

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Leflunomide Teva 10 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITTATIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola fiha 97.25 mg ta' lactose monohydrate u 3.125 mg lactose anidru.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara s-sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita bojod u tondi li fuqhom hemm intaljat "10" fuq naha wahda u "L" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Leflunomide hu indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'artrite rewmatojdi bħala "medicina antirewmatika li timmodifika l-marda" (DMARD).

Kura riċenti jew konkurrenti b'DMARDs epatotossiċi jew ematotossiċi (eż. methotrexate) tista' tirrizulta f'riskju oghla ta' reazzjonijiet avversi serji; għalhekk, il-bidu ta' kura b'leflunomide għandha tiġi kkonsiderata bir-reqqa rigward l-aspetti ta' siwi/ta' riskju.

Barra minn hekk, meta taqleb minn leflunomide għal DMARD ieħor mingħajr mal-pazjent isegwi l-proċedura ta' tneħħija (ara sezzjoni 4.4) jista' jwassal għal riskju ta' reazzjonijiet avversi serji anke għal żmien twil wara l-bidla.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u tkun taħt is-supervizjoni ta' speċjalisti b'esperjenza fil-kura tal-artrite rewmatojdi.

Alanine aminotransferase (ALT) jew glutamopyruvate transferase fis-serum (SGPT) u għadd shiħ taċ-ċelluli tad-demem, li jinkludi l-għadd divrenzjali ta' ċelluli bojod tad-demem u l-għadd ta' plejtlits, għandhom jiġu ċċekjati u bl-istess frekwenza:

- qabel ma jinbeda leflunomide,
- kull ġimagħtejn matul l-ewwel sitt xhur ta' kura, u
- kull 8 ġimgħata wara dan (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

- Fl-artrite rewmatika: Normalment, it-terapija b'leflunomide tibda b'doża ta' kkargar ta' 100 mg darba kuljum għal 3 ijiem. Ir-riskju ta' avvenimenti avversi jista' jonqos jekk ma tintużax doża ta' kkargar (ara sezzjoni 5.1).
Id-doża rakkomandata ta' leflunomide hi ta' 10 mg sa 20 mg darba kuljum skont is-severità (l-attività) tal-marda.

L-effett terapewtiku generalment jibda wara 4 sa 6 ġimgħat u jista' jitjieb ahjar wara 4 sa 6 xhur.

Mhux rakkomandat li jkun hemm tibdil fid-doża f'pazjenti li għandhom insuffiċjenza hafifa tal-kliwi.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Leflunomide Teva mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti li għandhom m'għalqux 18-il sena peress li l-effikaċja u s-sigurtà tal-artrite rewmatojdi ġovanili (juvenile rheumatoid arthritis (JRA)) għadha ma ġietx stabbilita (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli ta' Leflunomide Teva għandhom jinbelghu shaħ b'ammont xieraq ta' likwidu. L-ammont tal-assorbiment ta' leflunomide ma jiġix affettwat jekk jittiehed mal-ikel.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva (speċjalment sindromu preċedenti ta' Stevens-Johnson, nekrosi tossika epidermali, eritema multiforme) jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1..
- Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-fwied.
- Pazjenti bi stat ta' defiċjenza immunoloġika, eż. AIDS.
- Pazjenti li għandhom indeboliment sinifikanti fil-funzjoni tal-mudullun, jew anemija sinifikanti, lewkopenija, jew tromboċitopenija minhabba kondizzjonijiet li mhumix marbuta mal-artrite rewmatojdi.
- Pazjenti b'infezzjonijiet serji (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliwi, għax m'hemmx esperjenza klinika biżżejjed f'dawn il-pazjenti.
- Pazjenti li għandhom livelli baxxi hafna tal-proteini fid-demm, eż. is-sindromu nefrotiku.
- Nisa tqal b'tarbija, jew nisa li jinsabu fl-età li jista' jkollhom it-tfal u mhux qegħdin jużaw kontraċettivi effettivi waqt il-kura b'leflunomide, u wara, sakemm il-livelli fil-plażma tal-prodott jibqgħu ikunu aktar minn 0.02 mg/l (ara sezzjoni 4.6). It-tqala trid tkun eskluża qabel tinbeda l-kura b'leflunomide.
- Nisa li qed iredgħu (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

It-tehid flimkien ta' medicini tal-klassi tad-DMARD li huma tossici għall-fwied u għad-demmm (eż.. methotrexate) mhux rakkomandat.

Il-prodott metaboliku attiv ta' leflunomide, A771726, għandu half-life twila, ġeneralment minn ġimgħa sa 4 ġimgħat. Jista' jkun hemm effetti mhux mixtieqa u serji (eż. tossicità għall-fwied jew għad-demmm u reazzjonijiet allergici, ara taht), anke meta l-kura b'leflunomide titwaqqaf. Għalhekk, meta jkun hemm dawn l-effetti tossici, jew jekk għal xi raġuni oħra A771726 għandu jiġi mneħhi malajr mill-ġisem, il-proċedura li tneħhi din tal-aħhar mill-ġisem trid tkun segwita. Il-proċedura tista' tiġi rrepetuta kif klinikament meħtieġa.

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

Reazzjonijiet tal-fwied

Każijiet rari ta' hsara severa fil-fwied, inklużi dawk fatali, kienu rapportati waqt il-kura b'leflunomide. Il-maġġoranza tal-każijiet għaw fl-ewwel 6 xhur tal-kura. Fil-maġġoranza tal-każijiet kienu qed jingħataw prodotti mediċinali oħra li huma tossici tal-fwied. Huwa meqjus essenzjali li l-osservazzjoni, skont ir-rakkomandazzjonijiet, tkun segwita mill-qrib.

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

F'każ li l-livelli tal-ALT (SGPT) ikunu għoljin bid-doppju u tliet darbiet l-limitu normali ta' fuq, għandu jiġi kkonsidrat li d-doża titnaqqas minn 20 mg sa 10 mg u monitoraġġ isir kull ġimgħa. Jekk il-livelli tal-ALT (SGPT) li huma għoljin aktar minn darbtejn l-ogħla livell tan-normal jippersistu jew jekk l-ALT elevat ikun akbar minn 3 darbiet l-ogħla livell tan-normal, leflunomide għandu jitwaqqaf u jibdwew proċeduri biex- jitneħħa mill-ġisem. Huwa rakkomandat li tibqa' ssir l-osservazzjoni tal-enzimi tal-fwied wara li titwaqqaf il-kura b'leflunomide, sakemm il-livelli ta l-enzimi tal-fwied jinnormalizzaw.

Minhabba r-riskju ta' effetti addittivi u tossici fuq il-fwied, huwa rakkomandat li l-konsum tal-alkohol, waqt il-kura b'leflunomide, jieqaf.

Peress li l-prodott metaboliku attiv ta' leflunomide, A771726, jintrabat sew mal-proteina fid-demmm u jitneħħa permezz tal-metabolizmu tal-fwied u t-nixxija biljari, il-livelli ta' A771726 fil-plażma mistennija li jizdiedu f'pazjenti li għandhom livelli baxxi ta' proteini fid-demmm. Leflunomide Teva huwa kontraindikata f'pazjenti li għandhom livelli baxxi ħafna ta' proteini fid-demmm jew indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Reazzjonijiet ematoloġici

Flimkien mal-ALT, l-ghadd shih taċ-ċelluli tad-demmm, inklużi t-tipi diversi taċ-ċelluli bojod, kif ukoll il-plejtlits, għandu jsir qabel ma tinbeda l-kura b'leflunomide, kif ukoll kull ġimagħtejn għall-ewwel 6 xhur ta' kura u kull 8 ġimgħat wara dan.

F'pazjenti li kellhom minn qabel l-anemija, lewkopenja u/jew tromboċitopenja, kif ukoll dawk li għandhom indeboliment tal-mudullun, jew dawk li qegħdin f'riskju ta' trazzin tal-mudullun, ir-riskju ta' problemi ematoloġici jizdied. Jekk ikun hemm dawn l-effetti, il-proċeduri biex jitnaqqas il-livell ta' A771726 mill-plażma jridu jkun kkonsidrati.

F'każ ta' reazzjonijiet ematologiċi severi, li jinkludu l-pancitopenja, Leflunomide Teva u kwalunkwe trattament konkomitanti li jrażżan l-mudullun, għandhom jitwaqqfu, u l-proċedura biex jitneħħa leflunomide mill-ġisem tinbeda.

Użu konkomitanti ma' kuri oħra

L-użu ta' leflunomide, flimkien mal-mediċini kontra l-malarja, użati fir-revmatizmu, (eż. 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 ġie studjat biżżejjed f' studji magħmulin b' mod arbitrarju (bl-eċċezzjoni ta methotrexate, ara sezzjoni 4.5). Ir-riskju assoċjat ma' terapija konkomitanti, b' mod partikolari għall-trattament fuq perjodu ta' żmien twil, għadu mhux magħruf. Peress li terapija bħal din tista' tkun addizzjonali jew anke sinerġika fir-rigward tat-tossiċità (eż. tossiċità għall-fwied- jew għad-demm), it-tehid flimkien ma' prodott ieħor tal-klassi ta' DMARD (eż. methotrexate) mhux rakkomandat.

Huwa rakkomandat li tittiehed il-kawtela meta leflunomide jingħata flimkien ma' mediċina oħra, hlief l-NSAIDs, li huma metabolizzati minn CYP2C9 bħal phenytoin, warfarin, phenprocoumon u tolbutamide.

Meta ssir il-bidla għal kuri oħra

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

Hekk ukoll jista' jingħad għal kura li tkun ittiedet reċentement b'prodotti mediċinali li jagħmlu effetti tossiku fil-fwied jew fid-demm (eż. methotrexate). Dawn jistgħu jikkawżaw aktar effetti mhux mixtieqa; għalhekk, l-kura b' leflunomide għandha tkun ikkonsiderata skont l-aspetti ta' siwi kontra r-riskji u huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ mill-qrib fil-fażi inizjali wara li ssir il-bidla fil-mediċina.

Reazzjonijiet fil-ġilda

F'kas ta' stomatite ulċerattiva, l-ghoti ta' leflunomide għandu jitwaqqaf.

Każijiet rari hafna tas-sindrome ta' Stevens-Johnson jew in-nekrozi tossika u esfoljattiva tal-ġilda kienu rapportati f'pazjenti fuq leflunomide. Hekk kif wiehed jinduna b'reazzjonijiet tal-ġilda u/jew tal-mukoża li jistgħu jkajmu suspett ta' dawn ir-reazzjonijiet severi, Leflunomide Teva u kull trattament ieħor assoċjat miegħu, għandhom jitwaqqfu kompletament, u l-proċedura 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-espożizzjoni mill-ġdid ta' leflunomide huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

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

Infezzjonijiet

Huwa magħruf li l-prodotti mediċinali bħal leflunomide, li għandhom effetti immunosoppressivi, jagħmlu l-pazjent aktar suxxettibbli għall-infezzjonijiet, iklużi dawk opportunistiċi. 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 mehtieġ li l-

kura b'leflunomide titwaqqaf u ssir il-proċedura tat-tnehhija tiegħu mill-ġisem, kif inhu deskritt hawn taht.

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

Ir-riskju ta' tuberkolosi għandu jiġi meqjus. Għandu jiġi kkonsidrat it-test ta' reazzjoni għat-tuberculin għandu jiġi kkonsidrat għal dawk il-pazjenti b'fatturi oħra ta' riskju għat-tuberkolosi.

Reazzjonijiet respiratorji

Mard tal-interstizzju tal-pulmun ġie rapportat waqt it-trattament b'leflunomide (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskju ta' l-okkorrenza tiżdied f'pazjenti bi storja ta' disturbi ta' l-*Interstitial* tal-pulmun. Il-mard tal-interstizzju tal-pulmun jista' jkun fatali, u jista' jsehh b'mod akut waqt it-terapija. Is-sintomi pulmonari, bhas-soghla u l-qtugħ ta' nifs, jistgħu jiġġustifikaw il-waqfien tat-terapija u jirrikjedu investigazzjoni ulterjuri, kif inhu xieraq.

Newropatija periferika

Ġew irrappurtati każijiet ta' newropatija periferika f'pazjenti li rċewew Leflunomide Teva. 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 newrotossici li jingħataw fl-istess waqt, u d-dijabete jistgħu jżidu r-riskju tan-newropatija periferika. Jekk pazjent jizviluppa newropatija periferika b'Leflunomide Teva, ikkunsidra li twaqqaf il-kura b'Leflunomide Teva u li ssir il-proċedura tal-eliminazzjoni tal-mediċina (ara sezzjoni 4.4).

Pressjoni tad-demem

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

Prokreazzjoni (rakkomandazzjonijiet għall-irġiel)

Pazjenti rġiel għandhom ikunu konxji dwar it-tossicità fuq il-fetu-ikkawżata mir-raġel. Miżuri kontraċettivi affidabbli waqt it-trattament b'leflunomide għandhom ukoll ikunu garantiti.

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

F'kull każ il-konċentrazzjoni ta' A771726 fil-plażma irid jitkejjel għall-ewwel darba. Aktar tard, il-livell ta' A771726 fil-plażma jrid jerga' jitkejjel wara perijodu ta' mhux anqas minn 14-il jum. Jekk il-livelli fil-plażma jkunu inqas minn 0.02 mg/l, u wara stennija ta' mhux inqas minn 3 xhur, ir-riskju ta' tossicità għall-fetu huwa żgħir hafna.

Proċedura biex leflunomide jitneħħa mill-ġisem

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

Lactose

Leflunomide Teva fih lactose. Pazjenti bi problemi rari u ereditarji f'intolleranza għall-galaktosju, in-nuqqas ta' Lapp lactase jew il-malassorbiment ta' glukosju-galattosju m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma sarux studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet ohra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott fl-adulti.

Żieda fl-effetti mhux mixtieqa jistgħu jokkorru f'każ ta' użu reċenti jew konkomittanti ta' mediċini tossiċi għall-fwied u għad-demm, jew meta l-kura b'leflunomide tkun segwita bl-użu ta' sustanzi simili, mingħajr perijodu tat-tnehhija (ara wkoll il-gwida li tikkonċerna l-użu ta' trattamenti b'sustanzi konkomittanti, sezzjoni 4.4). Għalhekk, l-osservazzjoni mill-qrib tal-parametri tal-enzimi tal-fwied u dawk tad-demm hija irrakkomandata li ssir fil-fażi tal-bidu wara l-bidla.

Fi studju żgħir (n=30) fejn leflunomide (10 sa 20 mg kuljum) ingħata ma' methotrexate (10 sa 25 mg kull ġimgħa) zieda minn darbtejn sa 3 darbiet fl-enzimi tal-fwied ġie osservat fuq 5 pazjenti minn 30. Dawn il-livelli għoljin niżlu kollha, 2 minnhom meta tkomplew jingħataw iż-żewġ sustanzi, fil-waqt li fit-3 l-ohra wara li twaqqaf leflunomide. Kien hemm żieda ta' aktar minn 3 darbiet f'5 pazjenti ohra. Dawn il-livelli għoljin niżlu kollha, 2 minnhom meta tkomplew jingħataw iż-żewġ sustanzi, fil-waqt li fit-3 l-ohra wara li twaqqaf leflunomide.

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

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

Jekk il-pazjent diġà qiegħed fuq is-sustanzi mhux sterojdi ta' kontra -l-infjammazzjoni (NSAIDs) u/jew kortikosterojdi, dawn jistgħu jissoktaw wara li jinbeda leflunomide.

L-enzimi involuti fil-metaboliżmu ta' leflunomide u l-prodotti metabolici tiegħu mhux magħrufa b'eżattezza. Studju *in vivo* dwar l-interazzjoni ma' cimetidine (impeditur mhux-speċifiku ta' cytochrome P450) wera li ma kienx hemm interazzjoni sinifikanti. Wara tehid konkomitanti ta' doża wahda ta' leflunomide f'pazjenti li kienu qed jiehdu dozi multipli ta' rifampicin (induttur mhux speċifiku ta' cytochrome P450) A771726 l-ogħla livelli żdiedu b'madwar 40 %, filwaqt li l-AUC ma kienx mibdul. Il-mekkaniżmu ta' dan l-effett għadu mhux ċar.

Studji *in vitro* indikaw li l-A771726 jinibixxi l-attività taċ-ċitokromju P450C9 (CYP2C9). Fi provi klinici ma kienx hemm problemi dwar is-sigurtà meta leflunomide u l-NSAIDs, metabolizzati minn CYP2C9, ingħataw flimkien. Huwa rrakomandat li tittiehed il-kawtela meta leflunomide jingħata flimkien ma' mediċina ohra, hlief l-NSAIDs, li huma metabolizzati minn CYP2C9 bħal phenytoin, warfarin, phenprocoumon u tolbutamide.

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 kontraċettiv tal-pillola, u l-komportament farmakokinetiku tal-A771726 kien fil-limitu previst.

Tilqim

M'hemmx data klinika fuq l-effikaċja u s-sigurtà tat-tilqim waqt il-kura b'leflunomide. It-tilqim b'vaċċini hajjin u attenwati, madanakollu, mhux rakkomandat. Wiehed għandu jzomm f'moħħu l-half-life twila ta' leflunomide, meta jkun qed jikkunsidra li jinghata vaċċin haj u attenwat wara li jkun twaqqaf it-tehid ta' Luflunomide Teva.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Il-prodott metaboliku attiv ta' leflunomide A771726 huwa maħsub li jista' jagħmel difetti serji tat-twelid meta jinghata waqt it-tqala. Leflunomide Teva huwa kontraindikata fit-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jistghu jhorgu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi waqt u sa sentejn wara it-trattament (ara "perjodu ta' stennija" hawn isfel), jew sa 11-il jum wara it-trattament (ara "iż-żmien imqassar biex jitneħħa leflunomide", hawn isfel).

Il-pazjenta għandha tinghata l-parir li jekk jittardjalha l-pirjodu, jew għal xi raġuni ohra tissusspetta li hija tqila, għandha tavża lit-tabib immedjatement biex isirilha test tat-tqala, u jekk dan ikun pozittiv, it-tabib u l-pazjent għandhom jiddiskutu r-riskju għat-tqala. Huwa possibbli li jekk tbaxxi l-livell tad-demem tal-metabolit attiv, billi tipproċedi bit-tneħħija tal-medicina kif deskritt hawn isfel, fl-ewwel dewmien ta' mensis għandu mnejn inaqqas ir-riskju għal fetu minn leflunomide.

Fi studju prospettiv żgħir fin-nisa (n=64) li saru involontarjament tqal waqt li kienu qegħdin jiehdu leflunomide għal mhux aktar minn tliet gimgħat wara l-konċepiment u segwit minn proċedura tat-tneħħija 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-iehor mil-gruppi komparati (4.2% tal-grupp mqabbel tal-marda [n=108] u 4.2% f'nisa tqal b'saħħithom [n=78]).

Għan-nisa li qed jiehdu l-kura b'leflunomide u li jixtiequ jhorgu tqal, wahda 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):

Perjodu ta' stennija

Il-livelli fil-plażma ta' A771726 huma mistennija li jkunu 'l fuq minn 0.02 mg/l għal żmien twil. Il-konċentrazzjoni mistennija li tista' tonqos inqas minn 0.02 mg/l madwar sentejn wara li tintemm il-kura b'leflunomide.

Wara perjodu ta' stennija ta' sentejn il-konċentrazzjoni ta' A771726 fil-plażma irid jitkejjel għall-ewwel darba. Aktar tard, il-livell ta' A771726 fil-plażma jrid jerġa' jitkejjel wara perjodu ta' mhux anqas minn 14-il jum. Jekk il-livelli fil-plażma taż-żewġ kampjuni huma inqas minn 0.02 mg/l, mhux mistenni li jkun hemm riskju teratoġeniku.

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).

Proċedura biex leflunomide jitneħħa mill-ġisem

Wara li jitwaqqaf it-trattament ta' leflunomide:

- jinghata 8 g colestyramine 3 darbiet kuljum għall-perjodu ta' 11-il jum,
- inkella, 50 g ta' trab taċ-*charcoal* attiv ta' jinghata 4 darbiet kuljum għal perjodu ta' 11-il jum.

Madankollu, anke wara li tintuża waħda minn dawn il-proċeduri ta' tnehhija, 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 jgħorġu tqal. Jekk il-perijodu ta' stennija ta' madwar sentejn, b'metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni, mhux prattikui, il-profilassi bil-proċedura tat-tnehhija tista' tkun rakkomandata.

Kemm colestyramine, kif ukoll it-trab ta' *charcoal* mediċinali attiv, 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-tnehhija bil-colestyramine u trab ta' *charcoal* mediċinali attiv. L-użu ta' metodi oħra ta' kontraċezzjoni huwa irrakkomandat.

Treddiġh

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

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

L-aktar effetti avversi frekwenti rapportati b'leflunomide kienu: zieda hafifa fil-pressure tad-dem, lewkopenija, paraestesija, uġiġh ta' ras, sturdament, dijarea, dardir, remettar, disturbi tal-halq marbuta mal-mukosa (eż. stomatite aftusa, ulċerazzjoni fil-halq), uġiġh ta' żaq, zieda fit-telf tax-xagħar, ekzema, raxx (li jinkludi raxx makulo-papulari), ħakk, ġilda xotta, tenosinovite, zieda fis-CPK, anoreksja, telf fil-piż (generalment mhux sinifikanti), astenja, reazzjonijiet allergici ħfief u parametri tal-fwied oġġla (transaminases (speċjalment ALT), inqas ta' spiss gamma-GT, alkaline phosphatase, bilirubin).

Klassifika tal-frekwenzi mistennija:

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

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minndawk anqas serji.

Infazzjonijiet u Infestazzjonijiet

Rari: infazzjonijiet severi, li jinkludu sepsis li jista' jikkaguna l-mewt

Bhal sustanzi oħra li jistgħu jkunu immunosoppressivi, leflunomide jista' jżid is-susxittibilità għal infezzjonijiet, li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi (ara wkoll sezzjoni 4.4). Għalhekk, l-inċidenza totali ta' infezzjonijiet tista' tiżdied (partikolarment ir-rinite, il-bronkite u l-pulmonite).

Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (li jinkludu ċesti u polipi)

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

Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika

Komuni:	lewkopenija (lewkoċiti > 2 G/l)
Mhux komuni	anemija, tromboċitopenija ħafifa (plejtlits < 100 G/l)
Rari:	panċitopenija (probabilment minhabba mekkanizmu antiproliferattiv), lewkopenija (lewkoċiti < 2 G/l), esinofilja
Rari ħafna:	agranuloċitosi

L-użu riċenti, konkomittanti jew konsekuttiv, ta' sustanzi potenzjalment tossiċi għall-mudullun, jistgħu jkunu assoċjati ma' riskju akbar ta' effetti avversi ematologiċi.

Disturbi tas-sistema immuni

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

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni:	CPK oghla
Mhux komuni	ipokalemija, iperlipidemija, ipofosfatemija
Rari:	LDH oghla
Mhux magħruf:	ipourikemija

Disturbi psikjatriċi

Mhux komuni	ansjetà
-------------	---------

Disturbi tas-sistema nervuża

Komuni:	paraestesija, uġigh ta' ras, sturdament, newropatija periferika
---------	---

Disturbi fil-qalb

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

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Rari:	mard interstizzjali tal-pulmun (li jinkludi pnemonite), li jista' jkun fatali
-------	---

Disturbi gastrointestinali

Komuni: dijarea, dardir, remettar, disturbi mukosali marbuta mal-halq (eż., stomatite aftusa, ulċerazzjoni tal-halq), uġiġħ ta' żaqq
 Mhux komuni: disturbi marbuta mat-togħma
 Rari hafna: pankreatite

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni: livelli oghla fil-parametri tal-fwied (transaminases [speċjalment ALT], inqas komuni gammaGT, alkaline phosphatase, bilirubin)
 Rari: epatite, suffejra/kolestasi
 Rari hafna: ġrieħi severi fil-fwied bħal falliment repatiku u nekrosi epatika akuta li jista' jkun fatali

Disturbi fil-ġilda u tat-tessut ta' taħt il-ġilda

Komuni: żieda fit-twaqqiġ tax-xagħar, ekżema, raxx (li jinkludi raxx makulopapulari), ħakk, ġilda xotta
 Mhux komuni: urtikarja
 Rari hafna: nekrolizi tossika tal-ġilda, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme
 Mhux magħruf: lupus eritematożu kutanju, psorijazi pustulari jew il-psorijazi tmur għall-agħar

Disturbi muskuloskeletriċi u tat-tessut konnettiv

Komuni: tenosinovite
 Mhux komuni: korda mċarta

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka

Mhux magħruf: falliment tal-kliewi

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Mhux magħruf: tnaqqis żgħir (riversibbli) fl-għadd tal-konċentrazzjoni tal-isperma, għadd totali tal-isperma u motilità progressiva ta' malajr

Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata

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

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Kien hemm rapporti ta' pazjenti li kienu qegħdin jiehdu dozi eċċessivi u fit-tul ta' leflunomide, b'dożaġġ sa hames darbiet akbar kuljum minn dak irrakkomandat, kif ukoll rapporti ta' dozi eċċessivi u akuti, fl-adulti u fit-tfal. Fil-maġġoranza tal-każjiet fejn kienu qegħdin jittiehdu dozi eċċessivi, ma kienx hemm rapporti ta' effetti avversi. Reazzjonijiet avversi konsistenti mal-profil tas-sigurtà għal leflunomide kienu: uġiġħ ta' żaqq, dardir, dijarea, livelli oghla ta' enzimi tal-fwied, anemija, lewkopenija, ħakk u raxx.

Ġestjoni

F'każ ta' doži eċċessivi jew tossiċi, l-użu ta' colestyramine jew ta' charcoal huwa irrakkomandat biex iħaffef it-tnehhija. Meta colestyramine inghata mill-ħalq 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-tehid ta' charcoal attiv (trab f'suspensjoni) mill-ħalq jew permezz ta' tubu li jgħaddi mill-imnieher u jidhol fl-istonku (50 g kull 6 sigħat għal 24 siegħa), jnaqqas il-livelli fil-plażma tal-prodott metaboliku attiv, A771726, b'37% f'24 siegħa u b'48% f'48 siegħa.

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi selettivi li jibaxxu l-immunità, kodiċi ATC: L04AA13.

Farmakoloġija fil-bniedem

Leflunomide huwa sustanza b'karatteristiċi antiproliferattivi li jaġixxi bħala prodott antirewmatologiku.

Farmakoloġija fl-annimali

Leflunomide huwa effettiv f'mudelli ibbażati fuq annimali bl-artrite, u mard ieħor awtoimmunologiku u t-trapjanti, l-aktar meta jinghata waqt il-fażi ta' sensibilizzazzjoni. Għandu karatteristiċi immunosuppressivi u li jikkontrollaw r-reazzjonijiet immunologiċi, jaġixxi bħala sustanza antiproliferattiva, u juri karatteristiċi antinfjammatorji. Leflunomide użat f'mudell ta' annimali b'mard awtoimmunologiku, juri l-aħjar effett protettiv meta jinghata fil-fażi bikrija ta' mard progressiv.

In vivo, huwa metabolizzat malajr u kwazi 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 antiproliferattiva

Effikaċja klinika u sigurtà

Artrite rewmatoidi

L-effikaċja ta' leflunomide fil-kura tal-artrite rewmatoidi ntweriet f'4 provi kkontrollati (1 fil-fażi II u 3 fil-fażi III). Fl-istudju tal-fażi II, YU203, 402 pazjenti li kellhom l-artrite rewmatikaattiva kienu mqassmin, mingħajr għażla, f'erba' gruppi: dawġ bil-placebo (n = 102) u dawġ 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-fazi III inbdew fuq doża inizjali ta' 100 mg għal tliet ijiem.

L-istudju MN301 kien magħmul minn 358 individwu magħzula b'mod każwali u b'artrite rewmatojdi għal leflunomide 20 mg/jum (n=133), sulphasalazine 2 g/jum (n=133), jew placebo (n=92). It-tul tat-trattament kien ta' 6 xhur.

L-istudju MN303 kien kontinwazzjoni fakultattiva fl-ghama ta' 6-xhur ta' MN301 minghajr id-driegħ ta' placebo, li rriżulta fi tqabbil ta' 12-il xahar ta' leflunomide ma' sulphasalazine.

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

Fl-istudju US301 482 individwu bl-artrite rewmatojdi attiva għal leflunomide 20 mg kuljum (n = 182), methotrexate 7.5 mg fil-ġimgħa, b'żieda għall-15 mg fil-ġimgħa (n = 182) jew placebo (n=118). Il-pazjenti kollha ngħataw 1 mg folate bid. It-tul tal-kura kien ta' 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-placebo, u statistikament sinifikanti, fit-tnaqqis tas-sinjali u s-sintomi tal-artrite rewmatojdi fit-3 provi kollha kkontrollati bil-placebo. Ir-rati ta' rispons tal-ACR (American College of Rheumatology) fl-istudju YU203 kienu 27.7 % għal placebo, 31.9 % għal 5 mg, 50.5 % għal 10 mg u 54.5 % għal 25 mg/jum. Fil-provi ta' fażi III, ir-rati ta' rispons għal leflunomide 20 mg/jum vs. placebo kienu 54.6 % vs. 28.6 % (studju MN301), u 49.4 % vs. 26.3 % (studju US301). Wara 12-il xahar ta' kura attiva, ir-rati ta' rispons ta' ACR fil-pazjenti fuq leflunomide kienu 52.3 % (studji MN301/303), 50.5 % (studju MN302) u 49.4 % (studju US301), meta mqabbla ma' 53.8 % (studji MN301/303) f'pazjenti fuq sulphasalazine, 64.8 % (studju MN302), u 43.9 % (studju US301) f'pazjenti fuq methotrexate. Fl-istudju MN302 leflunomide kien b'mod sinifikanti inqas effettiv minn methotrexate. Madanakollu, fl-istudju US301 ma dehrux differenzi sinifikanti bejn leflunomide u methotrexate fil-parametri ta' effikaċja ewlenin. Ma dehret ebda differenza bejn leflunomide u sulphasalazine (studju MN301). L-effett tal-kura b'leflunomide deher f'għeluq ix-xahar, wara li giet stabilizzata f'perijodu ta' bejn 3 u 6 xhur u nżammet tul il-kors tal-kura.

Studju każwali, double-blind, u bi grupp parallel mhux ta' inferjorità qabbil l-effikaċja relattiva ta' żewġ dożi differenti ta' kuljum ta' manteniment ta' leflunomide, 10 mg u 20 mg. Mir-riżultati miksuba, wiehed jista' jikkonkludi li l-effikaċja kienet aħjar fil-grupp li ha d-doża ta' manteniment ta' 20 mg, filwaqt li r-riżultati tas-sigurtà jiffavorixxu d-doża ta' manteniment ta' 10 mg.

Popolazzjoni pedjatrika

Leflunomide kien studjat b'mod każwali u double-blind fi prova waħda li saret f'diversi ċentri, ikkontrollata b'mod attiv f'94 pazjent (47 kull diegħ) b'kors poliartikulari ta' artrite rewmatojdi għanili. Il-pazjenti kienu bejn 3 snin -17-il sena, b'JRA attiva u li kienet tinvolvi diversi ġogi, irrespettivament kif bdiet, u fejn il-pazjenti qatt ma' kienu ngħataw methotrexate jew leflunomide. F'din id-doża, id-doża inizjali u mantenuta ta' leflunomide kienet ibbażata fuq tliet kategoriji ta' 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 mantenut għal 48 ġimgħa (ara sezzjoni 4.2).

L-iskema ta' reazzjonijiet avversi għal leflunomide u methotrexate. Dehru li huma bħal xulxin, iżda d-doża użata f'individwi b'piż hafif waslet għall-espożizzjoni aktar baxxa (ara sezzjoni 5.2). Dan it-tagħrif ma jtippermittix li ssir rakkomandazzjoni sikura dwar id-doża.

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 gie 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 zieda 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' zieda fl-enzimi tal-fwied kellhom tendenza li jkunu oghla 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-tessuti tal-musrana u l-fwied. Fi studju b'¹⁴C-leflunomide radjutikkettat fi tliet voluntieri b'saħħithom, ma gie intraċċat ebda leflunomide mhux mibdul fil-plażma, l-urina jew l-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 metabolit radjutikkettat fil-plażma kien A771726. Dan il-metabolit huwa essenzjalment responsabbli għall-attività kollha *in vivo* ta' leflunomide.

Assorbiment

Tagħrif dwar l-eliminazzjoni mill-istudju ta' ¹⁴C indika li tal-anqas 82 sa 95 % tad-doża tiġi assorbita. Iż-żmien biex jintlaħaq l-ogħla livelli ta' A771726 fil-plażma jvarja hafna; l-ogħla livelli fil-plażma jistgħu jintlaħqu bejn siegħa u 24 siegħa wara t-tehid ta' darba. Leflunomide jista' jingħata mal-ikel, għaliex l-ammont li gie assorbit f'dawk li kielu u f'dawk li kienu sajmin kien komparabbli. Minhabba l-half-life twila hafna ta' A771726 (madwar ġimagħtejn), doża inizjali ta' 100 mg għal 3 ijiem kienet użata fl-istudji kliniċi sabiex tiffaċilita l-kisba ta' malajr ta' livelli fi stadju-fiss ta' A771726. Mingħajr id-doża għolja tal-bidu huwa stmat li ż-żmien biex jintlaħaq l-istat- fiss tal-livelli fil-plażma kien idum kważi xaharejn bid-doża normali. Fi studji b'doži multipli, f'pazjenti li kellhom l-artrite reumatojde, il-parametri farmakokinetiċi ta' A771726 kienu linejari, f'firxa ta' dożaġġ ta' bejn 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 jakkumulaw għal madwar 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 mhix marbuta hija ta' madwar 0.62%. Ir-rabta ta' A771726 hija linejari fil-firxa tal-livelli terapewtiċi. Ir-rabta ta' A771726 deheret li kienet daqxejn imnaqqs u aktar varjabbli fil-plażma ta' pazjenti bl-artrite reumatojde 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. Madanakollu studji ta' interazzjoni fuq proteini marbuta fil-plażma li saru *in vitro* mal-warfarina f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti, ma wrew ebda interazzjoni. Studji simili wrew li ibuprofen u diclofenac dawn ma spustawx lil A771726, fil-waqt li l-parti mhux marbuta ta' A771726 żdiedet minn darbtejn sa 3 darbiet fil-preżenza ta' tolbutamide. A771726 jispota lil ibuprofen, lil diclofenac u lil tolbutamide, iżda l-parti mhux marbuta ta' dawn il-mediċini tiżdied biss b'10% sa 50%. M'hemm l-ebda indikazzjoni li dawn l-effetti għandhom rilevanza klinika. A771726 għandu volum apparenti ta'

distribuzzjoni baxxa (madwar 11-il litru) u dan huwa konsistenti mar-rabta estensiva tiegħu mal-proteina. Iċ-ċelluli ħomor tad-demm 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-metabolizmu sussegwenti ta' A771726, mhumiex ikkontrollat b'enzima waħda, u ntweri li dan jiġri fil-mikrożomi u l-likwidu taċ-ċitoplazma fil-frazzjonijiet ċellulari. Studji fuq l-interazzjoni ma' cimetidine (impeditur mhux speċifiku ta' cytochrome P450) u rifampicin (induttur mhux speċifiku ta' cytochrome P450), *in vivo* juru li l-involvement ta' enzimi CYP mhumiex involuti b'mod estensiv fil-metabolizmu ta' leflunomide.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' A771726 issir bil-mod u hija ikkaratterizzata bit-tnehhija apparenti ta' madwar 31 ml fis-siegha. Il-half-life ta' eliminazzjoni ta' pazjenti hi ta' madwar għamgħtejn. Wara li nġhatat doża ta' leflunomide radjuattiv, ir-radjuattività kienet imnehhija ugwāment fl-ippurgar, probabbilment minn eliminazzjoni biljari, u fl-awrina. A771726 kien għadu jiġi osservat fl-awrina u fl-ippurgar 36 jum wara t-tehid ta' doża waħda. Il-prodotti metabolici ewlenin li deheru fl-awrina kienu prodotti glukoronidi derivati minn leflunomide (prinċiplament f'kampjuni meħudin f'0 sa 24 siegha) u xi derivat ta' A771726 minn oxalinic acid. Il-komponent ewlieni fl-ippurgar kien A771726.

Intwera li fil-bniedem it-tehid ta' suspensjoni orali tat-trab ta' charcoal mediċinali attivat jew ta' colestyramine iwassal għal żieda 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' dijalizi gastrointestinali u/jew billi jkun interrott ir-reċiklaġġ enteroepatiku.

Indeboliment renali

Leflunomide nġhata bħal doża waħda orali ta' 100 mg lil 3 pazjenti fuq id-dijalizi tad-demm u lil 3 pazjenti oħra fuq id-dijalizi kontinwa mill-peritonew (CAPD). Il-komportament farmakokinetiku ta' A771726 f'individwi ta' CAPD deher simili għal dak f'voluntiera b'saħħithom. Eliminazzjoni aktar mgħaġġla ta' A771726 intweriet f'pazjenti fuq id-dijalizi tad-demm, li ma kienx dovut għat-tnehhija tas-sustanza fil-likwidu tad-dijalizi.

Indeboliment epatiku

M'hemmx tagħrif rigward il-kura ta' pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied. Il-metabolit attiv A771726, huwa estensivament marbut mal-proteina u jitneħħa permezz tal-metabolizmu tal-fwied u s-sekrezzjoni biljari. Dawn il-proċessi jistgħu jkun 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 bejn 3 snin sa 17-il sena fl-età u li kellhom Artrite Rewmatojde Giovanili, li effettwat diversi gogi. Ir-riżultati tal-popolazzjoni farmakokinetika ta' dan il-grupp ta' individwi f'dawn il-provi wrew li l-pazjenti pedjatriki li kellhom piż ta' ≤ 40 kg kellhom espożizzjoni sistemika mnaqqsa (mkejla permezz ta' C_{ss}) ta' A771726 meta mqabbla ma' pazjenti adulti bl-artrite rewmatoidje (ara sezzjoni 4.2).

L-anzjani

It-tagħrif farmakokinetiku fl-anzjani (>65 sena) huwa limitat, iżda huma konsistenti mal-komportament farmakokinetiku f'pazjenti 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, fil-firien u l-klieb għal perijodu sa 6 xhur, u fix-xadini għal-perijodu ta' xahar, żvela li l-organi magħgħur milquta mit-tossiċità kienu l-mudullun, id-demm, il-passaġġ gastrointestinali, il-ġilda, il-milsa, it-tim u l-glandoli limfatiċi. L-effetti ewlenin kienu l-anemija, il-lewkopenja, it-tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits, u l-ħsara fil-muskoli kollha u jirrifletti l-mod ta' kif taħdem din is-sustanza (impediment tas-sintesi tad-DNA). Fil-firien u l-klieb, instabu korpi ta' Heinz u/jew korpi ta' Howell-Jolly. Effetti oħra li seħħew fuq il-qalb, il-fwied, il-kornea u fis-sistema respiratorja setgħu kienu dovuti għall-infezzjonijiet minhabba t-trażżin tal-immunità. It-tossiċità fl-annimali dehret f'dożi ekwivalenti għal dawk terapewtiċi fil-bniedem.

Leflunomide ma kienx mutageniku. Madanakollu, il-prodott metaboliku minuri TFMA (4-trifluoromethylaniline) ikkaġuna clastogeniċità u mutazzjonijiet tal-punt *in vitro*, filwaqt li ma kienx hemm biżżejjed tagħrif biex tixhet dawl biex dan l-effett ikun jista' jsir *in vivo*.

Fi studju karċinoġeniku fuq il-firien, leflunomide m'uriex potenzjal li jikkaguna l-kanċer. Fi studju karċinoġeniku fil-ġrieden, kienet osservata żieda fl-inċidenza tal-linfoma malinna fl-irġiel, li kienu fil-grupp li rċewew l-ogħla doża, li kienet ikkonsidrata minhabba l-effett ta' trażżin immunitarju ta' leflunomide. Fil-ġrieden nisa, kien hemm żieda fl-inċidenza ta' adenomi u kanċer tal-pulmun tat-tip bronkjolo-alveolari, li kienu ddeterminati mid-doża uzata. Ir-relevanza ta' dawn ir-riżultati fil-ġrieden, relatati mal-użu kliniku ta' leflunomide, mhux magħruf b'ċertezza.

Leflunomide ma kienx antigeniku fi provi fuq l-annimali.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate

Povidone

Crospovidone tip A

Pregelatinized starch (qamħirrun)

Talc

Silika, anidru kollojdali

Lactose anidru

Magnesium stearate

Kisi tal-pillola:

Titanium dioxide (E171)

Polydextrose (E1200)

Hypromellose (E464)

Triethyl citrate (E1505)

Macrogol 8000

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Reċipjenti tal-HDPE: Sentejn.

Folji: Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għal hażna

Kontenituri tal-HDPE: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Folji: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

6.5 In-natura u l-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Reċipjent tal-pilloli ta' HDPE b'għatu tal-kamin tal-polypropylene. Daqsijiet tal-pakkett ta' 30 u 100 pillola miksija b'rita.

Folji OPA/Alu/PVC – Aluminju. Daqsijiet tal-pakkett ta' 28, 30 u 100 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
L-Olanda

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

EU/1/11/675/001-005

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 10 ta' Marzu 2011

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/>

Prodott medidinali li m'ghadux awtorizzat

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Leflunomide Teva 20 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITTATIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola fiha 194.5 mg ta' lactose monohydrate u 6.25 mg lactose anidru.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara s-sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita ta' lewn beġ skur f'għamla ta' triangolu li fuqhom hemm intaljat "20" fuq naħa waħda u "L" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Leflunomide hu indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'artrite rewmatojdi bħala "medicina antirewmatika li timmodifika l-marda" (DMARD).

Kura riċenti jew konkurrenti b'DMARDs epatotossiċi jew ematotossiċi (eż. methotrexate) tista' tirrizulta f'riskju oġġli ta' reazzjonijiet avversi serji; għalhekk, il-bidu ta' kura b' leflunomide għandha tiġi kkonsiderata bir-reqqa rigward l-aspetti ta' siwi/ta' riskju.

Barra minn hekk, meta taqleb minn leflunomide għal DMARD ieħor mingħajr mal-pazjent isegwi l-proċedura ta' tneħħija (ara sezzjoni 4.4) jista' jwassal għal riskju ta' reazzjonijiet avversi serji anke għal żmien twil wara l-bidla.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u tkun taħt is-supervizjoni ta' speċjalisti b'esperjenza fil-kura tal-artrite rewmatojdi.

Alanine aminotransferase (ALT) jew glutamopyruvate transferase fis-serum (SGPT) u għadd shiħ taċ-ċelluli tad-demem, li jinkludi l-għadd divrenzjali ta' ċelluli bojod tad-demem u l-għadd ta' plejtlits, għandhom jiġu ċċekjati u bl-istess frekwenza:

- qabel ma jinbeda leflunomide,
- kull ġimagħtejn matul l-ewwel sitt xhur ta' kura, u
- kull 8 ġimgħata wara dan (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

- Fl-artrite rewmatika: Normalment, it-terapija b'leflunomide tibda b'doża ta' kkargar ta' 100 mg darba kuljum għal 3 ijiem. Ir-riskju ta' avvenimenti avversi jista' jonqos jekk ma tintużax doża ta' kkargar (ara sezzjoni 5.1).
Id-doża rakkomandata ta' leflunomide hi ta' 10 mg sa 20 mg darba kuljum skont is-severità (l-attività) tal-marda.

L-effett terapewtiku generalment jibda wara 4 sa 6 ġimgħat u jista' jitjieb ahjar wara 4 sa 6 xhur.

Mhux rakkomandat li jkun hemm tibdil fid-doża f'pazjenti li għandhom insuffiċjenza hafifa tal-kliwi.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Leflunomide Teva mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti li għandhom m'għalqux 18-il sena peress li l-effikaċja u s-sigurtà tal-artrite rewmatojdi ġovanili (juvenile rheumatoid arthritis (JRA)) għadha ma ġietx stabbilita (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli ta' Leflunomide Teva għandhom jinbelghu shaħ b'ammont xieraq ta' likwidu. L-ammont tal-assorbiment ta' leflunomide ma jiġix affettwat jekk jittiehed mal-ikel.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva (speċjalment sindromu preċedenti ta' Stevens-Johnson, nekrosi tossika epidermali, eritema multiforme) jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-fwied.
- Pazjenti bi stat ta' defiċjenza immunoloġika, eż. AIDS.
- Pazjenti li għandhom indeboliment sinifikanti fil-funzjoni tal-mudullun, jew anemija sinifikanti, lewkopenija, jew tromboċitopenija minhabba kondizzjonijiet li mhumix marbuta mal-artrite rewmatojdi.
- Pazjenti b'infezzjonijiet serji (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliwi, għax m'hemmx esperjenza klinika biżżejjed f'dawn il-pazjenti.
- Pazjenti li għandhom livelli baxxi hafna tal-proteini fid-demm, eż. is-sindromu nefrotiku.
- Nisa tqal b'tarbija, jew nisa li jinsabu fl-età li jista' jkollhom it-tfal u mhux qegħdin jużaw kontraċettivi effettivi waqt il-kura b'leflunomide, u wara, sakemm il-livelli fil-plażma tal-prodott jibqgħu ikunu aktar minn 0.02 mg/l (ara sezzjoni 4.6). It-tqala trid tkun eskluża qabel tinbeda l-kura b'leflunomide.
- Nisa li qed iredgħu (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

It-tehid flimkien ta' medicini tal-klassi tad-DMARD li huma tossici għall-fwied u għad-demmm (eż.. methotrexate) mhux rakkomandat.

Il-prodott metaboliku attiv ta' leflunomide, A771726, għandu half-life twila, ġeneralment minn ġimgħa sa 4 ġimgħat. Jista' jkun hemm effetti mhux mixtieqa u serji (eż. tossicità għall-fwied jew għad-demmm u reazzjonijiet allergici, ara taht), anke meta l-kura b'leflunomide titwaqqaf. Għalhekk, meta jkun hemm dawn l-effetti tossici, jew jekk għal xi raġuni ohra A771726 għandu jiġi mneħhi malajr mill-ġisem, il-proċedura li tneħhi din tal-aħhar mill-ġisem trid tkun segwita. Il-proċedura tista' tiġi rrepetuta kif klinikament meħtieġa.

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

Reazzjonijiet tal-fwied

Każijiet rari ta' hsara severa fil-fwied, inklużi dawk fatali, kienu rapportati waqt il-kura b'leflunomide. Il-maġġoranza tal-każijiet għaw fl-ewwel 6 xhur tal-kura. Fil-maġġoranza tal-każijiet kienu qed jingħataw prodotti mediċinali ohra li huma tossici tal-fwied. Huwa meqjus essenzjali li l-osservazzjoni, skont ir-rakkomandazzjonijiet, tkun segwita mill-qrib.

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

F'każ li l-livelli tal-ALT (SGPT) ikunu għoljin bid-doppju u tliet darbiet l-limitu normali ta' fuq, għandu jiġi kkonsidrat li d-doża titnaqqas minn 20 mg sa 10 mg u monitoraġġ isir kull ġimgħa. Jekk il-livelli tal-ALT (SGPT) li huma għoljin aktar minn darbtejn l-oghla livell tan-normal jippersistu jew jekk l-ALT elevat ikun akbar minn 3 darbiet l-oghla livell tan-normal, leflunomide għandu jitwaqqaf u jibdwew proċeduri biex- jitneħħa mill-ġisem. Huwa rakkomandat li tibqa' ssir l-osservazzjoni tal-enzimi tal-fwied wara li titwaqqaf il-kura b'leflunomide, sakemm il-livelli ta l-enzimi tal-fwied jinnormalizzaw.

Minhabba r-riskju ta' effetti addittivi u tossici fuq il-fwied, huwa rakkomandat li l-konsum tal-alkohol, waqt il-kura b'leflunomide, jieqaf.

Peress li l-prodott metaboliku attiv ta' leflunomide, A771726, jintrabat sew mal-proteina fid-demmm u jitneħħa permezz tal-metabolizmu tal-fwied u t-nixxija biljari, il-livelli ta' A771726 fil-plażma mistennija li jizdiedu f'pazjenti li għandhom livelli baxxi ta' proteini fid-demmm. Leflunomide Teva huwa kontraindikata f'pazjenti li għandhom livelli baxxi ħafna ta' proteini fid-demmm jew indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Reazzjonijiet ematoloġici

Flimkien mal-ALT, l-ghadd shih taċ-ċelluli tad-demmm, inklużi t-tipi diversi taċ-ċelluli bojod, kif ukoll il-plejtlits, għandu jsir qabel ma tinbeda l-kura b'leflunomide, kif ukoll kull ġimagħtejn għall-ewwel 6 xhur ta' kura u kull 8 ġimgħat wara dan.

F'pazjenti li kellhom minn qabel l-anemija, lewkopenja u/jew tromboċitopenja, kif ukoll dawk li għandhom indeboliment tal-mudullun, jew dawk li qegħdin f'riskju ta' trazzin tal-mudullun, ir-riskju ta' problemi ematoloġici jizdied. Jekk ikun hemm dawn l-effetti, il-proċeduri biex jitnaqqas il-livell ta' A771726 mill-plażma jridu jkun kkonsidrati.

F'każ ta' reazzjonijiet ematologiċi severi, li jinkludu l-pancitopenja, Leflunomide Teva u kwalunkwe trattament konkomitanti li jrażżan l-mudullun, għandhom jitwaqqfu, u l-proċedura biex jitneħħa leflunomide mill-ġisem tinbeda.

Użu konkomitanti ma' kuri oħra

L-użu ta' leflunomide, flimkien mal-mediċini kontra l-malarja, użati fir-revmatizmu, (eż. chloroquine u hydroxychloroquine), deheb li jinghata sew fil-muskoli kif ukoll mill-ħalq, D-penicillamine, azathioprine u sustanzi oħra li jrażżnu l-istat immuni inklużi l-inibituri alfa tal-Fattur ta' Nekrosi Tumurali, għadu ma ġiex studjat biżżejjed f'studji magħmulin b'mod arbitrarju (bl-eċċezzjoni ta' methotrexate, ara sezzjoni 4.5). Ir-riskju assoċjat ma' terapija konkomitanti, b'mod partikolari għall-trattament fuq perjodu ta' żmien twil, għadu mhux magħruf. Peress li terapija bħal din tista' tkun addizzjonali jew anke sinerġika fir-rigward tat-tossiċità (eż. tossiċità għall-fwied- jew għad-demmi), it-tehid flimkien ma' prodott ieħor tal-klassi ta' DMARD (eż. methotrexate) mhux rakkomandat.

Huwa rakkomandat li tittiehed il-kawtela meta leflunomide jinghata flimkien ma' mediċina oħra, hlief l-NSAIDs, li huma metabolizzati minn CYP2C9 bħal phenytoin, warfarin, phenprocoumon u tolbutamide.

Meta ssir il-bidla għal kuri oħra

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

Hekk ukoll jista' jinghad għal kura li tkun ittiedet reċentement b'prodotti mediċinali li jagħmlu effetti tossiku fil-fwied jew fid-demmi (eż. methotrexate). Dawn jistgħu jikkawżaw aktar effetti mhux mixtieqa; għalhekk, l-kura b'leflunomide għandha tkun ikkonsidrata skont l-aspetti ta' siwi kontra r-riskji u huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ mill-qrib fil-fażi inizjali wara li ssir il-bidla fil-mediċina.

Reazzjonijiet fil-ġilda

F'kas ta' stomatite ulċerattiva, l-ghoti ta' leflunomide għandu jitwaqqaf.

Każijiet rari hafna tas-sindrome ta' Stevens-Johnson jew in-nekrozi tossika u esfoljattiva tal-ġilda kienu rapportati f'pazjenti fuq leflunomide. Hekk kif wiehed jinduna b'reazzjonijiet tal-ġilda u/jew tal-mukoża li jistgħu jgħajmu suspett ta' dawn ir-reazzjonijiet severi, Leflunomide Teva u kull trattament ieħor assoċjat miegħu, għandhom jitwaqqfu kompletament, u l-proċedura 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-espożizzjoni mill-ġdid ta' leflunomide huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

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

Infezzjonijiet

Huwa magħruf li l-prodotti mediċinali bħal leflunomide, li għandhom effetti immunosoppressivi, jagħmlu l-pazjent aktar suxxettibbli għall-infezzjonijiet, iklużi daww opportunistiċi. 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 mehtieġ li l-

kura b'leflunomide titwaqqaf u ssir il-proċedura tat-tnehhija tiegħu mill-ġisem, kif inhu deskritt hawn taht.

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

Ir-riskju ta' tuberkolosi għandu jiġi kkonsidrat. Test għar-reazzjoni ta' tuberculin għandu jiġi kkonsidrat għal daww il-pazjenti b'fatturi oħra ta' riskju għal tuberkolosi.

Reazzjonijiet respiratorji

Mard tal-interstizzju tal-pulmun ġie rrapportat waqt it-trattament b'leflunomide (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskju ta' l-okkorrenza tiżdied f'pazjenti bi storja ta' disturbi ta' l-*Interstitium* tal-pulmun. Il-mard tal-interstizzju tal-pulmun jista' jkun fatali, u jista' jsehh b'mod akut waqt it-terapija. Is-sintomi pulmonari, bħas-sogħla u l-qtugħ ta' nifs, jistgħu jiġġustifikaw il-waqfien tat-terapija u jirrikjedu investigazzjoni ulterjuri, kif inhu xieraq.

Newropatija periferika

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

Pressjoni tad-demem

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

Prokreazzjoni (rakkomandazzjonijiet għall-irġiel)

Pazjenti rġiel għandhom ikunu konxji dwar it-tossicità fuq il-fetu-ikkawżata mir-raġel. Miżuri kontraċettivi affidabbli waqt it-trattament b'leflunomide għandhom ukoll ikunu garantiti.

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

F'kull każ il-konċentrazzjoni ta' A771726 fil-plażma irid jitkejjel għall-ewwel darba. Aktar tard, il-livell ta' A771726 fil-plażma jrid jerġa' jitkejjel wara perijodu ta' mhux anqas minn 14-il jum. Jekk il-livelli fil-plażma jkunu inqas minn 0.02 mg/l, u wara stennija ta' mhux inqas minn 3 xhur, ir-riskju ta' tossicità għall-fetu huwa żgħir hafna.

Proċedura biex leflunomide jitneħħa mill-ġisem

Għandu jingħata 8 g ta' colestyramine 3 darbiet kuljum. Inkella, 50 g ta' trab ta-charcoal attiv 4 darbiet kuljum. Il-proċedura tat-tnehhija shiħa hija normalment ta' 11-il jum. It-tul ta' żmien jista' jkun modifikat skont il-varjabbli kliniċi u daww tal-laboratorju.

Lactose

Leflunomide Teva fih lactose. Pazjenti bi problemi rari u ereditarji f'intolleranza għall-galaktosju, in-nuqqas ta' Lapp lactase jew il-malassorbiment ta' glukosju-galattosju m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma sarux studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet ohra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott fl-adulti.

Żieda fl-effetti mhux mixtieqa jistgħu jokkorru f'każ ta' użu reċenti jew konkomittanti ta' mediċini tossiċi għall-fwied u għad-demm, jew meta l-kura b'leflunomide tkun segwita bl-użu ta' sustanzi simili, mingħajr perijodu tat-tnehhija (ara wkoll il-gwida li tikkonċerna l-użu ta' trattamenti b'sustanzi konkomittanti, sezzjoni 4.4). Għalhekk, l-osservazzjoni mill-qrib tal-parametri tal-enzimi tal-fwied u dawk tad-demm hija irrakkomandata li ssir fil-fażi tal-bidu wara l-bidla.

Fi studju żgħir (n=30) fejn leflunomide (10 sa 20 mg kuljum) ingħata ma' methotrexate (10 sa 25 mg kull ġimgħa) zieda minn darbtejn sa 3 darbiet fl-enzimi tal-fwied ġie osservat fuq 5 pazjenti minn 30. Dawn il-livelli għoljin niżlu kollha, 2 minnhom meta tkomplew jingħataw iż-żewġ sustanzi, fil-waqt li fit-3 l-ohra wara li twaqqaf leflunomide. Kien hemm żieda ta' aktar minn 3 darbiet f'5 pazjenti ohra. Dawn il-livelli għoljin niżlu kollha, 2 minnhom meta tkomplew jingħataw iż-żewġ sustanzi, fil-waqt li fit-3 l-ohra wara li twaqqaf leflunomide.

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

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

Jekk il-pazjent diġà qiegħed fuq is-sustanzi mhux sterojdi ta' kontra l-infjammazzjoni (NSAIDs) u/jew kortikosteroidi, dawn jistgħu jissoktaw wara li jinbenda leflunomide.

L-enzimi involuti fil-metaboliżmu ta' leflunomide u l-prodotti metabolici tiegħu mhux magħrufa b'eżattezza. Studju *in vivo* dwar l-interazzjoni ma' cimetidine (impeditur mhux-speċifiku ta' cytochrome P450) wera li ma kienx hemm interazzjoni sinifikanti. Wara tehid konkomitanti ta' doża waħda ta' leflunomide f'pazjenti li kienu qed jiehdu dozi multipli ta' rifampicin (induttur mhux speċifiku ta' cytochrome P450) A771726 l-oġġla livelli żdiedu b'madwar 40 %, filwaqt li l-AUC ma kienx mibdul. Il-mekkaniżmu ta' dan l-effett għadu mhux ċar.

Studji *in vitro* indikaw li l-A771726 jinibixxi l-attività taċ-ċitokromju P450C9 (CYP2C9). Fi provi kliniċi ma kienx hemm problemi dwar is-sigurtà meta leflunomide u l-NSAIDs, metabolizzati minn CYP2C9, ingħataw flimkien. Huwa rrakkomandat li tittiehed il-kawtela meta leflunomide jingħata flimkien ma' mediċina ohra, hlief l-NSAIDs, li huma metabolizzati minn CYP2C9 bħal phenytoin, warfarin, phenprocoumon u tolbutamide.

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 tal-effett kontraċettiv tal-pillola, u l-komportament farmakokinetiku tal-A771726 kien fil-limitu previst.

Tilqim

M'hemmx data klinika fuq l-effikaċja u s-sigurtà tat-tilqim waqt il-kura b'leflunomide. It-tilqim b'vaċċini hajjin u attenwati, madanakollu, mhux rakkomandat. Wiehed għandu jzomm f'moħħu l-half-life twila ta' leflunomide, meta jkun qed jikkunsidra li jinghata vaċċin haj u attenwat wara li jkun twaqqaf it-tehid ta' Luflunomide Teva.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Il-prodott metaboliku attiv ta' leflunomide A771726 huwa maħsub li jista' jagħmel difetti serji tat-twelid meta jinghata waqt it-tqala. Leflunomide Teva huwa kontraindikant fit-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jistghu jhorgu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi waqt u sa sentejn wara it-trattament (ara "perjodu ta' stennija" hawn isfel), jew sa 11-il jum wara it-trattament (ara "iż-żmien imqassar biex jitneħħa leflunomide", hawn isfel).

Il-pazjenta għandha tinghata l-parir li jekk jittardjalha l-pirjodu, jew għal xi raġuni ohra tissusspetta li hija tqila, għandha tavża lit-tabib immedjatament biex isirilha test tat-tqala, u jekk dan ikun pozittiv, it-tabib u l-pazjent għandhom jiddiskutu r-riskju għat-tqala. Huwa possibbli li jekk tbaxxi l-livell tad-demem tal-metabolit attiv, billi tipproċedi bit-tneħħija tal-medicina kif deskritt hawn isfel, fl-ewwel dewmien ta' mensis għandu mnejn inaqqas ir-riskju għal fetu minn leflunomide.

Fi studju prospettiv żgħir fin-nisa (n=64) li saru involontarjament tqal waqt li kienu qegħdin jiehdu leflunomide għal mhux aktar minn tliet gimgħat wara l-konċepiment u segwit minn proċedura tat-tneħħija 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-iehor mil-gruppi komparati (4.2% tal-grupp mqabbel tal-marda [n=108] u 4.2% f'nisa tqal b'saħħithom [n=78]).

Għan-nisa li qed jiehdu l-kura b'leflunomide u li jixtiequ jhorgu tqal, wahda 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):

Perjodu ta' stennija

Il-livelli fil-plażma ta' A771726 huma mistennija li jkunu 'l fuq minn 0.02 mg/l għal żmien twil. Il-konċentrazzjoni mistennija li tista' tonqos inqas minn 0.02 mg/l madwar sentejn wara li tintemm il-kura b'leflunomide.

Wara perjodu ta' stennija ta' sentejn il-konċentrazzjoni ta' A771726 fil-plażma irid jitkejjel għall-ewwel darba. Aktar tard, il-livell ta' A771726 fil-plażma jrid jerġa' jitkejjel wara perjodu ta' mhux anqas minn 14-il jum. Jekk il-livelli fil-plażma taż-żewġ kampjuni huma inqas minn 0.02 mg/l, mhux mistenni li jkun hemm riskju teratoġeniku.

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).

Proċedura biex leflunomide jitneħħa mill-ġisem

Wara li jitwaqqaf it-trattament ta' leflunomide:

Bhal sustanzi oħra li jistgħu jkunu immunosoppressivi, leflunomide jista' jżid is-susxittibilità għal infezzjonijiet, li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi (ara wkoll sezzjoni 4.4). Għalhekk, l-inċidenza totali ta' infezzjonijiet tista' tiżdied (partikolarment ir-rinite, il-bronkite u l-pulmonite).

Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (li jinkludu ċesti u polipi)

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

Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika

Komuni:	lewkopenija (lewkoċiti > 2 G/l)
Mhux komuni	anemija, tromboċitopenija ħafifa (plejtlits < 100 G/l)
Rari:	panċitopenija (probabilment minhabba mekkanizmu antiproliferattiv), lewkopenija (lewkoċiti < 2 G/l), esinofilja
Rari ħafna:	agranuloċitosi

L-użu riċenti, konkomittanti jew konsekuttiv, ta' sustanzi potenzjalment tossiċi għall-mudullun, jistgħu jkunu assoċjati ma' riskju akbar ta' effetti avversi ematologiċi.

Disturbi tas-sistema immuni

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

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni:	CPK oghla
Mhux komuni	ipokalemija, iperlipidemija, ipofosfatemija
Rari:	LDH oghla
Mhux magħruf:	ipourikemija

Disturbi psikjatriċi

Mhux komuni	ansjetà
-------------	---------

Disturbi tas-sistema nervuża

Komuni:	paraestesija, uġigh ta' ras, sturdament, newropatija periferika
---------	---

Disturbi fil-qalb

Komuni:	żieda ħafifa fil-pressure tad-demm
Rari:	żieda severa fil-pressure tad-demm

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Rari:	mard interstizzjali tal-pulmun (li jinkludi pnemonite), li jista' jkun fatali
-------	---

Disturbi gastrointestinali

Komuni: dijarea, dardir, remettar, disturbi mukosali marbuta mal-halq (eż., stomatite aftusa, ulċerazzjoni tal-halq), uġiġħ ta' żaqq
 Mhux komuni: disturbi marbuta mat-togħma
 Rari hafna: pankreatite

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni: livelli oghla fil-parametri tal-fwied (transaminases [speċjalment ALT], inqas komuni gammaGT, alkaline phosphatase, bilirubin)
 Rari: epatite, suffejra/kolestasi
 Rari hafna: ġrieħi severi fil-fwied bħal falliment repatiku u nekrosi epatika akuta li jista' jkun fatali

Disturbi fil-ġilda u tat-tessut ta' taħt il-ġilda

Komuni: żieda fit-twaqqiġ tax-xagħar, ekżema, raxx (li jinkludi raxx makulopapulari), ħakk, ġilda xotta
 Mhux komuni: urtikarja
 Rari hafna: nekrolizi tossika tal-ġilda, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme
 Mhux magħruf: lupus eritematożu kutanju, psorijazi pustulari jew il-psorijazi tmur għall-agħar

Disturbi muskuloskeletriċi u tat-tessut konnettiv

Komuni: tenosinovite
 Mhux komuni: korda mċarta

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka

Mhux magħruf: falliment tal-kliwi

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Mhux magħruf: tnaqqis żgħir (riversibbli) fl-għadd tal-konċentrazzjoni tal-isperma, għadd totali tal-isperma u motilità progressiva ta' malajr

Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata

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

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Kien hemm rapporti ta' pazjenti li kienu qegħdin jiehdu dozi eċċessivi u fit-tul ta' leflunomide, b'dożaġġ sa hames darbiet akbar kuljum minn dak irrakkomandat, kif ukoll rapporti ta' dozi eċċessivi u akuti, fl-adulti u fit-tfal. Fil-maġġoranza tal-każjiet fejn kienu qegħdin jittiehdu dozi eċċessivi, ma kienx hemm rapporti ta' effetti avversi. Reazzjonijiet avversi konsistenti mal-profil tas-sigurtà għal leflunomide kienu: uġiġħ ta' żaqq, dardir, dijarea, livelli oghla ta' enzimi tal-fwied, anemija, lewkopenija, ħakk u raxx.

Ġestjoni

F'każ ta' doži eċċessivi jew tossiċi, l-użu ta' colestyramine jew ta' charcoal huwa irrakkomandat biex iħaffef it-tnehhija. Meta colestyramine inghata mill-ħalq 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-tehid ta' charcoal attiv (trab f'suspensjoni) mill-ħalq jew permezz ta' tubu li jgħaddi mill-imnieher u jidhol fl-istonku (50 g kull 6 sigħat għal 24 siegħa), jnaqqas il-livelli fil-plażma tal-prodott metaboliku attiv, A771726, b'37% f'24 siegħa u b'48% f'48 siegħa.

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi selettivi li jibaxxu l-immunità, kodiċi ATC: L04AA13.

Farmakoloġija fil-bniedem

Leflunomide huwa sustanza b'karatteristiċi antiproliferattivi li jaġixxi bħala prodott antirewmatologiku.

Farmakoloġija fl-annimali

Leflunomide huwa effettiv f'mudelli ibbażati fuq annimali bl-artrite, u mard ieħor awtoimmunologiku u t-trapjanti, l-aktar meta jinghata waqt il-faži ta' sensibilizzazzjoni. Għandu karatteristiċi immunosuppressivi u li jikkontrollaw r-reazzjonijiet immunologiċi, jaġixxi bħala sustanza antiproliferattiva, u juri karatteristiċi antinfjammatorji. Leflunomide użat f'mudell ta' annimali b'mard awtoimmunologiku, juri l-aħjar effett protettiv meta jinghata fil-faži bikrija ta' mard progressiv.

In vivo, huwa metabolizzat malajr u kwazi kompletament għal A771726, li huwa attiv *in vitro*, u li huwa preżunt 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 antiproliferattiva

Effikaċja klinika u sigurtà

Artrite rewmatojdi

L-effikaċja ta' leflunomide fil-kura tal-artrite rewmatojde ntweriet f'4 provi kkontrollati (1 fil-faži II u 3 fil-faži III). Fl-istudju tal-faži II, YU203, 402 pazjenti li kellhom l-artrite rewmatikaattiva kienu mqassmin, mingħajr għażla, f'erba' gruppi: dawġ bil-placebo (n = 102) u dawġ 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-fazi III inbdew fuq doża inizjali ta' 100 mg għal tliet ijiem.

L-istudju MN301 kien magħmul minn 358 individwu magħzula b'mod każwali u b'artrite rewmatojdi għal leflunomide 20 mg/jum (n=133), sulphasalazine 2 g/jum (n=133), jew placebo (n=92). It-tul tat-trattament kien ta' 6 xhur.

L-istudju MN303 kien kontinwazzjoni fakultattiva fl-ghama ta' 6-xhur ta' MN301 minghajr id-driegħ ta' placebo, li rriżulta fi tqabbil ta' 12-il xahar ta' leflunomide ma' sulphasalazine.

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

Fl-istudju US301 482 individwu bl-artrite rewmatojdi attiva għal leflunomide 20 mg kuljum (n = 182), methotrexate 7.5 mg fil-ġimgħa, b'żieda għall-15 mg fil-ġimgħa (n = 182) jew placebo (n=118). Il-pazjenti kollha ngħataw 1 mg folate bid. It-tul tal-kura kien ta' 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-placebo, u statistikament sinifikanti, fit-tnaqqis tas-sinjali u s-sintomi tal-artrite rewmatojdi fit-3 provi kollha kkontrollati bil-placebo. Ir-rati ta' rispons tal-ACR (American College of Rheumatology) fl-istudju YU203 kienu 27.7 % għal placebo, 31.9 % għal 5 mg, 50.5 % għal 10 mg u 54.5 % għal 25 mg/jum. Fil-provi ta' fażi III, ir-rati ta' rispons għal leflunomide 20 mg/jum vs. placebo kienu 54.6 % vs. 28.6 % (studju MN301), u 49.4 % vs. 26.3 % (studju US301). Wara 12-il xahar ta' kura attiva, ir-rati ta' rispons ta' ACR fil-pazjenti fuq leflunomide kienu 52.3 % (studji MN301/303), 50.5 % (studju MN302) u 49.4 % (studju US301), meta mqabbla ma' 53.8 % (studji MN301/303) f'pazjenti fuq sulphasalazine, 64.8 % (studju MN302), u 43.9 % (studju US301) f'pazjenti fuq methotrexate. Fl-istudju MN302 leflunomide kien b'mod sinifikanti inqas effettiv minn methotrexate. Madanakollu, fl-istudju US301 ma dehrux differenzi sinifikanti bejn leflunomide u methotrexate fil-parametri ta' effikaċja ewlenin. Ma dehret ebda differenza bejn leflunomide u sulphasalazine (studju MN301). L-effett tal-kura b'leflunomide deher f'għeluq ix-xahar, wara li giet stabilizza f'perijodu ta' bejn 3 u 6 xhur u nżammet tul il-kors tal-kura.

Studju każwali, double-blind, u bi grupp parallel mhux ta' inferjorità qabbil l-effikaċja relattiva ta' żewġ dożi differenti ta' kuljum ta' manteniment ta' leflunomide, 10 mg u 20 mg. Mir-riżultati miksuba, wiehed jista' jikkonkludi li l-effikaċja kienet aħjar fil-grupp li ha d-doża ta' manteniment ta' 20 mg, filwaqt li r-riżultati tas-sigurtà jiffavorixxu d-doża ta' manteniment ta' 10 mg.

Popolazzjoni pedjatrika

Leflunomide kien studjat b'mod każwali u double-blind fi prova waħda li saret f'diversi ċentri, ikkontrollata b'mod attiv f'94 pazjent (47 kull diegħ) b'kors poliartikulari ta' artrite rewmatojdi għanili. Il-pazjenti kienu bejn 3 snin -17-il sena, b'JRA attiva u li kienet tinvolvi diversi ġogi, irrespettivament kif bdiet, u fejn il-pazjenti qatt ma' kienu ngħataw methotrexate jew leflunomide. F'din id-doża, id-doża inizjali u mantenuta ta' leflunomide kienet ibbażata fuq tliet kategoriji ta' 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 mantenut għal 48 ġimgħa (ara sezzjoni 4.2).

L-iskema ta' reazzjonijiet avversi għal leflunomide u methotrexate. Dehru li huma bħal xulxin, iżda d-doża użata f'individwi b'piż hafif waslet għall-espożizzjoni aktar baxxa (ara sezzjoni 5.2). Dan it-tagħrif ma jtippermittix li ssir rakkomandazzjoni sikura dwar id-doża.

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 rewmatika kmieni u li qatt ma kienet medikazzjoni 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 gie 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 tiegħu kolloxx in konsiderazzjoni, ma deherx li kien hemm xi zieda 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' zieda fl-enzimi tal-fwied kellhom tendenza li jkun oghla 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-tessuti tal-musrana u l-fwied. Fi studju b'¹⁴C-leflunomide radjutikkettat fi tliet voluntieri b'saħħithom, ma gie intraċċat ebda leflunomide mhux mibdul fil-plażma, l-urina jew l-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 metabolit radjutikkettat fil-plażma kien A771726. Dan il-metabolit huwa essenzjalment responsabbli għall-attività kollha *in vivo* ta' leflunomide.

Assorbiment

Tagħrif dwar l-eliminazzjoni mill-istudju ta' ¹⁴C indika li tal-anqas 82 sa 95 % tad-doża tiġi assorbita. Iż-żmien biex jintlaħaq l-ogħla livelli ta' A771726 fil-plażma jvarja hafna; l-ogħla livelli fil-plażma jistgħu jintlaħqu bejn siegħa u 24 siegħa wara t-tehid ta' darba. Leflunomide jista' jingħata mal-ikel, għaliex l-ammont li gie assorbit f'dawk li kienu sajjmin kien komparabbli. Minhabba l-half-life twila hafna ta' A771726 (madwar ġimagħtejn), doża inizjali ta' 100 mg għal 3 ijiem kienet użata fl-istudji kliniċi sabiex tiffacilita l-kisba ta' malajr ta' livelli fi stadju-fiss ta' A771726. Mingħajr id-doża għolja tal-bidu huwa stmat li ż-żmien biex jintlaħaq l-istat- fiss tal-livelli fil-plażma kien idum kważi xaharejn bid-doża normali. Fi studji b'doži multipli, f'pazjenti li kellhom l-artrite rewmatojde, il-parametri farmakokinetiċi ta' A771726 kienu lineari, f'firxa ta' dożaġġ ta' bejn 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 jakkumulaw għal madwar 33 sa 35 darba meta mqabbla ma' doża wahda.

Distribuzzjoni

Fil-plażma tal-bniedem, A771726 kien marbut sew mal-proteina (l-albumina). Il-parti ta' A771726 mhix marbuta hija ta' madwar 0.62%. Ir-rabta ta' A771726 hija lineari fil-firxa tal-livelli terapewtiċi. Ir-rabta ta' A771726 deheret li kienet daqxejn imnaqqsa u aktar varjabbli fil-plażma ta' pazjenti bl-artrite rewmatojde jew b'dawk b'insuffiċjenza kronika tal-kliewi. Ir-rabta estensiva ta' A771726 mal-proteina tista' twassal għall-ispustjar ta' medikazzjoni oħra li ukoll jintrabtu sew mal-proteina. Madankollu studji ta' interazzjoni fuq proteini marbuta fil-plażma li saru *in vitro* mal-warfarina f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti, ma wrew ebda interazzjoni. Studji simili wrew li ibuprofen u diclofenac dawn ma spustawx lil A771726, fil-waqt li l-parti mhux marbuta ta' A771726 żdiedet minn darbtejn sa 3 darbiet fil-preżenza ta' tolbutamide. A771726 jisposta lil ibuprofen, lil diclofenac u lil tolbutamide, iżda l-parti mhux marbuta ta' dawn il-medikazzjonijiet tizdied biss b'10% sa 50%. M'hemm

L-ebda indikazzjoni li dawn l-effetti għandhom rilevanza klinika. A771726 għandu volum apparenti ta' distribuzzjoni baxxa (madwar 11-il litru) u dan huwa konsistenti mar-rabta estensiva tiegħu mal-proteina. Iċ-ċelluli ħomor tad-demm 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-metabolizmu sussegwenti ta' A771726, mhumex ikkontrollat b'enzima waħda, u ntweri li dan jigri fil-mikrozomi u l-likwidu taċ-ċitoplasma fil-frazzjonijiet ċellulari. Studji fuq l-interazzjoni ma' cimetidine (impeditur mhux speċifiku ta' cytochrome P450) u rifampicin (induttur mhux speċifiku ta' cytochrome P450i), *in vivo* juru li l-involvement ta' enzimi CYP mhumex involuti b'mod estensiv fil-metabolizmu ta' leflunomide.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' A771726 issir bil-mod u hija ikkaratterizzata bit-tnehhija apparenti ta' madwar 31 ml fis-siegha. Il-half-life ta' eliminazzjoni ta' pazjenti hi ta' madwar gimagħtejn. Wara li nġat doża ta' leflunomide radjuattiv, ir-radjuattività kienet imnehhija ugwalmint fl-ippurgar, probabbilmint minn eliminazzjoni biljari, u fl-awrina. A771726 kien għadu jiġi osservat fl-awrina u fl-ippurgar 36 jum wara t-tehid ta' doża waħda. Il-prodotti metabolici ewlenin li deheru fl-awrina kienu prodotti glukoronidi derivati minn leflunomide (prinċiplament f'kampjuni meħudin f'0 sa 24 siegha) u xi derivat ta' A771726 minn oxalinic acid. Il-komponent ewleni fl-ippurgar kien A771726.

Intwera li fil-bniedem it-tehid ta' suspenzjoni oralit ta' charcoal mediċinali attiv jidher ta' colestyramine iwassal għal żieda mġaġġla u sinifikanti fir-rata t'eliminazzjoni ta' A771726 u tnaqqis fil-livelli fil-plazma (ara sezzjoni 4.9). Huwa maħsub li dan jinkluda permezz ta' mekkaniżmu ta' dijalizi gastrointestinali u/jew billi jkun interrott ir-reċiklaġġ enteroepatiku.

Indeboliment renali

Leflunomide nġata bħal doża waħda orali ta' 100 mg lil 3 pazjenti fuq id-dijalizi tad-demm u lil 3 pazjenti oħra fuq id-dijalizi kontinwa mill-peritonew (CAPD). Il-komportament farmakokinetiku ta' A771726 f'individwi ta' CAPD deher simili għal dak f'voluntiera b'saħħithom. Eliminazzjoni aktar mġaġġla ta' A771726 intweriet f'pazjenti fuq id-dijalizi tad-demm, li ma kienx dovut għat-tnehhija tas-sustanza fil-likwidu tad-dijalizi.

Indeboliment epatiku

M'hemmx tagħrif rigward il-kura ta' pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied. Il-metabolit attiv A771726, huwa estensivament marbut mal-proteina u jitneħħa permezz tal-metabolizmu 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 bejn 3 snin sa 17-il sena fl-età u li kellhom Artrite Rewmatojde Giovanili, li effettwat diversi gogi. Ir-rizultati tal-popolazzjoni farmakokinetika ta' dan il-grupp ta' individwi f'dawn il-provi wrew li l-pazjenti pedjatriki li kellhom piż ta' ≤ 40 kg kellhom espożizzjoni sistemika mnaqqsa (mkejla permezz ta' C_{ss}) ta' A771726 meta mqabbla ma' pazjenti adulti bl-artrite rewmatoidje (ara sezzjoni 4.2).

L-anzjani

It-tagħrif farmakokinetiku fl-anzjani (>65 sena) huwa limitat, iżda huma konsistenti mal-komportament farmakokinetiku f'pazjenti 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-teħid orali u repetut ta' leflunomide fil-ġrieden għal perijodu sa 3 xhur, fil-firien u l-klieb għal perijodu sa 6 xhur, u fix-xadini għal-perijodu ta' xahar, żvela li l-organi magħġuri milquta mit-tossiċità kienu l-mudullun, id-demm, il-passaġġ gastrointestinali, 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-hsara fil-muskoli kollha u jirrifletti l-mod ta' kif taħdem din is-sustanza (impediment tas-sintesi tad-DNA). Fil-firien u l-klieb, instabu korpi ta' Heinz u/jew korpi ta' Howell-Jolly. Effetti ohra li seħhew fuq il-qalb, il-fwied, il-kornea u fis-sistema respiratorja setghu kienu dovuti għall-infezzjonijiet minhabba t-trażzin tal-immunità. It-tossiċità fl-annimali dehret f'dożi ekwivalenti għal dawk terapewtiċi fil-bniedem.

Leflunomide ma kienx mutageniku. Madanakollu, il-prodott metaboliku minuri TFMA (4-trifluoromethylaniline) ikkaġuna clastogeniċità u mutazzjonijiet tal-punt *in vitro*, filwaqt li ma kienx hemm biżżejjed tagħrif biex tixhet dawl biex dan l-effett ikun jista' jsir *in vivo*.

Fi studju karċinogeniku fuq il-firien, leflunomide m'uriex potenzjal li jikkaguna l-kanċer. Fi studju karċinogeniku fil-ġrieden, kienet osservata żieda fl-inċidenza tal-linfoma malinna fl-irġiel, li kienu fil-grupp li rċewew l-ogħla doża, li kienet ikkonsiderata minhabba l-effett ta' trażzin immunitarju ta' leflunomide. Fil-ġrieden nisa, kien hemm żieda fl-inċidenza ta' adenomi u kanċer tal-pulmun tat-tip bronkjolo-alveolari, li kienu ddeterminati mid-doża użata. Ir-relevanza ta' dawn ir-riżultati fil-ġrieden, relatati mal-użu kliniku ta' leflunomide, mhux magħruf b'ċertezza.

Leflunomide ma kienx antigeniku fi provi fuq l-annimali.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate

Povidone

Crospovidone tip A

Pregelatinized starch (qamhrrun)

Talc

Silika, anidru kollojdali

Lactose anidru

Magnesium stearate

Kisi tal-pillola:

Titanium dioxide (E171)

Hypromellose (E464)

Macrogol 400

Iron Oxide Yellow (E172)
Polysorbate (E433)
Quinoline Yellow Aluminium lake (E104)
Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Reċipjenti tal-HDPE: Sentejn.
Folji: 18-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għal hażna

Kontenituri tal-HDPE: Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Folji: Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

6.5 In-natura u l-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Reċipjent tal-pilloli ta' HDPE b'ghatu tal-kamin tal-polypropylene. Daqsijiet tal-pakkett ta' 30 u 100 pillola miksija b'rita.

Folji OPA/Alu/PVC – Aluminju. Daqsijiet tal-pakkett ta' 28, 30 u 100 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
L-Olanda

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

EU/1/11/675/006-010

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 10 ta' Marzu 2011

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNES II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIŻŻAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
L-Ungerija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Ir-Renju Unit

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Franza

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

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).

Id-detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq għandu jiżgura li kull bidla fil-profil tas-sigurtà tal-prodott ta' riferiment mediċinali li jkun jehtieg bidliet fis-sistema tal-immaniġġar tar-riskju tiġi implementata minnufih għal Leflunomide Teva

Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sistema ta' Farmakovigilanza

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jiżgura li s-sistema ta' farmakovigilanza ppreżentata f'Modulu 1.8.1 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq tkun fis-seħh u tiffunzjona qabel u waqt li l-prodott mediċinali jkun fis-suq.

Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet ta' farmakovigilanza kif deskritt fil-Pjan ta' Farmakovigilanza kif inhu maqbul fil-RMP ppreżentat f'Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti tal-RMP kif maqbul mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP).

Kif imsemmi fil-linji gwida tac-CHMP dwar Sistemi tal-Immaniġġar tar-Riskju għal prodotti mediċinali għall-użu fil-bniedem, l-RMP aġġornat irid jigi ppreżentat fl-istess żmien mar-Rapport Perjodiku ta' Aġġornament dwar is-Sigurtà (PSUR) li jmiss.

Barra minn hekk, l-RMP aġġornat għandu jigi ppreżentat:

- Meta tasal informazzjoni ġdida li jista' jkollha impatt fuq l-Ispeċifikazzjonijiet tas-Sigurtà, fuq is-Pjan ta' Farmakovigilanza jew fuq l-attivitajiet ta' minimizzazzjoni tar-riskju;
- Fiż-żmien 60 jum minn meta jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskju);
- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni.

PSURs

Iċ-ċiklu tar-Rapport ta' Aġġornament dwar il-Profil tas-Sigurtà ta' Leflunomide Teva għandu jikkorrispondi għal dak attribwit għall-prodott mediċinali ta' riferiment, Arava, għajr meta ma jigix speċifikat mod ieħor.

Iċ-ċikli ta' PSUR għal prodott mediċinali għandu jsegwi ċiklu ta' sena jew kif mitlub mill-CHMP.

• KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD L-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) irrid jassigura li, kull speċjalista li huwa mistenni li jippreskrivi uża Leflunomide Teva għandu jigi 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".
- Ir-riskju magħruf li jekk tittiehed fl-istess hin ma' mediċina 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-plazma 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-plazma.
- 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-mediċina.

ANNESSE III

TIKKETTAR U L-FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li niġhadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA/PAKKETT TAL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Leflunomide Teva 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

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose (ara l-fuljett għal aktar tagħrif).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
100 pillolamiksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Zomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TAL-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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
L-Olanda

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

EU/1/11/675/003 28 pillola miksija b'rita
EU/1/11/675/004 30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/675/005 100 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 Teva 10 mg pilloli miksija b'rita

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQIL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Leflunomide Teva 10 mg pilloli miksija b'rita
leflunomide

2. L-ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva Pharma B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOT

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA/PAKKETT TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Leflunomide Teva 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

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose (ara l-fuljett għal aktar tagħrif).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita-
100 pillola miksija b'rita-

5. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRAZZJONI

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TAL-PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
L-Olanda

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

EU/1/11/675/001 30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/675/002 100 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Leflunomide Teva 10 mg pilloli miksija b'rita

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Leflunomide Teva 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

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose (ara l-fuljett għal aktar tagħrif).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

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

5. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRAZZJONI

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TAL-PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAS-SID TAL-AWTORIZZAZZJONI TAL-KUMMERĊ

Teva Pharma B.V.

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

EU/1/11/675/001 30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/675/002 100 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA/PAKKETT TAL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Leflunomide Teva 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

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose (ara l-fuljett għal aktar tagħrif).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita

5. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRIZZJONI

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TAL-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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
L-Olanda

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

EU/1/11/675/008 28 pillola miksija b'rita
EU/1/11/675/009 30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/675/010 100 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 Teva 20 mg pilloli miksija b'rita

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQIL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Leflunomide Teva 20 mg pilloli miksija b'rita
leflunomide

2. L-ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva Pharma B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOT

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA/PAKKETT TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Leflunomide Teva 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

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose (ara l-fuljett għal aktar tagħrif).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

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

5. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRAZZJONI

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TAL-PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
L-Olanda

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

EU/1/11/675/006 30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/675/007 100 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Leflunomide Teva 20 mg pilloli miksija b'rita

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

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Leflunomide Teva 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

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose (ara l-fuljett għal aktar tagħrif).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola
100 pillola

5. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRAZZJONI

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TAL-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

Teva Pharma B.V.

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

EU/1/11/675/006 30 pillola miksija b'rita
EU/1/11/675/007 100 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Leflunomide Teva 10 mg pilloli miksija b'rita leflunomide

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

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Leflunomide Teva u għalxiex jintuża

Leflunomide Teva jappartjeni għall-grupp ta' medicini msejja antirewmatiċi. Fih is-sustanza attiva leflunomide.

Leflunomide Teva jintuża fuq pazjenti adulti b'artrite rewmatoidje attiva.

L-artrite rewmatoidje hija għamla ta' artrite li tagħab lil persuna. Is-sintomi jinkludu. infjammazzjoni tal-ġogi, nefha, diffikultà fil-movimenti u uġiġ. Sintomi oħra li jistgħu jeffettwaw il-ġisem kollu huma n-nuqqas ta' aptit, id-deni, nuqqas ta' enerġija u anemija (nuqqas ta' ċelluli ħomor tad-dem).

2. X' għandek tkun taf qabel ma tiehu Leflunomide Teva

Tihux Leflunomide Teva

- jekk int **allergiku** (tbat minn sensittività eċċessiva) għal leflunomide (speċjalment xi reazzjoni serja tal-ġilda, xi kultant bid-deni, uġiġ fil-ġog, dbabar ħomor fuq il-ġilda, jew infafet eż. is-sindromu ta' Stevens-Johnson) jew minn xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek **problemi fil-fwied**.
- Jekk tbat minn xi kundizzjoni severa li taffettwa s-**sistema immuni** eż. AIDS.
- Jekk għandek **problemi marbuta mal-mudullun**, jew jekk għandek għadd baxx ta' ċelluli bojod jew ħomor tad-dem jew għadd baxx ta' plejtlits, minħabba kawżi li mhumix dovuti għal artrite rewmatoidje jew psorijatika.
- Jekk għandek **infezzjoni serja**.
- Jekk tbat minn **problemi moderati għal severi tal-kliwi**.
- Jekk għandek **livelli baxxi ta' proteina fid-dem tiegħek** (ipoproteinemija).
- Jekk inti **tqila, taħseb li tista' tkun tqila, jew qiegħda tredda**.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar jew l-infermier tieghek qabel tiehu Leflunomide Teva

- Jekk diġà kellek **ċelluli homor jew bojod tad-demem** (anemija jew lewkopenija), **plejtlits baxxi**, li jistgħu jżidu l-emorraġija jew it-tbenġil (tromboċitopenja) tieghek, **funzjoni baxxa tal-mudullun** jew jekk inti tinsab f'riskju li l-mudullun mhux qed jaħdem sew it-tabib tieghek jista' jagħtik parir sabiex tiehu ċertu mediċini sabiex Leflunomide Teva jitnehha mill-ġisem tieghek.
- Jekk tiżviluppa **ħanek minfuħ u qisu sponża, ulċeri, u snien jiċċaqilqu** (marda tal-ħalq infettiva li tissejjaħ stomatite ulċerattiva) allura għandek għandek tgħarraġ lit-tabib tieghek li jista' jagħtik parir sabiex twaqqaf Leflunomide Teva.
- Jekk inti **ser taqleb fuq mediċina oħra** sabiex l-artrite rewmatojde tieghek tiġi trattata jew jekk riċentement ħadt xi mediċini li jistgħu jkunu ta' ħsara għal fwied jew id-demem tieghek, it-tabib tieghek jista' jagħtik parir sabiex tiehu ċertu mediċini sabiex it-tneħhiha ta' Leflunomide Teva mill-ġisem tieghek isir aktar malajr jew jista' jissorveljak mill-qrib meta tibda tiehu Leflunomide Teva.
- Jekk qatt kellek it-**tuberkulosi jew disturbi ta' l-Interstitialium tal-Pulmun** (marda fil-pulmun).
- Jekk int pazjent **raġel** u tixtieq li jkollok it-tfal. Minhabba li ma jistax jiġi eskluż li Leflunomide Teva jgħaddi fi semen, kontraċettiv effettiv għandu jintuża waqt it-trattament b' Leflunomide Teva. Dawk l-irġiel li jixtiequ li jkollhom it-tfal għandhom ikellmu lit-tabib tagħhom li għandu mnejn jagħtihom parir biex iwaqqfu Leflunomide Teva u jienhu ċerti mediċini biex inehhu Leflunomide Teva biżżejjed minn ġisimhom. Ikollok bżonn ta' test tad-demem biex tiżgura li Leflunomide Teva tnehha biżżejjed minn go ġismek, u wara dan għandek tistenna għal mhux inqas minn 3 xhur oħra qabel taħseb biex ikollok it-tfal.

Leflunomide Teva jista' xi kultant johloq problemi ma' demmek, il-fwied, fil-pulmun jew fin-nervituri tad-dirghin jew tar-riġlejn. Jista' wkoll jikkaguna xi reazzjonijiet allergiċi serji, jew iżid iċ-ċans ta' infezzjoni severa. Għal aktar taġġir dwar dawn, jekk jogħġbok aqra sezzjoni 4 (Effetti Sekondarji li Jista' Jkollu).

Qabel u waqt it-trattament b' Leflunomide Teva, it-tabib tieghek ser jagħmel **testijiet tad-demem** fi żminijiet regolari. Dan biex jissorvelja ċ-ċelluli tad-demem tieghek u l-fwied. Peress li Leflunomide Teva jista' jikkaguna zieda fil-pressjoni tad-demem tieghek, it-tabib tieghek ser jiċċekka l-pressjoni tad-demem b' mod regolari.

Tfal u adolexxenti

Leflunomide Teva mhux rakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti li għadhom m'għalqux 18-il sena.

Mediċini oħra u Leflunomide Teva

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

B' mod partikolari jekk qed tiehu xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- **Mediċina oħra għall-artrite rewmatojde**, eż. methotrexate u azathioprine (mediċini li jrażżnu s-sistema immunitarja), chloroquine u hydroxychloroquine (mediċini ta' kontra l-malarja), deheb (mill-ħalq jew injezzjoni), u D-penicillamine. Peress li jista' jkollok aktar effetti kollaterali, mhux rakkomandat li tiehu xi wiehed minn dawn il-mediċini waqt li qed tiehu Leflunomide Teva.
- **Colestyramine** (użat fil-kura ta' livelli għolja tax-xaħam fid-demem) jew charcoal mediċinali attivati billi dawn il-mediċini jistgħu naqqsu l-ammont ta' Leflunomide Teva li huma assorbiti mill-ġisem.

- Mediċini ohra li jinkisru b'enzima li tisseejjah CYP2C9 eż. **phenytoin** (għal kura tal-epilessija), **warfarina** u **phenprocoumon** (iraqqu d-demm), u **tolbutamide** (kura għad-dijabete ta' tip 2). Iddiskuti mat-tabib tiegħek sabiex tara jekk xi mediċina li qed tiehu titkissirx b'CYP2C9.

Jekk il-pazjent diġà qiegħed jiehu **sustanzi mhux sterojdi ta' kontra l-infjammazzjoni** (NSAIDs) u/jew **kortikosteroidi**, dawn jistgħu jissoktaw wara li jinbeda leflunomide.

Tilqim

Jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk għandek tiehu xi tilqim. Hemm xi tilqim li ma jistax jingħata waqt li tkun qed tiehu Leflunomide Teva, u għal ċertu ammont ta' żmien wara li tiegħaf it-trattament.

Leflunomide Teva ma' ikel, xorb u alkohol

Jekk alkohol jittiehed waqt it-tehid ta' Leflunomide Teva dan jista' jgħolli l-probabbiltà ta' hsara fil-fwied. Għalhekk, **mhux rakkomandat** li tixrob alkohol waqt il-kura.

Tqala u treddigh

Tiehu Leflunomide Teva **jekk inti tqila, jew tahseb li tista' tkun tqila**. Jekk inti tqila jew tinqabad tqila waqt li qed tiehu Leflunomide Teva, ir-riskju li jkollok tarbija b'difetti serji ser jżdid.

Jekk inti għad jista' jkollok tarbija, **m'għandekx tiehu** Leflunomide Teva **minghajr kontraċezzjoni affidabbli għal tal-anqas sentejn wara t-trattament**. Dawn is-sentejn jistgħu jitnaqqsu għal ftit ġimghat jekk tiehu trattament, irrakomandat mit-tabib tiegħek, li jnehhi aktar malajr Leflunomide Teva mill-ġisem tiegħek.

Jekk tahseb li **tista' tkun inqad tqila** waqt li qiegħda fuq Leflunomide Teva, ikkuntattja lit-tabib tiegħek **minnufih** sabiex tagħmel test tat-tqala. Jekk inti tqila, it-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek ir-riskji tat-tqala. It-tabib tiegħek ser jirrakomanda kura biex tnehhi Leflunomide Teva b'mod suffiċjenti mill-ġisem tiegħek. Dan għandu mnejn inaqas ir-riskju għat-tarbija tiegħek.

Jekk wara li twaqqaf il-kura b' Leflunomide Teva inti qed tippjana **li tinqabad tqila**, għandek tassigura li Leflunomide Teva halla 'l ġismek qabel ma tipprowa tinqabad tqila. Dan għandu jiġi kkonfermat b'test tad-demm. Jekk Leflunomide Teva tnehha b'mod suffiċjenti mill-ġisem tiegħek, għandek tistenna madwar 6 ġimghat ohra qabel ma tinqabad tqila.

Għal aktar tagħrif dwar it-testijiet tal-laboratorju jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Leflunomide Teva jgħaddi fil-ħalib tal-omm. Għalhekk, **m'għandekx treda** waqt it-trattament.

Itlob il-parir tat-tabib u l-ispiżjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Leflunomide Teva jista' jisturdik. Dan jista' jaffettwa l-hila tiegħek biex tikkonċentra jew tirreagixxi sew. **Jekk dan jiġri lilek, m'għandekx issuq jew thaddem inġenji.**

Leflunomide Teva fih lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

3. Kif għandek tiehu Leflunomide Teva

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

It-tabib li ser jibdik fuq Leflunomide Teva u jissorveljak waqt li int tkun fuq il-kura ghandu jkollu esperjenza fil-kura ta' artrite rewmatojdi.

Id-doża li generalment tibda biha hi ta' 100 mg darba kuljum ghal 3 ijiem. Wara dan id-doża hi ta' 10 mg jew 20 mg darba kuljum skont is-severità tal-marda.

Il-pilloli Leflunomide Teva ghandhom **jinelghu shah** b'hafna **ilma**. Il-pilloli ta' Leflunomide Teva jistghu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojt.

Tista' tiehu madwar 4 sa 6 ġimghat qabel ma tibda thossok ahjar. Xi persuni ser ihossuhom ahjar wara 4 sa 6 xhur ta' kura..

Generalment Leflunomide Teva jittiehed ghal perjodu ta' żmien twil.

Jekk tiehu Leflunomide Teva aktar milli suppost

Jekk inti jew xi hadd iehor tibra' hafna mill-pilloli flimkien, jew jekk tahseb li xi tifel jew tifla belghet xi pilloli, ikkuntattja l-eqreb taqsima tal-emergenza tal-isptar jew lit-tabib tieghek minnufih. Jekk jogħġbok hu dan il-fuljett, kull pillola li jkun għad fadal u r-reċipjent mieghek sal-isptar jew s'għand it-tabib tieghek sabiex ikunu jafu liema pilloli ġew kunsmati.

Jekk tinsa tiehu Leflunomide Teva

Jekk tinsa tiehu doża, ħudha hekk kif tiftakar. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal dik li tkun insejt.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew l-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għarraf lit-tabib tieghek minnufih u tibqax tiehu aktar Leflunomide Teva:

- Jekk thossok **dghajjel**, rasek -fl-arja jew sturdut jew għandek **diffikultà biex tiehu n-nifs**, peress li dawn jistghu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika serja.
- Jekk tiżviluppa **raxx tal-ġilda** jew **ulċeri f'halqek**, aperess li dawn jistghu jindikaw reazzjonijiet severi li xi kultant jistghu jkunu ta' periklu għal hajja (eż. sindromu ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika, eritema multiforme).

Għarraf lit-tabib tieghek minnufih jekk tesperjenza:

- **Ġilda pallida, gheja**, jew **tbengil**, peress li dawn jistghu jindikaw disturbi tad-demm li jkunu kkawżati minn żbilanċi fit-tipi differenti ta' ċelluli tad-demm li flimkien jikkonsistu mid-demm.
- **Gheja, uġigh ta' żaqq**, jew **suffejra** (il-ġilda u l-ghajnejn jinsfaru), peress li dawn jindikaw kundizzjonijiet serji bhal falliment tal-fwied li jista' jkun fatali.
- Kull sintomu ta' infezzjonibhal **deni, uġigh fil-ġriżmejn** jew **soghla**, peress li din il-medicina tista' żżid iċ-ċans ta' infezzjoni severa li tista' tkun ta' periklu għal hajja.
 - **Soghla** jew **problemi fin-nifs** peress li dawn jindikaw infjammazzjoni tal-pulmun (mard interstizzjali tal-pulmun).
 - Tnemnim mhux tas-soltu, debulizza jew uġigh f'idejk jew f'saqajk għax dawn jistghu jindikaw xi problemi fin-nervituri tieghek (newropatija periferika).

Effetti sekondarji komuni (tista' taffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- Żieda hafifa fil-pressure tad-demmm.
- Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli tad-demmm bojods, li jista' jwassal għal aktar infezzjonijiet (lewkoopnija).
- Sensazzjoni tal-ġilda, i.e. hruq, tingiż, ħakk, jew tmemnim (paraestesija).
- Uġiġħ ta' ras.
- Sturdament.
- Dijarea.
- Dardir.
- Remettar.
- Ulċeri fil-ħalq jew infjammazzjoni.
- Uġiġħ addominali.
- Jiħfief aktar ix-xaġħar.
- Ekżema.
- Raxx
- Ĥakk.
- Ġilda xotta.
- Uġiġħ, nefħa u tenerezza ħafna drabi fl-idejn jew fil-polz.
- Żieda f'ċertu enzimi fid-demmm (creatine phosphokinase).
- Nuqqas t'aptit.
- Telf ta' piż (ġeneralment mhux sinifikanti).
- Nuqqas jew telf ta' saħħa (dġħufija).
- Reazzjonijiet allergiċi ħfief
- Riżultati ta' testijiet tal-fwied juru livelli oġħla.
- Problemi fin-nervituri tad-dirġħin jew tar-riglejn (newropatija periferika).

Effetti sekondarji mhux komuni (tista' taffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli tad-demmm li jista' jikkaguna l-ġilda biex tidher pallida u toħloq dġħufija jew ma tieħux nifs tajjeb (anemija).
- Tnaqqis ħafif fil-plejtlits tad-demmm, li jġħolli r-riskju ta' emorraġija jew tbengiġl.
- Disturbi tat-togħma
- Ĥorriqija (urtikarja).
- Kordi jiċċartu.
- Livelli baxxi ta' potassju fid-demmm li jista' jikkaguna dġħufija fil-muskoli, kontrazzjonijiet jew ritmu mhux normali tal-qalb.
- Żieda fil-livelli ta' xaħam fid-demmm (kolesterol u trigliċeridi).
- Tnaqqis fil-livelli ta' fosfat fid-demmm.
- Ansjetà.

Effetti sekondarji rari (tista' taffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna):

- Żieda qawwija fil-pressure tad-demmm
- Tnaqqis sever fiċ-ċelluli tad-demmm li jista' jikkaguna dġħufija, tbengiġl jew infezzjonijiet isiru aktar probabbli.
- Tnaqqis sever fl-ghadd ta' ċelluli tad-demmm bojod, li jista' jwassal għal aktar infezzjonijiet (lewkoopnija).
- Disturb tad-demmm
- Infjammazzjoni tal-pulmun (mard interstizzjali tal-pulmun), li jista' jkun fatali.
- Żieda f'lactate dehydrogenase (enzima tad-demmm).
- Infezzjonijiet severi (li jinkludu sepsis) li jista' jikkaguna l-mewt.
- Epatite (infjammazzjoni tal-fwied).
- Sfurija tal-ġilda jew l-abjad tal-ġħajnejn ikkawżata mill-fwied jew problemi tad-demmm (suffejra).

Effetti sekondarji rari hafna (tista' taffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna):

- Infezzjoni kkaratterizzata b'deni gholi, grizmejn juġġhu, ġrieħi fil-ġilda u tnaqqis estrem fl-ghadd ta' ċelluli bojod fid-demm (agranuloċitosi).
- Infjammazzjoni tal-frixa, li tikkaġuna uġiġħ qawwi fl-addome u fid-dahar.
- Reazzjonijiet severi li jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja (sindromu ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika, eritema multiforme).
- Reazzjoni allergika severa.
- Infjammazzjoni tal-važi ż-żgħar (vaskulite, li tinkludi vaskulitenekrotizzanti fil-ġilda).
- Ħsara severa fil-fwied (i.e. falliment tal-fwied, nekrosi tal-fwied), li jista' jkun fatali.

Mhemmx effetti magħrufa (il-frekwenza ma tistax tigi stmata mit-tagħrif disponibbli):

- Falliment tal-kliewi.
- Tnaqqis mhux normali fil-livelli ta' uric acid fid-demm.
- Infertilità riversibbli tar-raġel.
- lupus kutanju (ikkaratterizzat minn raxx/eritema fuq daww il-partijiet tal-ġilda esposti għax-xemx)
- psorijazi (tal-ewwel darba jew li tmur għall-agħar)

Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava, jew jekk tinduna b'xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. Kif taħžen Leflunomide Teva

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra jew il-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata tax-xahar.

Għall-pilloli miżmuma fil-fliexken: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Għal pilloli maħżuna f'folji: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Leflunomide Teva

Is-sustanza attiva hi leflunomide.

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

Is-sustanzi l-oħra huma:

- Il-qalba tal-pillola: lactose monohydrate, povidone, crospovidone tip A, pregelatinized starch (qamħirrun), talc, anhydrous colloidal silica, lactose anidru u magnesium stearate.
- Il-kisi tal-pillola: titanium dioxide, polydextrose, hypromellose, triethyl citrate u macrogol 8000.

Kif jidher Leflunomide Teva u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Leflunomide Teva 10 mg huma bojod, tondi u fuqhom hemm intaljat fuqhom "10" fuq naha waħda u "L" fuq naha oħra.

Il-pilloli ta' Leflunomide Teva miżmuma fil-fliexken jiġu f'daqsjiet ta' 30 u 100 pillola miksija b'rita.
Il-pilloli ta' Leflunomide Teva miżmuma fil-folji jiġu f'daqsjiet ta' 28 u 30 u 100 pillola miksija b'rita.

Mhux id-daqsjiet tal-pakkett kollha jistgħu qegħdin fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
L-Olanda

Il-manifatturi:

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG Ir-Renju Unit

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Franza

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok aghmel kuntatt mar-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Franza

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628 500

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

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Leflunomide Teva 20 mg pilloli miksija b'rita leflunomide

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

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Leflunomide Teva u għal xiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Leflunomide Teva
3. Kif għandek tiehu Leflunomide Teva
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Leflunomide Teva
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Leflunomide Teva u għal xiex jintuza

Leflunomide Teva jappartjeni għall-grupp ta' medicini msejja antirewmatiki. Fih is-sustanza attiva leflunomide.

Leflunomide Teva jintuza fuq pazjenti adulti b'artrite rewmatojde attiva.

L-artrite rewmatojde hija għamla ta' artrite li tagħab lil persuna. Is-sintomi jinkludu, infjammazzjoni tal-ġogi, nefha, diffikultà fil-movimenti u uġiġ. Sintomi oħra li jistgħu jeffettwaw il-ġisem kollu huma n-nuqqas ta' aptit, id-deni, nuqqas ta' enerġija u anemija (nuqqas ta' ċelluli ħomor tad-dem).

2. X' għandek tkun taf qabel ma tiehu Leflunomide Teva

Tihux Leflunomide Teva

- jekk int **allergiku** (tbat minn sensittività eċċessiva) għal leflunomide (speċjalment xi reazzjoni serja tal-ġilda, xi kultant bid-deni, uġiġ fil-ġog, dbabar ħomor fuq il-ġilda, jew infafet eż. is-sindromu ta' Stevens-Johnson) jew minn xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek **problemi fil-fwied**.
- Jekk tbat minn xi kundizzjoni severa li taffettwa s-sistema immuni eż. AIDS.
- Jekk għandek **problemi marbuta mal-mudullun**, jew jekk għandek għadd baxx ta' ċelluli bojod jew ħomor tad-dem jew għadd baxx ta' plejtlits, minhabba kawzi li mhumix dovuti għal artrite rewmatojde jew psorijatika.
- Jekk għandek **infezzjoni serja**.
- Jekk tbat minn **problemi moderati għal severi tal-kliwi**.
- Jekk għandek **livelli baxxi ta' proteina fid-dem tiegħek** (ipoproteinemija).
- Jekk inti **tqila, taħseb li tista' tkun tqila, jew qiegħda tredda**.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar jew l-infermier tieghek qabel tiehu Leflunomide Teva

- Jekk diġà kellek **ċelluli homor jew bojod tad-demem** (anemija jew lewkopenija), **plejtlits baxxi**, li jistgħu jżidu l-emorraġija jew it-tbenġil (tromboċitopenja) tieghek, **funzjoni baxxa tal-mudullun** jew jekk inti tinsab f'riskju li l-mudullun mhux qed jaħdem sew it-tabib tieghek jista' jagħtik parir sabiex tiehu ċertu mediċini sabiex Leflunomide Teva jitnehha mill-ġisem tieghek.
- Jekk tiżviluppa **hanek minfuħ u qisu sponża, ulċeri, u snien jiċċaqilqu** (marda tal-ħalq infettiva li tissejjaħ stomatite ulċerattiva) allura għandek għandek tgharraf lit-tabib tieghek li jista' jagħtik parir sabiex twaqqaf Leflunomide Teva.
- Jekk inti **ser taqleb fuq mediċina oħra** sabiex l-artrite rewmatojde tieghek tiġi trattata jew jekk riċentement hadt xi mediċini li jistgħu jkunu ta' ħsara għal fwied jew id-demem tieghek, it-tabib tieghek jista' jagħtik parir sabiex tiehu ċertu mediċini sabiex it-tneħhiha ta' Leflunomide Teva mill-ġisem tieghek isir aktar malajr jew jista' jissorveljak mill-qrib meta tibda tiehu Leflunomide Teva.
- Jekk qatt kellek **tuberkulosi jew disturbi ta' l-Interstitialium tal-Pulmun** (marda fil-pulmun).
- Jekk int pazjent **raġel** u tixtieq li jkollok it-tfal. Minhabba li ma jistax jiġi eskluż li Leflunomide Teva jgħaddi fi semen, kontraċettiv effettiv għandu jintuża waqt it-trattament b' Leflunomide Teva. Dawk l-irġiel li jixtiequ li jkollhom it-tfal għandhom ikellmu lit-tabib tagħhom li għandu mnejn jagħtihom parir biex jwaqqfu Leflunomide Teva u jienhu ċerti mediċini biex inehhu Leflunomide Teva biżżejjed minn ġisimhom. Ikollok bżonn ta' test tad-demem biex tiżgura li Leflunomide Teva tneħha biżżejjed minn ġismek, u wara dan għandek tistenna għal mhux inqas minn 3 xhur oħra qabel tahseb biex ikollok it-tfal.

Leflunomide Teva jista' xi kultant johloq problemi ma' demmek, il-fwied, fil-pulmun jew fin-nervituri tad-dirghin jew tar-riglejn. Jista' wkoll jikkaguna xi reazzjonijiet allergiċi serji, jew iżid iċ-ċans ta' infezzjoni severa. Għal aktar tagħrif dwar dawn, jekk jogħġbok aqra sezzjoni 4 (Effetti Sekondarji li Jista' Jkollu).

Qabel u waqt it-trattament b' Leflunomide Teva, it-tabib tieghek ser jagħmel **testijiet tad-demem** fi żminijiet regolari. Dan biex jissorvelja ċ-ċelluli tad-demem tieghek u l-fwied. Peress li Leflunomide Teva jista' jikkaguna zieda fil-pressjoni tad-demem tieghek, it-tabib tieghek ser jiċċekka l-pressjoni tad-demem b' mod regolari.

Tfal u adolexxenti

Leflunomide Teva mhux rakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti li għadhom m'għalqux 18-il sena.

Mediċini oħra u Leflunomide Teva

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

B' mod partikolari jekk qed tiehu xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- **Mediċina oħra għall-artrite rewmatojde**, eż. methotrexate u azathioprine (mediċini li jrażżnu s-sistema immunitarja), chloroquine u hydroxychloroquine (mediċini ta' kontra l-malarja), deheb (mill-ħalq jew injezzjoni), u D-penicillamine. Peress li jista' jkollok aktar effetti kollaterali, mhux rakkomandat li tiehu xi wiehed minn dawn il-mediċini waqt li qed tiehu Leflunomide Teva.
- **Colestyramine** (użat fil-kura ta' livelli għolja tax-xaħam fid-demem) jew charcoal mediċinali attivati billi dawn il-mediċini jistgħu naqqsu l-ammont ta' Leflunomide Teva li huma assorbiti mill-ġisem.

- Mediċini ohra li jinkisru b'enzima li tisseejjah CYP2C9 eż. **phenytoin** (għal kura tal-epilessija), **warfarina** u **phenprocoumon** (iraqqu d-demm), u **tolbutamide** (kura għad-dijabete ta' tip 2). Iddiskuti mat-tabib tiegħek sabiex tara jekk xi mediċina li qed tiehu titkissirx b'CYP2C9.

Jekk il-pazjent diġà qiegħed jiehu **sustanzi mhux sterojdi ta' kontra l-infjammazzjoni** (NSAIDs) u/jew **kortikosteroidi**, dawn jistgħu jissoktaw wara li jinbeda leflunomide.

Tilqim

Jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk għandek tiehu xi tilqim. Hemm xi tilqim li ma jistax jingħata waqt li tkun qed tiehu Leflunomide Teva, u għal ċertu ammont ta' żmien wara li tiegħaf it-trattament.

Leflunomide Teva ma' ikel, xorb u alkohol

Jekk alkohol jittiehed waqt it-tehid ta' Leflunomide Teva dan jista' jgħolli l-probabbiltà ta' hsara fil-fwied. Għalhekk, **mhux rakkomandat** li tixrob alkohol waqt il-kura.

Tqala u treddigh

Tihux Leflunomide Teva **jekk inti tqila, jew tahseb li tista' tkun tqila**. Jekk inti tqila jew tinqabad tqila waqt li qed tiehu Leflunomide Teva, ir-riskju li jkollok tarbija b'difetti serji ser jizdid

Jekk inti għad jista' jkollok tarbija, **m'għandekx tiehu** Leflunomide Teva **minghajr kontraċezzjoni affidabbli għal tal-anqas sentejn wara t-trattament**. Dawn is-sentejn jistgħu jitnaqqsu għal ftit ġimgħat jekk tiehu trattament, irrakomandat mit-tabib tiegħek, li jnehhi aktar malajr Leflunomide Teva mill-ġisem tiegħek.

Jekk tahseb li **tista' tkun inqabad tqila** waqt li qiegħda fuq Leflunomide Teva, ikkuntattja lit-tabib tiegħek **minnufih** sabiex tagħmel test tat-tqala. Jekk inti tqila, it-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek ir-riskji tat-tqala. It-tabib tiegħek ser jirrakomanda kura biex tnehhi Leflunomide Teva b'mod suffiċjenti mill-ġisem tiegħek. Dan għandu mnejn inaqas ir-riskju għat-tarbija tiegħek.

Jekk wara li twaqqaf il-kura b' Leflunomide Teva inti qed tippjana **li tinqabad tqila**, għandek tassigura li Leflunomide Teva halla 'l ġismek qabel ma tipprowa tinqabad tqila. Dan għandu jiġi kkonfermat b'test tad-demm. Jekk Leflunomide Teva tneħħa b'mod suffiċjenti mill-ġisem tiegħek, għandek tistenna madwar 6 ġimgħat ohra qabel ma tinqabad tqila.

Għal aktar tagħrif dwar it-testijiet tal-laboratorju jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Leflunomide Teva jgħaddi fil-ħalib tal-omm. Għalhekk, **m'għandekx tredra** waqt it-trattament.

Itlob il-parir tat-tabib u l-ispiżjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Leflunomide Teva jista' jisturdik. Dan jista' jaffettwa l-hila tiegħek biex tikkonċentra jew tirreagixxi sew. **Jekk dan jiġri lilek, m'għandekx issuq jew thaddem inġenji.**

Leflunomide Teva fih lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

3. Kif għandek tiehu Leflunomide Teva

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

It-tabib li ser jibdik fuq Leflunomide Teva u jissorveljak waqt li int tkun fuq il-kura ghandu jkollu esperjenza fil-kura ta' artrite rewmatojdi.

Id-doża li generalment tibda biha hi ta' 100 mg darba kuljum ghal 3 ijiem. Wara dan id-doża hi ta' 10 mg jew 20 mg darba kuljum skont is-severità tal-marda.

Il-pilloli Leflunomide Teva ghandhom **jinelghu shah** b'hafna **ilma**. Il-pilloli ta' Leflunomide Teva jistghu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojt.

Tista' tiehu madwar 4 sa 6 ġimghat qabel ma tibda thossok ahjar. Xi persuni ser ihossuhom ahjar wara 4 sa 6 xhur ta' kura..

Generalment Leflunomide Teva jittiehed ghal perjodu ta' żmien twil.

Jekk tiehu Leflunomide Teva aktar milli suppost

Jekk inti jew xi hadd iehor tibra' hafna mill-pilloli flimkien, jew jekk tahseb li xi tifel jew tifla belghet xi pilloli, ikkuntattja l-eqreb taqsima tal-emergenza tal-isptar jew lit-tabib tieghek minnufih. Jekk jogħġbok hu dan il-fuljett, kull pillola li jkun għad fadal u r-recipejnt tieghek sal-isptar jew s'għand it-tabib tieghek sabiex ikunu jafu liema pilloli ġew kunsmati.

Jekk tinsa tiehu Leflunomide Teva

Jekk tinsa tiehu doża, hudha hekk kif tiftakar. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal dik li tkun insejt.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew l-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għarraf lit-tabib tieghek minnufih u tibqax tiehu aktar Leflunomide Teva:

- Jekk thossok **dghajjel**, rasek fl-arja jew sturdut jew għandek **diffikultà biex tiehu n-nifs**, peress li dawn jistghu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika serja.
- Jekk tiżviluppa **raxx tal-ġilda** jew **ulċeri f'halqek**, aperess li dawn jistghu jindikaw reazzjonijiet severi li xi kultant jistghu jkunu ta' periklu għal hajja (eż. sindromu ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika, eritema multiforme).

Għarraf lit-tabib tieghek minnufih jekk tesperjenza:

- **Ġilda pallida, gheja**, jew **tbengil**, peress li dawn jistghu jindikaw disturbi tad-demm li jkunu kkawżati minn żbilanċi fit-tipi differenti ta' ċelluli tad-demm li flimkien jikkonsistu mid-demm.
- **Gheja, uġigh ta' żaqq**, jew **suffejra** (il-ġilda u l-ghajnejn jinsfaru), peress li dawn jindikaw kundizzjonijiet serji bhal falliment tal-fwied li jista' jkun fatali.
- Kull sintomu ta' infezzjoni bhal **deni, uġigh fil-ġriżmejn** jew **soghla**, peress li din il-medicina tista' żżid iċ-ċans ta' infezzjoni severa li tista' tkun ta' periklu għal hajja.
- **Soghla** jew **problemi fin-nifs** peress li dawn jindikaw infjammazzjoni tal-pulmun (mard interstizzjali tal-pulmun).
- Tnemnim mhux tas-soltu, debulizza jew uġigh f'idejk jew f'saqajk għax dawn jistghu jindikaw xi problemi fin-nervituri tieghek (newropatija periferika).

Effetti sekondarji komuni (tista' taffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- Żieda hafifa fil-pressure tad-demmm.
- Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli tad-demmm bojods, li jista' jwassal għal aktar infezzjonijiet (lewkoopnija).
- Sensazzjoni tal-ġilda, i.e. ħruq, tingiż, ħakk, jew tneimm (paraestesija).
- Uġiġħ ta' ras.
- Sturdament.
- Dijarea.
- Dardir.
- Remettar.
- Ulċeri fil-ħalq jew infjammazzjoni.
- Uġiġħ addominali.
- Jiħfief aktar ix-xaġħar.
- Ekżema.
- Raxx.
- Ħakk.
- Ġilda xotta.
- Uġiġħ, nefħa u tenerezza ħafna drabi fl-idejn jew fil-polz.
- Żieda f'ċertu enzimi fid-demmm (creatine phosphokinase).
- Nuqqas t'apit.
- Telf ta' piż (ġeneralment mhux sinifikanti).
- Nuqqas jew telf ta' saħħa (dġħufija).
- Reazzjonijiet allergiċi ħfief
- Riżultati ta' testijiet tal-fwied juru livelli oġħla.
- Problemi fin-nervituri tad-dirġħin jew tar-riglejn (newropatija periferika).

Effetti sekondarji mhux komuni (tista' taffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli tad-demmm li jista' jikkaguna l-ġilda biex tidher pallida u toħloq dġħufija jew ma tieħux nifs tajjeb (anemija).
- Tnaqqis ħafif fil-plejtlits tad-demmm, li jgħolli r-riskju ta' emorraġija jew tbengil.
- Disturbi tat-togħma.
- Horriqija (urtikarja).
- Kordi jiċċartu.
- Livelli baxxi ta' potassju fid-demmm li jista' jikkaguna dġħufija fil-muskoli, kontrazzjonijiet jew ritmu mhux normali tal-qalb.
- Żieda fil-livelli ta' xaham fid-demmm (kolesterol u trigliċeridi).
- Tnaqqis fil-livelli ta' fosfat fid-demmm.
- Ansjetà.

Effetti sekondarji rari (tista' taffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna):

- Żieda qawwija fil-pressure tad-demmm
- Tnaqqis sever fiċ-ċelluli tad-demmm li jista' jikkaguna dġħufija, tbengil jew infezzjonijiet isiru aktar probabbli.
- Tnaqqis sever fl-ghadd ta' ċelluli tad-demmm bojod, li jista' jwassal għal aktar infezzjonijiet (lewkoopnija).
- Disturb tad-demmm.
- Infjammazzjoni tal-pulmun (mard interstizzjali tal-pulmun), li jista' jkun fatali.
- Żieda f'lactate dehydrogenase (enzima tad-demmm).
- Infezzjonijiet severi (li jinkludu sepsis) li jista' jikkaguna l-mewt.
- Epatite (infjammazzjoni tal-fwied).
- Sfurija tal-ġilda jew l-abjad tal-ġħajnejn ikkawżata mill-fwied jew problemi tad-demmm (suffejra).

Effetti sekondarji rari ħafna (tista' taffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna):

- Infjezzjoni kkaratterizzata b'deni għoli, grizmejn juġġhu, griehi fil-gilda u tnaqqis estrem fl-għadd ta' ċelluli bojod fid-demm (agranuloċitosi).
- Infjammazzjoni tal-frixa, li tikkaġuna uġiġh qawwi fl-addome u fid-dahar.
- Reazzjonijiet severi li jistgħu jkunu ta' periklu għal haġja (sindromu ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika, eritema multiforme).
- Reazzjoni allergika severa.
- Infjammazzjoni tal-važi ż-żgħar (vaskulite, li tinkludi vaskulitenekrotizzanti fil-gilda).
- Hsara severa fil-fwied (i.e. falliment tal-fwied, nekrosi tal-fwied), li jista' jkun fatali.

Mhemmx effetti magħrufa (il-frekwenza ma tistax tigi stmata mit-tagħrif disponibbli):

- Falliment tal-kliwi.
- Tnaqqis mhux normali fil-livelli ta' uric acid fid-demm.
- Infertilità reversibbli tar-raġel.
- lupus kutanju (ikkaratterizzat minn raxx/eritema fuq daww il-partijiet tal-gilda esposti għax-xemx)
- psorijażi (tal-ewwel darba jew li tmur għall-agħar)

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava, jew jekk tinduna b'xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. Kif taħżen Leflunomide Teva

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra jew il-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata tax-xahar.

Għall-pilloli miżmuma fil-fliexken: Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Għal pilloli maħżuna f'folji: Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Leflunomide Teva

Is-sustanza attiva hi leflunomide.

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

Is-sustanzi l-ohra huma:

- Il-qalba tal-pillola: lactose monohydrate, povidone, crospovidone tip A, pregelatinized starch (qamhirrun), talc, anhydrous colloidal silica, lactose anidru u magnesium stearate.
- Il-kisi tal-pillola: titanium dioxide, hypromellose, macrogol 400, iron oxide yellow, polysorbate, quinoline yellow aluminium lake u indigo carmine aluminium Lake.

Kif jidher Leflunomide Teva u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Leflunomide Teva 20 mg huma ta' lewn beġ skur, f'ghamla triangolari u miksija b'rita, u fuqhom hemm intaljat "20" fuq naħa wahda u "L" fuq in-naħa l-ohra.

Il-pilloli ta' Leflunomide Teva miżmuma fil-fliexken jigu f'daqsijiet ta' 30 u 100 pillola miksija b'rita.

Il-pilloli ta' Leflunomide Teva miżmuma fil-folji jigu f'daqsjiet ta' 28 u 30 u 100 pillola miksija b'rita.

Mhux id-daqsjiet tal-pakkett kollha jistgħu qegħdin fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
L-Olanda

Il-manifatturi:

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG Ir-Renju Unit

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Franza

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok aghmel kuntatt mar-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Franza

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

Ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628 500

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

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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