), astenja, reazzjonijiet allergici ħfief u livelli għoljin tal-parametri tal-fwied (l-enzimi *transaminases* [speċjalment ALT], anqas spiss gamma-GT, *alkaline phosphatase*, bilirubin).

Klassifika tal-frekwenzi mistennija:

Komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjeta' tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

### *Infazzjonijiet u infestazzjonijiet*

Rari: infazzjonijiet severi, inkluż sepsis li tista' tkun fatali

Bħal sustanzi oħra li għandhom potenzjal immunosoppressiv, leflunomide jista' jżid is-suxxettibbiltà għall-infazzjonijiet, inklużi dawk opportunistici (ara wkoll sezzjoni 4.4). Għalhekk, l-inciżenza totali ta' infazzjonijiet tista' tiżdied (partikolarment ir-rinite, il-bronkite u l-pulmonite).

### *Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)*

Ir-riskju ta' tumuri malinni, partikolarment il-mard limfoproliferattiv, jiżdied bl-użu ta' xi uħud missustanzi immunosoppressivi.

#### *Disturbi tad demm u tas-sistema limfatika*

Komuni:	lewkopenja (lewkoċiti >2 G/L)
Mhux komuni:	anemija, tromboċitopenja ħafifa (plejtlets <100 G/L)
Rari:	panċitopenja (probabilment minn mekkanizmu anti-proliferattiv), lewkopenja (lewkoċiti <2 G/L), esinofilja
Rari ħafna:	għadd baxx ħafna tal-granuloċiti

L-użu reċenti, konkromittanti jew konsekuttiv, ta' sustanzi potenzjalment tossiċi għall-mudullun, jistgħu jkunu assoċjati ma' riskju akbar ta' effetti avversi ematoloġiċi.

#### *Disturbi fis-sistema immuni*

Komuni:	reazzjonijiet allergiċi ħfief
Rari ħafna:	reazzjonijiet severi anafilattiċi jew reazzjonijiet anafilattojdi, vaskulite, li tinkludi lvaskulite nekrotika tal-ġilda

#### *Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni*

Komuni:	żieda fi CPK
Mhux komuni:	livell baxx ta' potassju fid-demm, iperlipidemja, ipofosfatimja
Rari:	żieda f'LDH
Mhux magħruf:	ipojuriċimja

#### *Disturbi psikjatriċi*

Mhux komuni:	anzjetà
--------------	---------

#### *Disturbi fis-sistema nervuża*

Komuni:	parasteżija, uġiġħ ta' ras, sturdament, newropatija periferali
---------	--

#### *Disturbi fil-qalb*

Komuni:	żieda ħafifa fil-pressjoni tad-demm
Rari:	żieda qawwija fil-pressjoni tad-demm

#### *Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali*

Rari:	disturbi ta' l- <i>interstitium</i> tal-pulmun (inkluża l-pulmonite intertizzjali), li tista' tkun fatali
Mhux magħruf:	ipertensjoni pulmonari

#### *Disturbi gastro-intestinali*

Komuni:	kolite inkluż kolite mikroskopika bħal kolite limfoċitika, kolite kollagenuża, dijarea, tqalligħ, rimettar, disturbi tal-mukuża fil-ħalq (e.g. stomatite bl-afte, ulċeri tal-ħalq), uġiġħ addominali
---------	--

Mhux komuni:	disturbi tat-tegħim
Rari ħafna:	pankreatite

#### *Disturbi fil-fwied u fil-marrara*

Komuni:	livelli għoljin tal-parametri tal-fwied (l-enzimi <i>transaminases</i> [speċjalment ALT], anqas spiss gamma-GT, <i>alkaline phosphatase</i> , bilirubin
Rari:	epatite, suffejra/kolestazi
Rari ħafna:	ħsara severa tal-fwied bħal insuffiċjenza tal-fwied u nekrosi akuta tal-fwied, li jistgħu jkunu fatali

#### *Disturbi fil-ġilda u fil-tessuti ta' taht il-ġilda*

Komuni:	twaqqiġħ tax-xagħar aktar minn normal, ekżema, raxx (jinkludi raxx ikkaratterizzat minn titbiġħ u ponot), ħakk, ġilda xotta,
Mhux komuni:	urtikarja
Rari ħafna:	in-nekrolizi tossika tal-ġilda, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme

Mhux magħruf lupus eritematożu kutanju, psorijażi pustulari jew il-psorijażi tmur għall-agħar, Reazzjoni għall-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS), ulċeri fil-gilda

*Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue*

Komuni: tenosinovite  
Mhux komuni: qtugħ ta' l-għerq tal-muskolu

*Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria*

Mhux magħruf: insufficjenza renali

*Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider*

Mhux magħruf: tnaqqis marġinali (u riversibbli) fil-koncentrazzjoni ta' l-isperma, l-għadd shiħ ta' l-ispermi, u ċ-ċaqliq mgħaġġel u progressiv

*Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata*

Komuni: anoreksja, telf fil-piż (normalment mhux sinifikanti), astenja

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

## 4.9 Doża eċċessiva

### Sintomi

Kien hemm rapporti ta' pazjenti li kienu qegħdin jieħdu dozi eċċessivi u fit-tul ta' leflunomide, b'dożaġġ sa ħames darbiet akbar kuljum minn dak irrakkomandat, kif ukoll rapporti ta' dozi eċċessivi u akuti, fladulti u fit-tfal. Fil-maġġoranza tal-każjiet fejn kienu qegħdin jittieħdu dozi eċċessivi, ma kienx hemm rapporti ta' effetti avversi. L-effetti avversi konsistenti mal-profil ta' sigurtà ta' leflunomide kienu: uġiġh addominali, dardir, dijarrea, livelli għoljin ta' l-enzimi tal-fwied, anemija, lewkopenja, ħakk u raxx.

### Trattament

F'każ ta' dozi eċċessivi jew tossiċi, l-użu ta' colestyramine jew ta' faħam huwa irrakkomandat biex iħaffef it-tneħħija. Meta colestyramine ingħata mill-halq f'doża ta' 8 g tliet darbiet kuljum għal 24 siegħa lil tliet voluntieri b'saħħithom, il-livelli ta' A771726 fil-plażma tnaqqsu b'madwar 40% f'24 siegħa, u b'49% sa 65% f'48 siegħa.

Intwera li t-teħid ta' faħam attiv (trab f'suspensjoni) mill-halq jew permezz ta' tubu li jgħaddi mill-immieher u jidhol fl-istonku (50 g kull 6 sigħat għal 24 siegħa), jnaqqas il-livelli fil-plażma talprodott metaboliku attiv, A771726, b' 37% f'24 siegħa u b'48% f'48 siegħa.

Dawn il-proċeduri ta' tneħħija jistgħu jkunu repetuti jekk huwa klinikament indikat.

Studji fuq id-dijalizi tad-demem u pazjenti CAPD (dawk fuq saqajhom li qegħdin jagħmlu dijalizi kronika mill-peritonew) juru li l-A771726, il-prodott metaboliku ewlieni ta' leflunomide, mhux dijaliżzabbli.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi selettivi li jbaxxu l-immunità, Kodiċi ATC: L04AA13.

## Farmakoloġija fil-bniedem

Leflunomide huwa sustanza b'karatteristiċi anti-proliferattivi li taġixxi bħala prodott anti-rewmatoloġiku.

## Farmakoloġija fl-annimali

Leflunomide huwa effettiv f' mudelli ibbażati fuq annimali bl-artrite, u mard iehor awto-immunoloġiku u t-trapjanti, l-aktar meta jingħata waqt il-faži ta' sensitizzazzjoni. Għandu karatteristiċi immunosuppressivi u li jikkontrollaw r-reazzjonijiet immunoloġiċi, jaġixxi bħala sustanza anti-proliferattiva, u juri karatteristiċi anti-infjammatorji. Leflunomide użat f' mudell ta' annimali b' mard awto-immunoloġiku, juri l-aħjar effett protettiv meta jingħata fil-faži bikrija ta' mard progressiv.

*In vivo*, huwa metabolizzat malajr u kważi kompletament għal A771726, li huwa attiv *in vitro* u li huwa prezunt li jikkawża l-effett terapewtiku.

## Mekkaniżmu ta' azzjoni

A771726, li huwa il-prodott metaboliku attiv ta' leflunomide, jinibixxi l-enzima *dihydroorotate dehydrogenase* (DHODH) fil-bniedem, u juri attività anti-proliferattiva.

## Effikaċja klinika u sigurtà

### *Artrite reumatika*

L-effikaċja ta' leflunomide fil-kura ta' l-artrite reumatika ntweriet f' 4 provi ikkontrollati (1 fil-faži II u 3 fil-faži III). Fl-istudju tal-faži II, YU203, 402 pazjenti li kellhom l-artrite reumatika attiva kienu mqassmin, mingħajr għażla, f'erba' gruppi: dawk bil-plaċebo (n = 102) u dawk b'5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) jew 25 mg (n = 104) leflunomide kuljum. It-tul tal-kura kien ta' 6 xhur.

Il-pazjenti kollha fuq leflunomide fil-provi tal-faži III inbdew fuq doża inizjali ta' 100 mg għal tlett ijiem.

L-istudju MN301 kien fih 358 pazjent li kellhom l-artrite reumatika attiva. Dawn kienu mqassmin, mingħajr għażla, fi tlett gruppi: dawk li ngħataw 20 mg leflunomide kuljum (n = 133), dawk li ngħataw 2 g sulphasalazine kuljum (n = 133) jew il-plaċebo (n = 92). It-tul tal-kura kien ta' 6 xhur.

L-istudju MN303, li kien *blinded* ma kienx obligatorju u kien twil 6 xhur; u sar bħala kontinwazzjoni tal-MN301, mingħar ma kien ikkontrollat bil-plaċebo. Hawnhekk, kien ikkomparat l-effett ta' leflunomide ma' sulphasalazine f' medda ta' 12-il xahar.

Fl-istudju MN302 999 pazjent bl-artrite reumatika attiva tqassmu f' żewġ gruppi, wiehed fejn ingħataw 20 mg leflunomide kuljum (n = 501), u l-iehor fejn ingħataw 7.5 mg methotrexate filgimgha, b'zieda għall-15 mg fil-gimgha (n = 498). It-tehid addizzjonali ta' folate ma kienx obligatorju u ntuża biss minn 10% tal-pazjenti. Il-kura damet 12-il xahar.

Fl-istudju US301, tqassmu, mingħajr għażla, 482 pazjent bl-artrite reumatika attiva fi tliet gruppi: dawk li ngħataw 20 mg leflunomide kuljum (n = 182), dawk li ingħataw 7.5 mg methotrexate filgimgha b'zieda għall-15 mg fil-gimgha (n = 182) u dawk bil-plaċebo (n = 118). Il-pazjenti kollha ngħataw 1 mg folate bid. Il-kura damet 12-il xahar.

Leflunomide, f'doża ta' mhux inqas minn 10 mg kuljum (minn 10 sa 25 mg fl-istudju YU203, 20 mg fl-istudji MN301 u US301), kien superjuri għall-plaċebo, u statistikament sinifikanti, fit-tnaqqis tassinjali u s-sintomi ta' l-artrite reumatika fit-3 provi kollha ikkontrollati bil-plaċebo. Ir-rati ta' rispons skont l-ACR (il-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija) fl-istudju YU203 kienu 27.7% bil-plaċebo u 31.9% b'5 mg, 50.5% b'10 mg u 54.5% b'25 mg, kuljum. Fil-provi tal-faži III, ir-rati ta' rispons skont l-ACR għal 20 mg leflunomide kuljum kontra il-plaċebo, kienu ta' 54.6% kontra 28.6% (studju MN301), u 49.4% kontra 26.3% (studju US301). Wara 12-il xahar ta' kura attiva, ir-rati ta' rispons skont l-ACR fil-pazjenti fuq leflunomide kienu 52.3% (studji MN301/303), 50.5% (studju MN302) u 49.4% (studju US301), ikkomparati ma' 53.8% (studji MN301/303) tal-pazjenti fuq sulphasalazine, 64.8% (studju MN302), u 43.9% (studju US301) tal-pazjenti fuq methotrexate.

Fl-istudju MN302 leflunomide kien anqas effettiv minn methotrexate b' mod sinifikanti. Madankollu, fl-istudju US301 ma kienx hemm differenzi sinifikanti bejn leflunomide u methotrexate fil-parametri t'effikaċja primarja. Ma ntwerietx differenza bejn leflunomide u sulphasalazine (studju MN301). L-effett tal-kura b'leflunomide deher għeluq ix-xahar, stabilizza f'perijodu ta' bejn 3 u 6 xhur u nżamm tul il-kors talkura.

Studju *randomised* u *double blind* fejn il-pazjenti nqassmu f'żewġ gruppi paralleli, u li kellhom mard ta' l-istess grad ta' severità, qabbel l-effikaċja relattiva ta' dozi regolari u mantnuti ta' wara, b'10 mg u 20 mg ta' leflunomide. Mir-riżultati li ħarġu, wieħed jista' jikkonkludi li l-effikaċja kienet aħjar fil-grupp li ħa d-doża regolari u mantnuta ta' wara, ta' 20 mg, fil-waqt li r-riżultati tas-sigurtà jiffavorixxu d-doża regolari, mantnuta u ta' wara, ta' 10 mg.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Leflunomide kien studjat f'diversi ċentri fi prova waħda, tat-tip *randomised, double blind* u *active-controlled*, f'94 pazjent (47 f' kull grupp) li kellhom l-artrite reumatika taż-żgħażaġh u li nvolviet diversi gögi tul il-kors tagħha. Il-pazjenti kienu minn 3 snin sa 17-il sena fl-età b' JRA attiva u li involviet diversi gögi, irrispettivament ta' kif bdiet, u fejn il-pazjenti qatt ma' kienu nġhataw methotrexate jew leflunomide. F'din il-prova, d-doża tal-bidu u d-doża regolari u mantnuta ta' wara, ta' leflunomide, kienu mfassla għal tliet kategoriji, skont il-piż: <20 kg, 20-40 kg, u >40 kg. Wara 16-il ġimgħa trattament, id-differenzi fir-rati tar-rispons kienu statistikament sinifikanti favur methotrexate għall-JRA *Definition of Improvement (DOI)* >30% (p = 0.02). F'dawk li rrispondew, l-effett pożittiv kien mantnut għal 48 ġimgħa (ara sezzjoni 4.2).

Il-firxa tal-ġrajjet avversi ta' leflunomide u methotrexate kienu l-istess, iżda d-doża użata fis-sugġetti ħfief fil-piż wasslet għall-espożizzjoni aktar baxxa (ara sezzjoni 5.2). Din id-data ma tippermettix li ssir rakkomandazzjoni ta' doża simultanjament effettiva u mhux perikoluża.

### *Artrite psorjatika*

L-effikaċja ta' leflunomide intwera fi studju wieħed 3L01, li kien ikkontrollat, *randomised* u *double blind* u li sar fuq 188 pazjent bl-artrite psorjatika, ittrattati b'20 mg/jum. It-tul ta' żmien tat-trattament kien ta' 6 xhur.

Leflunomide f'doża ta' 20 mg/jum kien superjuri b' mod sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo fit-tnaqqis tas-sintomi ta' l-artrite f'pazjenti bl-artrite psorjatika: il-pazjenti li kienu jissodisfaw il-PsARC (*Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria*) kienu 59% għall-grupp ta' leflunomide u 29.7% għall-grupp tal-plaċebo, fi żmien 6 xhur (p <0.0001). L-effett ta' leflunomide fuq it-titjib tal-funzjoni u t-tnaqqis tal-lezjonijiet tal-ġilda kien modest.

### *Studji wara li l-prodott tqiegħed fis-suq*

Studju magħmul b' mod arbitrarju eżamina l-effikaċja klinika, ikkalkulata bħala rata ta' pazjenti li rrispondew għall-kura, f'pazjenti li kellhom artrite reumatika kmieni u li qatt ma ħadu mediċini tat-tip DMARD (n = 121). Dawn irċevew jew 20 mg jew 100 mg ta' leflunomide f'żewġ gruppi paralleli waqt l-ewwel perijodu *double-blind* ta' tliet ijiem. Dan l-ewwel perijodu ġie segwit minn perijodu ta' manteniment *open-label* ta' tliet xhur li matulhom iż-żewġ gruppi rċevew 20 mg ta' leflunomide kuljum. Fil-popolazzjoni taht studju, meta tieħu kollox in konsiderazzjoni, ma deherx li kien hemm xi żieda fil-benefiċċju bl-użu ta' doża ta' kkargar. It-tagħrif dwar is-sigurtà li nkiseb miż-żewġ gruppi ta' kura kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' leflunomide, madankollu, l-inċidenza ta' avvenimenti avversi gastro-intestinali u ta' żieda fl-enzimi tal-fwied kellhom tendenza li jkunu oġhla fil-pazjenti li kienu qed jirċievu d-doża ta' kkargar ta' 100 mg ta' leflunomide.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Leflunomide jiġi mibdul malajr fil-prodott metaboliku attiv, A771726, permezz tal-*first pass metabolism* (ftuħ taċ-ċirku) fit-tessut tal-musrana u l-fwied. Fi studju fejn intuża leflunomide, immarkat bl-użu ta' <sup>14</sup>C radjutikkettat fi tliet voluntiera b'saħħithom, ma nstabx leflunomide mhux

mibdul fil-plażma, fl-awrina u fl-ippurgar. Fi studji oħrajn, il-livelli ta' leflunomide mhux mibdul fil-plażma, kienu osservati f'każijiet rari, madankollu, f'livelli ta' ng/mL tal-plażma. L-uniku prodott metaboliku radjuattiv li deher fil-plażma kien A771726. Dan il-prodott metaboliku huwa essenzjalment responsabbli għall-attività kollha *in vivo* ta' leflunomide.

### Assorbiment

Tagħrif dwar it-tneħħija, fl-istudju tal-<sup>14</sup>C uriet li mhux inqas minn 82 sa 95% tad-doża kienet assorbita. Iż-żmien biex jintlaħaq l-oġġla livelli ta' A771726 fil-plażma jvarja hafna; l-oġġla livelli fil-plażma jistgħu jintlaħqu bejn siegħa u 24 siegħa wara t-teħid ta' darba. Leflunomide jista' jingħata ma' l-ikel, għaliex l-ammont li ġie assorbit f'dawk li kielu u f'dawk li kienu sajmin kien komparabbli. Minhabba li A771726 għandu *half-life* twila hafna (madwar ġimgħatejn), fi studji kliniċi, kienet mgħotija doża għolja tal-bidu ta' 100 mg, għal 3 ijiem, biex tiffaċilita l-kisba mgħaġġla ta' livelli, fi stat stabbli, ta' A771726. Mingħajr id-doża għolja tal-bidu huwa stmat li ż-żmien biex jintlaħaq l-istat stabbli tal-livelli fil-plażma kien idum kważi xaharejn bid-doża normali. Fi studji b'doži multipli, f'pazjenti li kellhom l-artrite reumatika, il-parametri farmakokinetiċi ta' A771726 kienu linejari, f'firxa ta' dożaġġ ta' minn 5 sa 25 mg. F'dawn l-istudji, l-effett kliniku kien relatat sew mal-livell ta' A771726 fil-plażma u mad-doża ta' kuljum ta' leflunomide. F'doża ta' 20 mg kuljum, il-livell medju fil-plażma ta' A771726 fi stat stabbli kien ta' madwar 35 µg/mL. Fi stat stabbli, il-livelli fil-plażma ta' A771726 akkumulaw u żdiedu għal 33 sa 35 darba meta mqabbla ma' doża waħda.

### Distribuzzjoni

Fil-plażma tal-bniedem, A771726 kien marbut sew mal-proteina (l-albumina). Il-parti ta' A771726 mhux marbuta hija ta' madwar 0.62%. Ir-rabta ta' A771726 hija linejari fil-firxa tal-livelli terapewtiċi. Ir-rabta ta' A771726 deheret li kienet daqxajn imnaqqsa u aktar varjabbli fil-plażma ta' pazjenti bl-artrite reumatika jew b'dawk b'insuffiċjenza kronika tal-kliwi. Ir-rabta estensiva ta' A771726 mal-proteina tista' twassal għall-ispustjar ta' mediċini oħra li ukoll jintrabtu sew mal-proteina. Madankollu, studji *in vitro* t'interazzjoni ma' warfarin, rigward ir-rabta mal-proteina, f'livelli klinikament rilevanti, m'urewx interazzjoni. Studji simili li saru b'ibuprofen u diclofenac, urew li dawn ma spustjawx lil A771726, fil-waqt li l-parti mhux marbuta ta' A771726 żdiedet minn darbejn sa 3 darbiet fil-preżenza ta' tolbutamide. A771726 jisposta lil ibuprofen, lil diclofenac u lil tolbutamide, iżda l-parti mhux marbuta ta' dawn il-prodotti mediċinali tiżdied biss b'10% sa 50%. M'hemm lebda indikazzjoni li dawn l-effetti għandhom rilevanza klinika. A771726 għandu volum apparenti ta' distribuzzjoni baxxa (madwar 1 l-il litru) u dan huwa konsistenti mar-rabta estensiva tiegħu mal-proteina. Iċ-ċelluli ħomor tad-demem ma jtellgħux is-sustanza fihom b'mod preferenzjali.

### Bijotrasformazzjoni

Leflunomide huwa metabolizzat għal sustanza waħda ewlenija (A771726) u hafna oħrajn minuri inkluż TFMA (4-trifluoromethylaniline). Il-bijotrasformazzjoni metabolika ta' leflunomide għall-A771726, u l-metaboliżmu sussegwenti ta' A771726, mhumiex ikkontrollat b'enzima waħda, u ntwerha li dan jiġri fil-mikrożomi u l-likwidu taċ-ċitoplazma fil-frazzjonijiet ċellulari. Studji fuq l-interazzjoni ta' cimetidine (inibitur mhux speċifiku ta' ċitokromju P450) u rifampicin (induttur mhux speċifiku ta' ċitokromju P450) juru li l-involviment ta' l-enzimi CYP *in vivo* fil-metaboliżmu ta' leflunomide huwa zgħir hafna.

### Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' A771726 issir bil-mod u hija ikkaratterizzata bit-tneħħija apparenti ta' madwar 31 mL fis-siegħa. Il-*half-life* t'eliminazzjoni fil-pazjenti hija ta' madwar ġimgħatejn. Wara li nġatad doża ta' leflunomide radjuattiv, ir-radjuattività kienet imneħħija ugwalmment fl-ippurgar, probabbilment minn eliminazzjoni biljari, u fl-awrina. A771726 kien għadu jiġi osservat fl-awrina u fl-ippurgar 36 jum wara t-teħid ta' doża waħda. Il-prodotti metabolici prinċipali li deheru fl-awrina kienu sustanzi glukoronidi derivati minn leflunomide (prinċiplament f'kampjuni meħudin f'0 sa 24 siegħa) u xi derivattivi ta' A771726 tat-tip oxalinic acid. Il-komponent prinċipali fl-ippurgar kien A771726.



Intwera li fil-bniedem it-tehid ta' suspenzjoni orali tat-trab ta' faham medicinali attivat jew ta' colestyramine iwassal ghal zieda mgħaġġla u sinifikanti fir-rata t'eliminazzjoni ta' A771726 u tnaqqis fil-livelli fil-plazma (ara sezzjoni 4.9). Huwa maħsub li dan jintlaħaq permezz ta' mekkaniżmu ta' dijaliżi gastro-intestinali u/jew billi jkun interrott ir-reċiklaġġ enteroepatiku.

### Indeboliment renali

Leflunomide ngħata bħal doża waħda orali ta' 100 mg lil 3 pazjenti fuq id-dijaliżi tad-demm u lil 3 pazjenti oħra fuq id-dijaliżi kontinwa mill-peritonew (CAPD). Il-komportament farmakokinetiku ta' A771726 fil-pazjenti ta' CAPD deher simili għal dik f'voluntiera b'saħħithom. Eliminazzjoni aktar mgħaġġla ta' A771726 intweriet f'pazjenti fuq id-dijaliżi tad-demm, li ma kienx dovut għat-tneħħija tal-prodotti medicinali fil-likwidu tad-dijaliżi.

### Indeboliment epatiku

M'hemmx tagħrif rigward il-kura ta' pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied. Il-prodott metaboliku attiv, A771726, huwa estensivament marbut mal-proteina u jitneħħa permezz talmetabolizmu tal-fwied u s-sekrezzjoni biljari. Dawn il-proċessi jistgħu jkunu effettwati minn disfunzjoni tal-fwied.

### Popolazzjoni pedjatrika

Il-komportament farmakokinetiku ta' A771726 wara t-tehid orali ta' leflunomide kien studjat f'73 pazjent pedjatriku li kellhom l-Artrite Rewmatika taż-Zgħażaġh (JRA), li effettwat diversi ġogi, u li kellhom minn 3 sa 17-il sena fl-età. Ir-riżultati ta' l-analiżi farmakokinetika ta' dan il-grupp ta' suġġetti, f'dawn il-provi, urew li l-pazjenti pedjatriki li kellhom piż ta'  $\leq 40$  kg, kellhom espożizzjoni sistemika mnaqqsa (mkejla permezz ta'  $C_{ss}$ ) ta' A771726, meta mqabblin ma' pazjenti adulti bl-artrite rewmatika (ara sezzjoni 4.2).

### L-Anzjani

It-tagħrif farmakokinetiku fl-anzjani (>65 sena) huwa limitat, iżda hija konsistenti mal-komportament farmakokinetiku f'pazjenti adulti ta' età iżgħar.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Leflunomide, li ngħata oralment u fil-kavita tal-peritonew, kien studjat mill-aspett ta' tossiċità akuta fil-ġrieden u l-firien. It-tehid orali u repetut ta' leflunomide fil-ġrieden għal perijodu sa 3 xhur, filfirien u l-klieb għal perijodu sa 6 xhur, u fix-xadini għal-perijodu ta' xahar, svela li l-organi maġġuri milquta mit-tossiċità kienu l-mudullun, id-demm, il-passaġġ gastro-intestinali, il-ġilda, il-milsa, it-timu u l-glandoli limfatiċi.

L-effetti ewlenin kienu l-anemija, il-lewkopenja, it-tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits, u l-ħsara fil-muskoli kollha. Dawn jirriflettu l-mod bażiku ta' kif taħdem din is-sustanza (inibizzjoni tas-sintezi tad-DNA). Fil-firien u l-klieb, instabu l-korpi ta' Heinz u/jew il-korpi ta' Howell-Jolly. Effetti oħra li seħħew fuq il-qalb, il-fwied, il-kornea u fis-sistema respiratorja setgħu kienu dovuti għall-infezzjonijiet minħabba t-trażzin ta' l-immunità. It-tossiċità fl-annimali dehret f'doži ekwivalenti għal dawk terapewtiċi fil-bniedem.

Leflunomide m'huwiex mutaġeniku. Madankollu, *in vitro*, il-prodott metaboliku minuri, TFMA (4-trifluoromethylaniline) ikkaġuna ksur u tharbit tal-kromożomi, kif ukoll mutazzjonijiet dovuti għal bidla ta' par wiehed tan-nuklejtidi tad-DNA fil-waqt li l-informazzjoni ma kienitx biżżejjed biex tixhet dawl fuq il-potenzjal biex ikun eżerċitat dan l-effett *in vivo*.

Fi studju karsinogeniku fuq il-firien, leflunomide m'uriex potenzjal li jikkaġuna l-kanċer. Fi studju karsinogeniku fil-ġrieden, kienet osservata zieda fl-inkidenza tal-linfoma malinna f'dawk ta' sess maskil, li kienu fil-grupp li rċewew l-oġhla doża. Dan kien meqjus li kien minħabba l-attività

immunosoppressiva ta' leflunomide. Fil-ġrieden ta' sess femminil, kien hemm żieda fl-inċidenza ta' adenomi u kanċer tal-pulmun tat-tip bronkjolo-alveolari, li kienu iddeterminati mid-doża użata Irrelevanza ta' dawn ir-reperti fil-ġrieden, relatati ma' l-użu kliniku ta' leflunomide, mhux magħruf b'ċertezza.

Leflunomide ma kienx antiġeniku fi provi fuq l-animali.

Leflunomide kien tossiku għall-embriju u teratoġeniku fil-firien u l-fniek f' doži fil-firxa terapewtika għall-bniedem. Eżerċita wkoll effetti fuq l-organi riproduttivi maskili b' doži repetuti, fi studji fuq ittossicità. Il-fertilità ma tnaqqsitx.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Low-substituted hydroxypropyl cellulose

Tartaric acid

Sodium laurylsulfate

Magnesium stearate

#### Ir-rita tal-pillola

Lecithin (soybeans)

Poly(vinyl alcohol)

Talc

Titanium dioxide (E171)

Xanthan gum

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Flixxun tal-HDPE b'għonq wiesgħa ta' 40 mL, b'għatu bil-kamin tal-polypropylene, b'kontenitur integrat li fih dessikant (ġel abjad tas-silica), li jkun fih jew 30 jew 100 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniggar iehor**

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm

Il-Ġermanja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Leflunomide ratiopharm 10 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/10/654/001

EU/1/10/654/002

Leflunomide ratiopharm 20 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/10/654/003

EU/1/10/654/004

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 ta' Novembru 2010

Data tal-aħhar tiġdid: 19 ta' Ġunju 2015

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI  
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-  
UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
DE-48159 Münster  
Il-Ġermanja

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Str. 3  
89143 Blaubeuren  
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) irrid jassigura li, kull speċjalista li huwa mistenni li jippreskrivi/uża Leflunomide ratiopharm għandu jiġi provdut b'pakkett edukattiv magħmul speċifikament għall-ispeċjalista u li jkun fih dan li ġej:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Fuljett ta' Tagħrif għall-Ispeċjalista

Il-Fuljett ta' Tagħrif għall-Ispeċjalista għandu jkollu dawn il-punti prinċipali:

- Li hemm riskju ta' ħsara serja fil-fwied u għalhekk huwa importanti li b'mod regolari jiġu aċċertati l-livelli tal-ALT (SGPT) sabiex il-funzjoni tal-fwied jinżamm taħt monitoraġġ. L-informazzjoni mogħtija fil-Fuljett ta' Tagħrif għall-Ispeċjalista għandha tagħti informazzjoni dwar it-tnaqqis fid-doża, it-twaqqif tal-kura u proċeduri ta' "wash-out" fil-każ ta' zieda fl-ALT.
- Ir-riskju magħruf li jekk tittiehed fl-istess ħin ma' medicina oħra Antirewmatika li Timmodifika l-Kura (eż. methotrexate), l-epato jew l-ematotossicità assoċjata ma' din it-terapija kkombinata hija sinergistika.
- Li hemm ir-riskju ta' teratoġenicità u għalhekk għandha tiġi evitata t-tqala sakemm il-livelli fil-plażma ta' leflunomide jkunu fl-livell xieraq. L-ispeċjalisti u l-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa li hemm disponibbli servizz ta' konsulenza ad hoc li jagħti informazzjoni dwar l-ittestjar fil-laboratorju tal-livell ta' leflunomide fil-plażma.
- Ir-riskju ta' infezzjonijiet, li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi u li huwa kontra-indikat għall-użu f'pazjenti li għandhom defiċjenza immunitarja.
- Il-bżonn li l-pazjenti jiġu mgħarrfa dwar ir-riskji importanti assoċjati mat-terapija b'Leflunomide u l-prekawzjonijiet xierqa li għandhom jittiehdu meta wiehed juża l-medicina.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jiżgura li kwalunkwe tibdil lill-profil tas-sigurtà tal-prodott mediċinali ta' referenza li jkun jeħtieġ tibdil fil-Pjan tal-Immaniġġjar tar-Riskju jew Informazzjoni dwar il-Prodott, jiġu implimentati immedjatament għal Leflunomide ratiopharm.

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Leflunomide ratiopharm 10 mg pilloli miksija b'rita  
leflunomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' leflunomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih il-lactose u soya lecithin. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/10/654/001 30 pillola miksija b'rita  
EU/1/10/654/002 100 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Leflunomide ratiopharm 10 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Leflunomide ratiopharm 10 mg pilloli  
leflunomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 10 mg ta' leflunomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose u soya lecithin. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola  
30 pillola  
100 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

ratiopharm GmbH

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/10/654/001 30 pillola miksija b'rita  
EU/1/10/654/002 100 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

KARTUNA

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Leflunomide ratiopharm 20 mg pilloli miksija b'rita  
leflunomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' leflunomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih il-lactose u soya lecithin. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/10/654/003 30 pillola miksija b'rita  
EU/1/10/654/004 100 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Leflunomide ratiopharm 20 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Leflunomide ratiopharm 20 mg pilloli  
leflunomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 20 mg ta' leflunomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose u soya lecithin. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola  
30 pillola  
100 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

ratiopharm GmbH

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/10/654/003 30 pillola miksija b'rita  
EU/1/10/654/004 100 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Leflunomide ratiopharm 10 mg pilloli miksija b'rita leflunomide

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Leflunomide ratiopharm u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Leflunomide ratiopharm
3. Kif għandek tiehu Leflunomide ratiopharm
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Leflunomide ratiopharm
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Leflunomide ratiopharm u għalxiex jintuża**

Leflunomide ratiopharm fih is-sustanza attiva leflunomide, li tappartjeni għall-grupp ta' mediċini msejha antirewmatiki.

Leflunomide ratiopharm huwa wżat biex jittratta pazjenti adulti b'artrite rewmatojde attiva jew b'artrite psorjatika attiva.

Is-sintomi ta' l-artrite rewmatika jinkludu infjammazzjoni tal-ġogi, neħha, diffikultà fil-movimenti u uġiġh. Sintomi oħra li jistgħu jeffettwaw il-ġisem kollu huma n-nuqqas ta' aptit, id-deni, nuqqas ta' enerġija u anemija (nuqqas ta' taċ-ċelluli ħomor tad-demmm).

Is-sintomi ta' l-artrite psorjatika jinkludu infjamazzjoni tal-ġogi, neħha, diffikultà fil-movimenti, uġiġh u ġilda bi rqajja' ħomor u bil-qxur (leżjonijiet tal-ġilda).

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Leflunomide ratiopharm**

##### **Tihux Leflunomide ratiopharm**

- jekk qatt kellek xi reazzjoni **allergika** għal leflunomide (speċjalment xi reazzjoni serja tal-ġilda, spiss akkompanjata bid-deni, uġiġh fil-ġogi, tbajja' ħomor tal-ġilda, jew infafet eż. is-sindrome ta' Stevens-Johnson), għall-karawett jew sojja jew għal xi wiehed mill-ingredjenti l-oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6), jew jekk inti allergiku/a għal teriflunomide (użat għat-trattament tal-isklerożi multipla).
- jekk għandek xi **problemi fil-fwied**
- jekk għandek xi **problemi fil-kliewi** ta' grad moderat jew sever,
- jekk għandek livelli baxxi ħafna **tal-proteini fid-demmm** (livelli baxxi ħafna tal-proteini fid-demmm)
- jekk tbatu minn xi problemi li taffettwalek id-difiża ta' **l-immunità tiegħek** (e.g. AIDS),
- jekk għandek **problema bil-mudullun** tiegħek, jew jekk għandek numru baxx ta' ċelluli ħomor jew bojod fid-demmm tiegħek, jew tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demmm,
- jekk qiegħed issofri minn xi **infezzjoni serja**,
- jekk inti **tqila**, taħseb li tista' tkun tqila, jew qiegħda tredda'.

## Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Leflunomide ratiopharm

- jekk qatt soffrejt minn **infjammazzjoni tal-pulmun** (mard interstizjali tal-pulmun). jekk qatt kellek **it-tuberkulosi** jew jekk ġejt f'kuntatt viċin ma xi hadd li għandu jew kellu t-tuberkulosi. It-tabib tiegħek jista' jagħmillek xi testijiet biex jara jekk għandekx it-tuberkulosi.
- jekk int pazjent **raġel** u tixtieq li jkollok it-tfal. Minhabba li ma jistax jiġi eskluż li Leflunomide ratiopharm jgħaddi fis-semen, kontraċettiv effettiv għandu jintuża waqt il-kura bl'Leflunomide ratiopharm. Dawk l-irġiel li jixtiequ jkollhom it-tfal għandhom ikellmu lit-tabib tagħhom li għandu mnejn jagħtihom parir biex jwaqqfu l-Leflunomide ratiopharm u jieħdu ċerti mediċini biex inehħu Leflunomide ratiopharm malajr u biżżejjed minn ġisimhom. Ikollok bżonn ta' test tad-demem biex tiżgura li l-Leflunomide ratiopharm tnehħa biżżejjed minn ġo ġismek u, wara dan, għandek tistenna għal mhux inqas minn 3 xhur oħra qabel taħseb biex ikollok it-tfal.
- jekk wasalt biex ikollok **test tad-demem speċifiku (livell tal-calcium)**. Jistgħu jiġu osservati livelli baxxi ta' calcium foloz.

Kultant, l-Leflunomide ratiopharm jista' jikkawża xi problemi fid-demem, fil-kliewi, fil-pulmun jew fin-nervituri tad-dirġin jew tar-riġlejn. Jista' ukoll jikkawżaxi reazzjonijiet allergiċi severi (li jinkludu r-Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici [DRESS]), jew jiżdied iċ-ċans ta' xi infezzjoni severa. Għal aktar informazzjoni fuq dawn il-problemi, jekk jogħħgħbok aqra sezzjoni 4 (Effetti sekondarji possibbli)

Fil-bidu DRESS tagħti sintomi li jixbħu dawk ta' meta jkollok riħ flimkien ma' raxx fuq il-wiċċ li mbagħad din testendi fuq partijiet oħra tal-ġisem u jkun hemm deni għoli, zieda fil-livelli tal-enzimi fil-fwied li jidhru fit-testijiet tad-demem u zieda f'tip ta' ċelluli bojod tad-demem (eosinofilja) u glandoli limfatiċi minfuħin.

It-tabib tiegħek sejjer jagħmillek **it-testijiet tad-demem** f'intervalli regolari, qabel u waqt it-trattament bl-Leflunomide ratiopharm, biex jimmoniterja ċ-ċelluli tad-demem u l-fwied tiegħek. It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja ukoll il-pressjoni tad-demem tiegħek regolarment għax Leflunomide ratiopharm tista' żżid il-pressjoni.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok dijarea kronika mhux spjegata. It-tabib tiegħek jista' jwettaq testijiet oħrajn għal dijanjosi differenzjali.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa ulċeri fil-ġilda waqt it-trattament b'Leflunomide ratiopharm (ara wkoll sezzjoni 4).

## Tfal u adolexxenti

Leflunomide ratiopharm mhux irrakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

## Mediċini oħra u Leflunomide ratiopharm

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li tista' tieħu mingħajr riċetta.

Dan huwa importanti speċjalment jekk qieghed tieħu:

- mediċini oħra għall-**artrite rewmatika** bħal mediċini kontra l-malarja (e.g. chloroquine u hydroxychloroquine), deheb li jingħata sew fil-muskoli kif ukoll mill-halq, D-penicillamine, azathioprine u mediċini oħra li jrażżnu l-istat immuni (e.ż. methotrexate), peress li t-tehid ta' dawn il-prodotti nflimkien mhuwiex irrakkomandat.
- warfarin u mediċini orali oħra użati biex irraqqu d-demem, għax ikun hemm bżonn ta' monitoraġġ sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji minn din il-mediċina
- teriflunomide għas-sklerozi multipla
- repaglinide, pioglitazone, nateglinide, jew rosiglitazone għad-dijabete
- daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel, jew topotecan għal kanċer
- duloxetine għad-depressjoni, inkontinenza awrinarja jew għall-mard tal-kliewi fid-dijabetiċi

- alosetron għall-immaniġġar ta' dijarea severa
- theophylline għall-ażma
- tizanidine, rilassant tal-muskoli
- kontraċettivi orali (li fihom ethinylestradiol u levonorgestrel)
- cefaclor, benzylpenicillin (penicillin G), ciprofloxacin għall-infezzjonijiet
- indomethacin, ketoprofen għall-uġiġh jew għall-infjammazzjoni
- furosemide għall-mard tal-qalb (dijuretiku, pillola tal-ilma)
- zidovudine għall-infezzjoni bl-HIV
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin għall-iperkolesterolimja (kolesterol għoli)
- sulfasalazine għall-mard infjammatorju tal-imsaren jew artrite reumatoidjeja
- **medicina msejjaħ colestyramine (użat fil-kura ta' livelli għolja tax-xaħam fid-demem) u faħam mediċinali attivati** billi dawn il-mediċini jistgħu naqqsu l-ammont ta' Leflunomide ratiopharm li huma assorbiti mill-ġisem.

Jekk inti diġa' qiegħed tieħu l-medicina mhux sterojdi li jintużaw **kontra l-infjammazzjoni** (NSAIDs u/jew **corticosteroids**, dawn jistgħu jikkomplew wara li jinbeda Leflunomide ratiopharm.

### Tilqim

Jekk inti għandek bżonn titlaqqam, staqsi lit-tabib tiegħek għal-parir. Ċerta tilqim b'vacċini m'għandux isir waqt li qed tieħu Leflunomide ratiopharm, u għal xi żmien wara li titwaqqaf l-kura.

### Leflunomide ratiopharm ma' ikel, xorb u alkohol

Leflunomide ratiopharm jista' jittiehed ma' l-ikel jew mingħajr ikel.

Mhux irrakkomandat li tixrob l-alkohol waqt il-kura b'Leflunomide ratiopharm. Jekk tixrob l-alkohol waqt li qiegħed fuq Leflunomide ratiopharm tista' iżied iċ-ċans ta' ħsara fil-fwied.

### Tqala u treddiġh

**Tiħux** l-Leflunomide ratiopharm jekk inti jew taħseb li inti **tqila**. Jekk inti tqila jew tinqabad tqila waqt li qed tieħu Leflunomide ratiopharm, ir-riskju li jkollhom tarbija b' difetti tat-twelid serji jiżdied. Nisa li jistgħu joħorġu tqal m'għandhomx jieħdu l-Leflunomide ratiopharm mingħajr jintuża mezz ta' kontraċettiv effettiv.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħda tippjana li toħroġ tqila wara li twaqqaf Leflunomide ratiopharm, biex tkun żgura li it-traċċi kollha ta' l-Leflunomide ratiopharm ġew mneħħija minn ġismek qabel tippjara toħroġ tqila. Dan jista' jieħu żmien sa sentejn. Dan jista' jitnaqqas għal ftit ġimġhat billi jittieħdu ċerti mediċini li jħaffu t-tneħħija ta' Leflunomide ratiopharm minn ġismek.

Kull każ għandu jkun ikkonfermat b'test tad-demem li Leflunomide ratiopharm tneħħa biżżejjed minn ġismek, u wara għandek tistenna għal mhux anqas minn xaħar ieħor qabel ma toħroġ tqila.

Għal aktar taġħrif fuq it-testijiet tal-laboratorju, jekk jogħġbok, ikkuntatja lit-tabib tiegħek.

Jekk tissuspetta li inti tqila waqt li qiegħda tieħu Leflunomide ratiopharm, jew f'dawk is-sentejn wara tkun waqft il-kura, għandek tikkuntatja lit-tabib tiegħek **minnufih** biex taġħmel it-test tat-tqala. Jekk it-test jikkonferma li inti tqila', it-tabib jista' jissuġġerixxi kura b' xi mediċini biex tneħħi Leflunomide ratiopharm malajr u biżżejjed minn ġismek, għax dan jista' jnaqqas ir-riskju għat-tarbija tiegħek.

**Tiħux** l-Leflunomide ratiopharm waqt li qiegħda **tredda'**, billi l-leflunomide jista' jgħaddi fil-ħalib tas-sider.

### Sewqan u thaddim ta' magni

Leflunomide ratiopharm jista' jikkawżalek sturdament li jistgħu jfixxkluk milli tikkonċentra u tirreagixxi. Jekk jaffettwak, issuqx jew thaddem magni.

### **Leflunomide ratiopharm fih il-lactose**

Jekk it-tabib tiegħek qallek li int intolleranti għal xi tip ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din mediċina.

### **Leflunomide ratiopharm fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Leflunomide ratiopharm fih soya lecithin. Jekk inti allergiku/a għall-karawett jew sojja, tużax din il-mediċina.

## **3. Kif għandek tiehu Leflunomide ratiopharm**

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Is-soltu d-doża inizjali ta' Leflunomide ratiopharm tkun ta' pillola waħda ta' 100 mg, darba kuljum għal l-ewwel tlett ijiem. Wara dan, il-maġġoranza tal-pazjenti jeħtieġu doża ta':

- Għall-artrite reumatika: 10 mg jew 20 mg ta' Leflunomide ratiopharm darba kuljum, skont is-severità tal-marda.
- Għall-artrite psorjatika: 20 mg Leflunomide ratiopharm darba kuljum.

**Ibla' l-pillola shiha b'ammont suffiċjenti ta' ilma.**

Tista' tiehu madwar 4 ġimgħat jew aktar qabel ma tibda thossok aħjar. Xi pazjenti jistgħu wkoll ikollhom kambjament għall-aħjar wara 4 sa 6 xhur mill-bidu tal-kura.

Normalment sejjer tiehu Leflunomide ratiopharm għal perijodi twal.

### **Jekk tiehu Leflunomide ratiopharm aktar milli suppost**

Jekk tiehu l-Leflunomide ratiopharm iżjed milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew hu parir mediku. Jekk huwa possibbli, hu l-pilloli jew il-kaxxa miegħek biex turihom (turiha) lit-tabib.

### **Jekk tinsa tiehu Leflunomide ratiopharm**

Jekk tinsa tiehu doża, ħudha hekk kif tiftakar, sakemm ma jkunx wasal il-ħin biex tiehu d-doża li tmiss. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek **minnufih** u tiegħaf tiehu l-Leflunomide ratiopharm:

- jekk jkollok **debbulizza**, sturdament jew tara kollox idur bik jew għandek **diffikulta' bin-nifs**, billi dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika severa,
- jekk tiżviluppa **raxx fil-ġilda** jew **ulċeri f'haqek**, billi dawn jistgħu jindikaw reazzjonijiet severi u xi kultant fatali (e.ż. is-sindrome ta' Stevens-Johnson, in-nekrosi tossika u esfoljattiva tal-ġilda, eritema multiforme, Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici [DRESS]), ara sezzjoni 2.

Għid lit-tabib tiegħek **minnufih** jekk jkollok:

- **ġilda pallida, gheja**, jew **tbenġil**, billi dawn jistgħu jindikaw il-preżenza ta' mard tad-demmm ikkawżat minn żbilanċ f'diversi tipi ta' ċelluli tad-demmm,

- **gheja, uġiġh addominali**, jew **suffejra** (kulur isfar ta' l-ġhajnejn u tal-ġilda), billi dawn jistgħu jindikaw kundizzjonijiet serji bħall-insuffiċjenza tal-fwied, li tista' tkun fatali,
- xi sintomi ta' **infezzjoni** bħal **deni**, **grizmejk juġġhawk** jew **soła**, billi din il-medicina tista' iżied iċċans ta' infezzjoni serja li tista' tkun fatali,
- **soghla** jew **problemi fit-tehid tan-nifs** peress li dawn jistgħu jindikaw problemi tal-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun jew ipertensjoni pulmonari).
- tnefnim mhux tas-soltu, debulizza jew uġiġh f'idejk jew f'saqajk għax dawn jistgħu jindikaw xi problemi fin-nervituri tiegħek (newropatija periferika).

#### **Effetti sekondarji komuni (tista' taffettwa sa 1 minn kull 10 persuni)**

- tnaqqis żgħir fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demmm (lewkopenja),
- reazzjonijiet allergiċi ħfief,
- nuqqas t'aptit, telf fil-piż (x'aktarx insinifikanti),
- gheja (astenja),
- uġiġh ta' ras, sturdament,
- sensazzjonijiet abnormali fil-ġilda bħat-tnefnim (parasteżija),
- zieda ħafifa fil-pressjoni tad-demmm,
- kolite,
- dijarrea,
- tqalligħ, rimettar,
- infjammazzjoni tal-ħalq u ulċeri tal-ħalq,
- uġiġh ta' żaqq,
- zieda fil-livelli ta' xi testijiet tal-fwied,
- zieda fil-waqgħa tax-xagħar,
- ekżema, ġilda xotta, raxx, ħakk,
- infjammazzjoni ta' l-għerq (uġiġh ikkawżat minn infjammazzjoni tal-membrana madwar l-għerq is-soltu fis-saqajn jew fl'idejn),
- zieda ta' ċerta enzimi fid-demmm (creatine phosphokinase).
- problemi fin-nervituri tad-dirġhin jew tar-riglejn (newropatija periferika).

#### **Effetti sekondarji mhux komuni (tista' taffettwa sa 1 minn kull 100 persuna)**

- tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija) u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlets fid-demmm (tromboċitopenja),
- tnaqqis fil-livell tal-potassju fid-demmm,
- ansjetà,
- disturbu fit-tegħim,
- urtikarja (nettle rash),
- qtugħ ta' l-għerq tal-muskolu,
- zieda fil-livelli tax-xaħam fid-demmm (il-kolesterol u t-trigliceridi),
- tnaqqis fil-livell tal-fosfat fid-demmm.

#### **Effetti sekondarji rari (tista' taffettwa sa 1 minn kull 1000 persuna)**

- zieda fl-għadd ta' tip ta' ċelluli tad-demmm, hekk imsejha eosinofiliċi (eosinophilia); tnaqqis ħafif fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demmm (lewkopenja); tnaqqis fl-għadd tat-tipi kollha taċ-ċelluli tad-demmm (panċitopenja),
- zieda qawwija fil-pressjoni tad-demmm,
- infjammazzjoni tal-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun),
- zieda fil-livelli ta' xi testijiet tal-fwied li jistgħu jiżviluppaw f'kundizzjonijiet serji bħall-epatite u s-suffejra,
- infezzjonijiet qawwija msejha s-sepsis, li tista' tkun fatali,
- zieda ta' ċerta enzimi fid-demmm (lactate dehydrogenase).

#### **Effetti sekondarji rari ħafna (tista' taffettwa sa 1 minn kull 10,000 persuna)**

- tnaqqis immarkat fl-għadd ta' xi tipi ta' ċelluli bojod tad-demmm (agranuloċitosi),
- reazzjonijiet allergiċi severi u potenzjalment serji,

- infjammazzjoni tal-kanali li minnhom jgħaddi d-demm (vaskulite, li tinkludi l-vaskulite nekrotika tal-gilda),
- problemi bin-nervaturi tad-dirgħajn u r-riglejn (newropatija periferali),
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite),
- leżjoni severa fil-fwied bħal insuffiċjenza tal-fwied jew nekrosi li tista' tkun fatali,
- reazzjonijiet severi, x'imdaqqiet fatali (is-sindrome ta' Stevens-Johnson, in-nekrosi tossika u esfoljattiva tal-gilda, eritema multiforme).

Effetti sekondarji oħra bħal insuffiċjenza tal-kliewi, tnaqqis fil-livell ta' l-aċidu uriku fid-demm tiegħek, ipertensjoni pulmonari, infertilita' maskili (li hija riversibbli għaladarba t-trattament b' din il-medicina titwaqqaf), lupus kutanju (ikkaratterizzat minn raxx/eritema fuq dawk il-partijiet tal-gilda esposti għax-xemx), psorijażi (tal-ewwel darba jew li tmur għall-aġħar), DRESS u Ulċera fil-gilda (Ferita miftuħa u tonda fil-gilda li minnha jistgħu jidhru t-tessuti li hemm taht il-gilda), jistgħu jsehħu wkoll b' frekwenza mhux magħrufa.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Leflunomide ratiopharm**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u fuq il-flixxun wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aġħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Leflunomide ratiopharm**

- Is-sustanza attiva hi leflunomide.  
Kull pillola fiha 10 mg ta' leflunomide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma lactose monohydrate, low-substituted hydroxypropyl cellulose, tartaric acid, sodium laurylsulfate u magnesium stearate fil-qalba tal-pillola kif ukoll lecithin (soybeans), poly(vinyl alcohol), talc, titanium dioxide (E171) u xanthan gum fir-rita tal-pillola.

### **Kif jidher Leflunomide ratiopharm u l-kontenut tal-pakkett**

Leflunomide ratiopharm 10 mg pilloli miksija b'rita, huma bojod jew kwazi bojod tondi b' dijametru ta' madwar 6 mm.

Il-pilloli huma ppakkjati fil-fliexken.

Daqsijiet tal-pakkett ta' 30 jew 100 pillola miksija b'rita f'kull flixxun huma disponibbli.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**  
ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Straße 3,  
89079 Ulm  
Il-Ġermanja

**Il-Manifattur**

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Il-Ġermanja

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tél: +34 913873280

**Polska**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Portugal**

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



**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Leflunomide ratiopharm 20 mg pilloli miksija b'rita leflunomide

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Leflunomide ratiopharm u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Leflunomide ratiopharm
3. Kif għandek tiehu Leflunomide ratiopharm
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Leflunomide ratiopharm
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Leflunomide ratiopharm u għalxiex jintuża**

Leflunomide ratiopharm fih is-sustanza attiva leflunomide, li tappartjeni għall-grupp ta' mediċini msejha antirewmatiki.

Leflunomide ratiopharm huwa wżat biex jittratta pazjenti adulti b'artrite rewmatojde attiva jew b'artrite psorjatika attiva.

Is-sintomi ta' l-artrite rewmatika jinkludu infjammazzjoni tal-ġogi, neħha, diffikultà fil-movimenti u uġiġh. Sintomi oħra li jistgħu jeffettwaw il-ġisem kollu huma n-nuqqas ta' aptit, id-deni, nuqqas ta' enerġija u anemija (nuqqas ta' taċ-ċelluli ħomor tad-demmm).

Is-sintomi ta' l-artrite psorjatika jinkludu infjamazzjoni tal-ġogi, neħha, diffikultà fil-movimenti, uġiġh u ġilda bi rqajja' ħomor u bil-qxur (leżjonijiet tal-ġilda).

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Leflunomide ratiopharm**

##### **Tihux Leflunomide ratiopharm**

- jekk qatt kellek xi reazzjoni **allergika** għal leflunomide (speċjalment xi reazzjoni serja tal-ġilda, spiss akkompanjata bid-deni, uġiġh fil-ġogi, tbajja' ħomor tal-ġilda, jew infafet eż. is-sindrome ta' Stevens-Johnson), għall-karawett jew sojja jew għal xi wieħed mill-ingredjenti oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6), jew jekk inti allergiku/a għal teriflunomide (użat għat-trattament tal-isklerozi multipla).
- jekk għandek xi **problemi fil-fwied**
- jekk għandek xi **problemi fil-kliewi** ta' grad moderat jew sever,
- jekk għandek livelli baxxi ħafna **tal-proteini fid-demmm** (livelli baxxi ħafna tal-proteini fiddemmm)
- jekk tbatu minn xi problemi li taffettwalek id-difiża ta' **l-immunità tiegħek** (e.g. AIDS),
- jekk għandek **problema bil-mudullun** tiegħek, jew jekk għandek numru baxx ta' ċelluli ħomor jew bojod fid-demmm tiegħek, jew tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demmm,
- jekk qiegħed issofri minn xi **infezzjoni serja**,
- jekk inti **tqila**, taħseb li tista' tkun tqila, jew qiegħda tredda'.

## Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Leflunomide ratiopharm

- jekk qatt soffrejt minn **infjammazzjoni tal-pulmun** (mard interstizjali tal-pulmun). jekk qatt kellek **it-tuberkulosi** jew jekk ġejt f'kuntatt viċin ma xi hadd li għandu jew kellu t-tuberkulosi. It-tabib tiegħek jista' jagħmillek xi testijiet biex jara jekk għandekx it-tuberkulosi.
- jekk int pazjent **raġel** u tixtieq li jkollok it-tfal. Minhabba li ma jistax jiġi eskluż li Leflunomide ratiopharm jgħaddi fis-semen, kontraċettiv effettiv għandu jintuża waqt il-kura bl'Leflunomide ratiopharm. Dawk l-irġiel li jixtiequ jkollhom it-tfal għandhom ikellmu lit-tabib tagħhom li għandu mnejn jagħtihom parir biex jwaqqfu l-Leflunomide ratiopharm u jieħdu ċerti mediċini biex inehħu Leflunomide ratiopharm malajr u biżżejjed minn ġisimhom. Ikollok bżonn ta' test tad-demem biex tiżgura li l-Leflunomide ratiopharm tnehħa biżżejjed minn ġo ġismek u, wara dan, għandek tistenna għal mhux inqas minn 3 xhur oħra qabel taħseb biex ikollok it-tfal.
- jekk wasalt biex ikollok **test tad-demem speċifiku (livell tal-calcium)**. Jistgħu jiġu osservati livelli baxxi ta' calcium foloz.

Kultant, l-Leflunomide ratiopharm jista' jikkawża xi problemi fid-demem, fil-kliewi, fil-pulmun jew fin-nervituri tad-dirġin jew tar-riġlejn. Jista' ukoll jikkawżaxi reazzjonijiet allergiċi severi (li jinkludu r-Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici [DRESS]), jew jiżdied iċ-ċans ta' xi infezzjoni severa. Għal aktar informazzjoni fuq dawn il-problemi, jekk jogħħgħbok aqra sezzjoni 4 (Effetti sekondarji possibbli)

Fil-bidu DRESS tagħti sintomi li jixbħu dawk ta' meta jkollok riħ flimkien ma' raxx fuq il-wiċċ li mbagħad din testendi fuq partijiet oħra tal-ġisem u jkun hemm deni għoli, zieda fil-livelli tal-enzimi fil-fwied li jidhru fit-testijiet tad-demem u zieda f'tip ta' ċelluli bojod tad-demem (eosinofilja) u glandoli limfatiċi minfuħin.

It-tabib tiegħek sejjer jagħmillek **it-testijiet tad-demem** f'intervalli regolari, qabel u waqt it-trattament bl-Leflunomide ratiopharm, biex jimmoniterja ċ-ċelluli tad-demem u l-fwied tiegħek. It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja ukoll il-pressjoni tad-demem tiegħek regolarment għax Leflunomide ratiopharm tista' żżid il-pressjoni.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok dijarea kronika mhux spjegata. It-tabib tiegħek jista' jwettaq testijiet oħrajn għal dijanjosi differenzjali.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa ulċeri fil-ġilda waqt it-trattament b'Leflunomide ratiopharm (ara wkoll sezzjoni 4).

## Tfal u adolexxenti

Leflunomide ratiopharm mhux irrakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

## Mediċini oħra u Leflunomide ratiopharm

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li tista' tieħu mingħajr riċetta.

Dan huwa importanti speċjalment jekk qieghed tieħu:

- mediċini oħra għall-**artrite rewmatika** bħal mediċini kontra l-malarja (e.g. chloroquine u hydroxychloroquine), deheb li jingħata sew fil-muskoli kif ukoll mill-halq, D-penicillamine, azathioprine u mediċini oħra li jrażżnu l-istat immuni (e.ż. methotrexate), peress li t-tehid ta' dawn il-prodotti nflimkien mhuwiex irrakkomandat.
- warfarin u mediċini orali oħra użati biex irraqqu d-demem, għax ikun hemm bżonn ta' monitoraġġ sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji minn din il-mediċina
- teriflunomide għas-sklerozi multipla
- repaglinide, pioglitazone, nateglinide, jew rosiglitazone għad-dijabete
- daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel, jew topotecan għal kanċer
- duloxetine għad-depressjoni, inkontinenza awrinarja jew għall-mard tal-kliewi fid-dijabetiċi

- alosetron għall-immaniġġar ta' dijarea severa
- theophylline għall-ażma
- tizanidine, rilassant tal-muskoli
- kontraċettivi orali (li fihom ethinylestradiol u levonorgestrel)
- cefaclor, benzylpenicillin (penicillin G), ciprofloxacin għall-infezzjonijiet
- indomethacin, ketoprofen għall-uġiġħ jew għall-infjammazzjoni
- furosemide għall-mard tal-qalb (dijuretiku, pillola tal-ilma)
- zidovudine għall-infezzjoni bl-HIV
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin għall-iperkolesterolimja (kolesterol għoli)
- sulfasalazine għall-mard infjammatorju tal-imsaren jew artrite reumatoidja
- **medicina msejjaħ colestyramine (użat fil-kura ta' livelli għolja tax-xaħam fid-demm) u faħam mediċinali attivati** billi dawn il-mediċini jistgħu naqqsu l-ammont ta' Leflunomide ratiopharm li huma assorbiti mill-ġisem.

Jekk inti diġa' qiegħed tieħu l-medicina mhux sterojdi li jintużaw **kontra l-infjammazzjoni** (NSAIDs u/jew **corticosteroids**, dawn jistgħu jikkomplew wara li jinbada Leflunomide ratiopharm.

### Tilqim

Jekk inti għandek bżonn titlaqqam, staqsi lit-tabib tiegħek għal-parir. Ċerta tilqim b'vacċini m'għandux isir waqt li qed tieħu Leflunomide ratiopharm, u għal xi żmien wara li titwaqqaf l-kura.

### Leflunomide ratiopharm ma' ikel xorb u alkohol

Leflunomide ratiopharm jista' jittiehed ma' l-ikel jew mingħajr ikel.

Mhux irrakkomandat li tixrob l-alkohol waqt il-kura b'Leflunomide ratiopharm. Jekk tixrob l-alkohol waqt li qiegħed fuq Leflunomide ratiopharm tista' iżied iċ-ċans ta' ħsara fil-fwied.

### Tqala u treddiġħ

**Tiħux** l-Leflunomide ratiopharm jekk inti jew taħseb li inti **tqila**. Jekk inti tqila jew tinqabad tqila waqt li qed tieħu Leflunomide ratiopharm, ir-riskju li jkollhom tarbija b'difetti tat-twelid serji jiżdied. Nisa li jistgħu joħorġu tqal m'għandhomx jieħdu l-Leflunomide ratiopharm mingħajr jintuża mezz ta' kontraċettiv effettiv.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħda tippjana li toħroġ tqila wara li twaqqaf Leflunomide ratiopharm, biex tkun żgura li it-traċċi kollha ta' l-Leflunomide ratiopharm ġew mneħħija minn ġismek qabel tippjara toħroġ tqila. Dan jista' jieħu żmien sa sentejn. Dan jista' jitnaqqas għal ftit ġimġħat billi jittieħdu ċerti mediċini li jħaffu t-tneħħija ta' Leflunomide ratiopharm minn ġismek.

Kull każ għandu jkun ikkonfermat b'test tad-demm li Leflunomide ratiopharm tneħħa biżżejjed minn ġismek, u wara għandek tistenna għal mhux anqas minn xaħar ieħor qabel ma toħroġ tqila.

Għal aktar taġħrif fuq it-testijiet tal-laboratorju, jekk jogħġbok, ikkuntatja lit-tabib tiegħek.

Jekk tissuspetta li inti tqila waqt li qiegħda tieħu Leflunomide ratiopharm, jew f'dawk is-sentejn wara tkun waqft il-kura, għandek tikkuntatja lit-tabib tiegħek **minnufih** biex taġħmel it-test tat-tqala. Jekk it-test jikkonferma li inti tqila', it-tabib jista' jissuġġerixxi kura b' xi mediċini biex tneħħi Leflunomide ratiopharm malajr u biżżejjed minn ġismek, għax dan jista' jnaqqas ir-riskju għat-tarbija tiegħek.

**Tiħux** l-Leflunomide ratiopharm waqt li qiegħda **tredda'**, billi l-leflunomide jista' jgħaddi fil-ħalib tas-sider.

### Sewqan u thaddim ta' magni

Leflunomide ratiopharm jista' jikkawżalek sturdament li jistgħu jfixxkluk milli tikkonċentra u tirreagixxi. Jekk jaffettwak, issuqx jew thaddem magni.

### **Leflunomide ratiopharm fih il-lactose**

Jekk it-tabib tiegħek qallek li int intolleranti għal xi tip ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

### **Leflunomide ratiopharm fih sodium**

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jigifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

### **Leflunomide ratiopharm fih soya lecithin.**

Jekk inti allergiku/a għall-karawett jew sojja, tużax din il-medicina.

## **3. Kif għandek tiehu Leflunomide ratiopharm**

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Is-soltu d-doża inizjali ta' Leflunomide ratiopharm tkun ta' pillola waħda ta' 100 mg, darba kuljum għal l-ewwel tlett ijiem. Wara dan, il-maġġoranza tal-pazjenti jeħtieġu doża ta':

- Għall-artrite reumatika: 10 mg jew 20 mg ta' Leflunomide ratiopharm darba kuljum, skont is-severità tal-marda.
- Għall-artrite psorjatika: 20 mg Leflunomide ratiopharm darba kuljum.

**Hu** l-pillola ma' ħafna **ilma**.

Tista' tiehu madwar 4 ġimgħat jew aktar qabel ma tibda thossok aħjar. Xi pazjenti jistgħu wkoll ikollhom kambjament għall-aħjar wara 4 sa 6 xhur mill-bidu tal-kura.

Normalment sejjer tiehu Leflunomide ratiopharm għal perijodi twal.

### **Jekk tiehu Leflunomide ratiopharm aktar milli suppost**

Jekk tiehu l-Leflunomide ratiopharm iżjed milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew hu parir mediku. Jekk huwa possibbli, hu l-pilloli jew il-kaxxa miegħek biex turihom (turiha) lit-tabib.

### **Jekk tinsa tiehu Leflunomide ratiopharm**

Jekk tinsa tiehu doża, ħudha hekk kif tiftakar, sakemm ma jkunx wasal il-ħin biex tiehu d-doża li tmiss. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek **minnufih** u tieqaf tiehu l-Leflunomide ratiopharm:

- jekk jkollok **debbulizza**, sturdament jew tara kollox idur bik jew għandek **diffikulta' bin-nifs**, billi dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika severa,
- jekk tiżviluppa **raxx fil-ġilda** jew **ulċeri f'haqek**, billi dawn jistgħu jindikaw reazzjonijiet severi u xi kultant fatali (e.ż. is-sindrome ta' Stevens-Johnson, in-nekrosi tossika u esfoljattiva tal-ġilda, eritema multiforme, Reazzjoni għall-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici [DRESS]), ara sezzjoni 2.

Għid lit-tabib tiegħek **minnufih** jekk jkollok:

- **ġilda pallida, gheja**, jew **tbenġil**, billi dawn jistgħu jindikaw il-preżenza ta' mard tad-demmm ikkawżat minn zbilanċ f'diversi tipi ta' ċelluli tad-demmm,

- **gheja, uġiġh addominali**, jew **suffejra** (kulur isfar ta' l-ġhajnejn u tal-ġilda), billi dawn jistgħu jindikaw kundizzjonijiet serji bħall-insuffiċjenza tal-fwied, li tista' tkun fatali,
- xi sintomi ta' **infezzjoni** bħal **deni**, **grizmejk juġġhawk** jew **solu**, billi l-Leflunomide ratiopharm jista' iżid iċċans ta' infezzjoni serja li tista' tkun fatali,
- **sogħla** jew **problemi fit-tehid tan-nifs** peress li dawn jistgħu jindikaw problemi tal-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun jew ipertensjoni pulmonari).
- tnevmim mhux tas-soltu, debulizza jew uġiġh f'idejk jew f'saqajk għax dawn jistgħu jindikaw xi problemi fin-nervituri tiegħek (newropatija periferika).

#### **Effetti sekondarji komuni (tista' taffettwa sa 1 minn kull 10 persuni)**

- tnaqqis żgħir fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demmm (lewkopenja),
- reazzjonijiet allergiċi ħfief,
- nuqqas t'aptit, telf fil-piż (x'aktarx insinifikanti),
- gheja (astenja),
- uġiġh ta' ras, sturdament,
- sensazzjonijiet abnormali fil-ġilda bħat-tnevmim (parasteżija),
- zieda ħafifa fil-pressjoni tad-demmm,
- kolite,
- dijarrea,
- tqalligħ, rimettar,
- infjammazzjoni tal-ħalq u ulċeri tal-ħalq,
- uġiġh ta' żaqq,
- zieda fil-livelli ta' xi testijiet tal-fwied,
- zieda fil-waqgħa tax-xagħar,
- ekżema, ġilda xotta, raxx, ħakk,
- infjammazzjoni ta' l-għerq (uġiġh ikkawżat minn infjammazzjoni tal-membrana madwar l-għerq is-soltu fis-saqajn jew fl'idejn),
- zieda ta' ċerta enzimi fid-demmm (creatine phosphokinase).
- problemi fin-nervituri tad-dirġhin jew tar-riglejn (newropatija periferika).

#### **Effetti sekondarji mhux komuni (tista' taffettwa sa 1 minn kull 100 persuna)**

- tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija) u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlets fid-demmm (tromboċitopenja),
- tnaqqis fil-livell tal-potassju fid-demmm,
- ansjetà,
- disturbi fit-tegħim,
- urtikarja (nettle rash),
- qtugħ ta' l-għerq tal-muskolu,
- zieda fil-livelli tax-xaħam fid-demmm (il-kolesterol u t-trigliceridi),
- tnaqqis fil-livell tal-fosfat fid-demmm.

#### **Effetti sekondarji rari (tista' taffettwa sa minn kull 1000 persuna)**

- zieda fl-għadd ta' tip ta' ċelluli tad-demmm, hekk imsejha eosinofiliċi (eosinophilia); tnaqqis ħafif fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demmm (lewkopenja); tnaqqis fl-għadd tat-tipi kollha taċ-ċelluli tad-demmm (panċitopenja),
- zieda qawwija fil-pressjoni tad-demmm,
- infjammazzjoni tal-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun),
- zieda fil-livelli ta' xi testijiet tal-fwied li jistgħu jiżviluppaw f'kundizzjonijiet serji bħall-epatite u s-suffejra,
- infezzjonijiet qawwija msejha s-sepsis, li tista' tkun fatali,
- zieda ta' ċerti enzimi fid-demmm (lactate dehydrogenase).

#### **Effetti sekondarji rari ħafna (tista' taffettwa sa 1 minn kull 10,000 persuna)**

- tnaqqis immarkat fl-għadd ta' xi tipi ta' ċelluli bojod tad-demmm (agranuloċitosi),
- reazzjonijiet allergiċi severi u potenzjalment serji,

- infjammazzjoni tal-kanali li minnhom jgħaddi d-demm (vaskulite, li tinkludi l-vaskulite nekrotika tal-gilda),
- problemi bin-nervituri tad-dirgħajn u r-riglejn (newropatija periferali),
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite),
- leżjoni severa fil-fwied bħal insuffiċjenza tal-fwied jew nekrosi li tista' tkun fatali,
- reazzjonijiet severi, xi kultant fatali (is-sindrome ta' Stevens-Johnson, in-nekrosi tossika u esfoljattiva tal-gilda, eritema multiforme).

Effetti sekondarji oħra bħal insuffiċjenza tal-kliewi, tnaqqis fil-livell ta' l-aċidu uriku fid-demm tiegħek, ipertensjoni pulmonari, infertilita' maskili (li hija riversibbli għaladarba t-trattament b' din il-medicina titwaqqaf), lupus kutanju (ikkaratterizzat minn raxx/eritema fuq dawk il-partijiet tal-gilda esposti għax-xemx), psorijażi (tal-ewwel darba jew li tmur għall-agħar), DRESS u Ulċera fil-gilda (Ferita miftuħa u tonda fil-gilda li minnha jistgħu jidhru t-tessuti li hemm taht il-gilda), jistgħu jsehħu wkoll b' frekwenza mhux magħrufa.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Leflunomide ratiopharm**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u fuq il-flixxun wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għal l-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Leflunomide ratiopharm**

- Is-sustanza attiva hi leflunomide.  
Kull pillola miksiġa b'rita fiha 20 mg ta' leflunomide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma lactose monohydrate, low-substituted hydroxypropyl cellulose, tartaric acid, sodium laurylsulfate u magnesium stearate fil-qalba tal-pillola kif ukoll lecithin (soybeans), poly(vinyl alcohol), talc, titanium dioxide (E171) u xanthan gum fir-rita tal-pillola.

### **Kif jidher Leflunomide ratiopharm u l-kontenut tal-pakkett**

Leflunomide ratiopharm 20 mg pilloli miksiġa b'rita, huma bojod jew kważi bojod tondi b' dijametru ta' madwar 8 mm u marka minn fejn tista' taqsamha fuq naħa waħda tal-pillola. Il-pillola tista' tinqasam f' nofsijiet indaqs.

Il-pilloli huma ppakkjati fil-fliexken.

Daqsijiet tal-pakkett ta' 30 jew 100 pillola miksiġa b'rita f' kull flixxun huma disponibbli.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3,  
89079 Ulm  
Il-Ġermanja

**Il-Manifattur**

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Il-Ġermanja

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tél: +34 913873280

**Polska**

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

**France**

Teva Santé

**Portugal**



Tél: +33 155917800

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Slovenija**

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

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu/>