

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Leflunomid Teva 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg leflunomida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 97,25 mg laktoze monohidrata in 3,125 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela, okrogla filmsko obložena tableta, z vgravirano oznako »10« na eni strani in »L« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Leflunomid je indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom kot imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo ("*disease-modifying antirheumatic drug*" (DMARD)).

Nedavno ali sočasno zdravljenje s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) lahko poveča tveganje za resne neželene učinke; zato je treba pri uvedbi leflunomida skrbno pretehtati korist in tveganje tega zdravljenja.

Tveganje za resne neželene učinke lahko poleg tega poveča tudi prehod z leflunomida na drugo imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo brez postopka izpiranja (glejte poglavje 4.4), in to celo dalj časa po prehodu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje lahko prične in nadzira le specialist, ki ima izkušnje pri zdravljenju revmatoidnega artritisa.

Alanin-aminotransferazo (ALT) oz. serumsko glutamat-piruvat-transferazo (SGPT) in celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko in številom trombocitov, je treba preveriti sočasno in z enako pogostnostjo:

- pred uvedbo leflunomida
- (vsaka dva tedna) v prvih 6 mesecih zdravljenja in
- potem vsakih 8 tednov (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

- Pri revmatoidnem artritisu: zdravljenje z leflunomidom se ponavadi začne z začetnim odmerkom 100 mg enkrat na dan 3 dni. Izpustitev začetnega odmerka lahko zmanjša tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 5.1). Priporočeni vzdrževalni odmerek je 10 do 20 mg leflunomida enkrat na dan, odvisno od resnosti (aktivnosti) obolenja.

Terapevtski učinek se ponavadi pojavi po 4 do 6 tednih in se lahko dodatno povečuje še do 4 do 6 mesecev.

Pri bolnikih z blago ledvično insuficienco odmerka ni treba prilagajati.

Prav tako odmerka ni treba prilagajati pri bolnikih, starejših od 65 let.

Pediatrična populacija

Zdravila Leflunomid Teva ni priporočljivo uporabljati za bolnike do 18. leta starosti, ker učinkovitost in varnost pri juvenilnem revmatoidnem artritisu (JRA) nista ugotovljeni (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Tablete Leflunomid Teva je treba pogoltniti cele, z zadostno količino tekočine. Zaužitje leflunomida s hrano ne vpliva na obseg njegove absorpcije.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino (posebno s predhodnim Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo, multiformnim eritemom) ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.
- Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter.
- Bolniki s hudo imunsko pomanjkljivostjo, npr. AIDS.
- Bolniki z občutno okvarjenim delovanjem kostnega mozga ali izrazito anemijo, levkopenijo, nevtropenijo ali trombocitopenijo, katerih vzrok ni revmatoidni artritis.
- Bolniki z resnimi okužbami (glejte poglavje 4.4).
- Bolniki z zmerno do hudo ledvično insuficienco, ker v tej skupini ni dovolj kliničnih izkušenj.
- Bolniki s hudo hipoproteinemijo, npr. pri nefrotskem sindromu.
- Nosečnice in ženske v rodni dobi, ki med zdravljenjem z leflunomidom ne uporabljajo zanesljive kontracepcije; to velja tudi še po zdravljenju, vse dokler je plazemska koncentracija aktivnega presnovka nad 0,02 mg/l (glejte poglavje 4.6). Pred začetkom zdravljenja z leflunomidom je treba izključiti nosečnost.
- Doječe ženske (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasna uporaba hepatotoksičnih ali hematotoksičnih imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (npr. metotreksata) ni priporočljiva.

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, ima dolg razpolovni čas, ponavadi od 1 do 4 tedne. Resni neželeni učinki (npr. hepatotoksični in hematotoksični učinki ali alergijske reakcije, glejte spodaj) se lahko pojavijo tudi po prekinitvi zdravljenja z leflunomidom. Če se pojavijo takšni toksični učinki oz. če je zaradi kateregakoli drugega razloga potrebno A771726 nemudoma očistiti iz telesa, je potrebno slediti postopku izpiranja. Postopek se lahko ponavlja, v kolikor je to klinično potrebno.

Za postopke izpiranja in druge priporočene ukrepe v primeru načrtovane ali nenačrtovane nosečnosti glejte poglavje 4.6.

Jetrne reakcije

Med zdravljenjem z leflunomidom so opisani redki primeri hude okvare jeter, tudi s smrtnim izidom. Večina primerov se je pojavila v prvih 6 mesecih zdravljenja. Pogosto so ti bolniki sočasno dobivali druga hepatotoksična zdravila. Strogo upoštevanje priporočil za nadziranje je ključnega pomena.

ALT (SGPT) je treba preveriti pred uvedbo leflunomida in z enako pogostnostjo kot celotno krvno sliko (vsaka dva tedna) v prvih 6 mesecih zdravljenja, potem pa vsakih 8 tednov.

V primeru zvišanja ALT (SGPT) med 2- in 3- kratno zgornjo mejo normalne vrednosti je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka z 20 mg na 10 mg in vsak teden opravljati kontrole. Če zvišanje ALT (SGPT) na več kot 2-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti traja ali če presega 3-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti, je uporabo leflunomida treba prekiniti in začeti postopke izpiranja. Nadziranje jetrnih encimov je priporočljivo nadaljevati tudi po prekinitvi zdravljenja z leflunomidom, vse dokler se njihove vrednosti ne normalizirajo.

Zaradi možnosti aditivnih hepatotoksičnih učinkov naj bolniki med zdravljenjem z leflunomidom ne pijejo alkohola.

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, je v veliki meri vezan na beljakovine in se odstranjuje z jetrno presnovo in biliarno sekrecijo, zato je mogoče pri bolnikih s hipoproteinemijo pričakovati zvišano koncentracijo A771726 v plazmi. Zdravilo Leflunomid Teva je kontraindicirano pri bolnikih s hudo hipoproteinemijo ali okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3).

Hematološke reakcije

Pred začetkom zdravljenja z leflunomidom je treba hkrati z ALT določiti celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko in številom trombocitov; prvih 6 mesecev zdravljenja jo je treba ponavljati vsaka 2 tedna, potem pa vsakih 8 tednov.

Tveganje za pojav hematoloških motenj je večje pri bolnikih z obstoječo anemijo, levkopenijo in/ali trombocitopenijo, pri bolnikih z okvarjenim delovanjem kostnega mozga in tistih s tveganjem za supresijo kostnega mozga. Če se pojavijo ti učinki, pride za znižanje koncentracije A771726 v plazmi v poštev postopek izpiranja (glejte spodaj).

V primeru hudih hematoloških reakcij, vključno s pancitopenijo, je treba prekiniti uporabo zdravila Leflunomid Teva in morebitnih drugih mielosupresivnih zdravil ter začeti postopek izpiranja leflunomida.

Kombinacije z drugimi zdravili

Uporaba leflunomida z antimalariki, ki se uporabljajo pri revmatičnih boleznih (npr. s klorokinom ali hidroksiklorokinom), intramuskularnim ali peroralnim zlatom, D-penicilaminom, azatioprinom in drugimi imunosupresivnimi zdravili, vključno z zaviralci tumorje nekrotirajočih faktorjem alfa, doslej v randomiziranih preskušanjih ni bila zadosti raziskana (z izjemo metotreksata, glejte poglavje 4.5). Nevarnosti, povezane s kombiniranim, zlasti dolgoročnim zdravljenjem, niso znane. Ker lahko takšno zdravljenje povzroči aditivne ali celo sinergistične (npr. hepato- ali hemato-) toksične učinke, kombiniranje z drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) ni priporočljivo.

Previdnost je potrebna, če se leflunomid uporablja skupaj z drugimi zdravili (razen nesteroidni antirevmatiki), ki se presnavljajo s CYP2C9, npr. s fenitoinom, varfarinom, fenprokumonom ali tolbutamidom.

Prehod na druga zdravila

Ker leflunomid ostane dolgo v telesu, lahko prehod na drugo imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo (npr. metotreksat) brez postopka izpiranja (glejte spodaj) celo dolgo časa po prehodu povzroči dodatna tveganja (tj. kinetične interakcije, organotoksične učinke).

Podobno lahko nedavno zdravljenje s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) zveča tveganje za pojav neželenih učinkov; zato je treba uvedbo zdravljenja z leflunomidom skrbno pretehtati upoštevaje koristi in tveganja; v začetnem obdobju po zamenjavi je priporočljivo natančnejše nadziranje.

Kožne reakcije

V primeru ulcerativnega stomatitisa je treba zdravljenje z leflunomidom prekiniti.

Zelo redko sta pri bolnikih, zdravljenih z leflunomidom, opisana Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza. Čim se na koži in/ali sluznici pojavijo reakcije, ki zbujajo sum na takšne hude reakcije, je treba prekiniti uporabo zdravila Leflunomid Teva in drugih zdravil, ki bi jih lahko povzročila, in takoj začeti postopek izpiranja. V teh primerih je nujno popolno izpiranje. Ponovna uporaba leflunomida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Po jemanju leflunomida so poročali o posturalni psoriazi in njenem poslabšanju. Glede na bolnikovo bolezen in njeno anamnezo je treba premisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom.

Infekcijske in parazitske bolezni

Znano je, da lahko zdravila z imunosupresivnim delovanjem, kakršno je leflunomid, zvečajo dovzetnost bolnikov za okužbe, vključno z oportunističnimi. Okužbe so lahko hujše narave, zato utegne biti potrebno zgodnje in odločno zdravljenje. Če se pojavijo hude, neobvladane okužbe, utegneta biti potrebna prekinitev zdravljenja z leflunomidom in postopek izpiranja, kot je opisano spodaj.

Poročali so o redkih primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) bolnikov, ki so prejeli leflunomid poleg ostalih zdravil z imunosupresivnim delovanjem.

Potrebno je upoštevati tveganje za pojav tuberkuloze. Pri bolnikih z drugimi dejavniki tveganja za tuberkulozo, je potrebno upoštevati tuberkulinski kožni test.

Reakcije dihal

Med zdravljenjem z leflunomidom je bila opisana intersticijska bolezen pljuč (glejte poglavje 4.8). Tveganje za njen pojav je povečano pri bolnikih z anamnezo intersticijske bolezni pljuč. Intersticijska bolezen pljuč je potencialno usodna bolezen, ki se med zdravljenjem lahko pojavi akutno. Pljučni simptomi, npr. kašelj in dispneja, so lahko razlog za prekinitev terapije in nadaljnjo preiskavo, če je to potrebno.

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Leflunomid Teva, so poročali o primerih periferne nevropatije. Večini bolnikov se je po prenehanju jemanja zdravila Leflunomid Teva stanje izboljšalo. V končnem izidu je bila opazna velika variabilnost, t.j. pri nekaterih bolnikih je nevropatija izginila, drugi pa so imeli stalne simptome. Starost nad 60 let, sočasna uporaba nevrotoksičnih zdravil in sladkorna bolezen lahko povečajo tveganje za periferno nevropatijo. Če bolnik med jemanjem zdravila Leflunomid Teva razvije periferno nevropatijo, je potrebno razmisliti o ukinitvi terapije z zdravilom Leflunomid Teva in o izvajanju postopka za eliminacijo zdravila. (glejte poglavje 4.4)

Krvni tlak

Krvni tlak je treba preveriti pred začetkom zdravljenja z leflunomidom in redno med zdravljenjem.

Zaploditev otroka (priporočila za moške)

Moški bolniki se morajo zavedati možnih toksičnih učinkov za plod, ki jih lahko posreduje moški (glejte tudi poglavje 4.4). Zato je tudi med njihovim zdravljenjem z leflunomidom potrebna zanesljiva kontracepcija.

Specifičnih podatkov o toksičnih učinkih za plod, ki jih lahko posreduje moški, ni. Študije na živalih za oceno tega specifičnega tveganja ni bilo. Da bi čim bolj zmanjšali morebitno tveganje, morajo moški, ki želijo zaploditi otroka, nehati uporabljati leflunomid in 11 dni jemati po 8 g holestiramina 3-krat na dan ali 11 dni jemati po 50 g aktivnega oglja v prahu 4-krat na dan.

V obeh primerih se nato prvič izmeri plazemska koncentracija A771726. Potem je treba koncentracijo A771726 v plazmi znova izmeriti po intervalu vsaj 14 dni. Če je ta koncentracija v obeh primerih manjša od 0,02 mg/l in po vsaj 3-mesečnem čakalnem obdobju, je tveganje toksičnosti za plod zelo majhno.

Postopek izpiranja

Trikrat na dan se daje po 8 g holestiramina. Druga možnost je uporaba 50 g aktivnega oglja v prahu, 4-krat na dan. Popolno izpiranje ponavadi traja 11 dni. Trajanje izpiranja se lahko prilagodi glede na klinične ali laboratorijske parametre.

Laktoza

Zdravilo Leflunomid Teva vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Če se leflunomid uporabi sočasno s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi zdravili ali če zdravljenju z leflunomidom sledi zdravljenje s takšnimi zdravili brez obdobja izpiranja, se lahko neželeni učinki stopnjujejo (glejte tudi smernice glede kombiniranja z drugimi zdravili, poglavje 4.4). V začetnem obdobju po zamenjavi je zato priporočljivo natančnejše spremljanje jetrnih encimov in hematoloških parametrov.

V majhni ($n = 30$) študiji sočasne uporabe leflunomida (10 do 20 mg na dan) in metotreksata (10 do 25 mg na teden) se je pri 5 od 30 bolnikov pojavilo 2- do 3-kratno zvišanje jetrnih encimov. V vseh primerih je zvišanje izginilo, pri 2 bolnikih ob nadaljevanju uporabe obeh zdravil in pri 3 po opustitvi leflunomida. Pri drugih 5 bolnikih se je pojavilo več kot 3-kratno zvišanje. Tudi pri teh je izginilo, pri 2 ob nadaljevanju uporabe obeh zdravil in pri 3 po opustitvi leflunomida.

Pri bolnikih z revmatoidnim artritismom ni bilo ugotovljenih farmakokinetičnih interakcij med leflunomidom (10 do 20 mg na dan) in metotreksatom (10 do 25 mg na teden).

Bolniki, ki dobivajo leflunomid, naj ne jemljejo holestiramina ali aktivnega oglja v prahu, ker hitro in pomembno znižata plazemsko koncentracijo A771726 (aktivnega presnovka leflunomida; glejte tudi poglavje 5). Domnevni mehanizem tega učinka je prekinitve enterohepatične recirkulacije in/ali gastrointestinalna dializa A771726.

Če bolnik že dobiva nesteroidne antirevmatike (NSAR), kortikosteroide ali oboje, jih lahko po začetku jemanja leflunomida uporablja še naprej.

Encimi, vključeni v presnovo leflunomida in njegovih presnovkov, niso natančno znani. Študija interakcij s cimetidinom (nespecifičnim zaviralcem citokroma P450) *in vivo* ni pokazala pomembnega medsebojnega delovanja. Po sočasni aplikaciji enega samega odmerka leflunomida osebam, ki so

prejemale ponavljajoče se odmerke rifampicina (nespecifičnega induktorja citokroma P450), so se najvišje koncentracije A771726 zvišale za približno 40%, AUC pa se ni pomembno spremenila. Mehanizem tega učinka ni jasen.

Študije *in vitro* kažejo, da A771726 zavira aktivnost citokroma P4502C9 (CYP2C9). V kliničnih preskušanjih med sočasno uporabo leflunomida in nesteroidnih antirevmatikov, ki se presnavljajo s CYP2C9, ni bilo težav z varnostjo. Previdnost je potrebna, če se leflunomid uporablja skupaj z drugimi zdravili (razen nesteroidni antirevmatiki), ki se presnavljajo s CYP2C9, npr. s fenitoinom, varfarinom, fenprokumonom ali tolbutamidom.

V študiji, v kateri so zdravim prostovoljkam dajali leflunomid sočasno s trifaznimi kontracepcijskimi tabletami, ki so vsebovale 30 µg etinilestradiola, se kontracepcijsko delovanje tablet ni zmanjšalo. Farmakokinetika A771726 pa je bila v predvidenem območju.

Cepjenja

O učinkovitosti in varnosti cepljenj med zdravljenjem z leflunomidom ni kliničnih podatkov. Vendar cepljenje z živim oslavljenim cepivom ni priporočljivo. Pri odločanju za uporabo živega oslavljenega cepiva po koncu zdravljenja z zdravilom Leflunomid Teva je treba upoštevati dolg razpolovni čas leflunomida.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, domnevno povzroča resne okvare ploda, če ga jemljejo nosečnice. Zdravilo Leflunomid Teva je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do dve leti po prenehanju zdravljenja (glejte tudi "čakalno obdobje" spodaj), ali do 11 dni po prenehanju zdravljenja (glejte skrajšani "postopek izpiranja" spodaj).

Če se pojavi zamuda menstruacije ali obstaja kakšen drug razlog za sum, da je bolnica zanosila, mora o tem takoj obvestiti zdravnika in se z njim dogovoriti za nosečnostni test; če je nosečnostni test pozitiven, se morata zdravnik in bolnica pogovoriti o tveganjih v nosečnosti. Hitro zmanjšanje krvne koncentracije aktivnega presnoveka s postopkom za eliminacijo zdravila (opisanim spodaj) takoj ob zamudi menstruacije morda lahko zmanjša tveganje leflunomida za plod.

V mali prospektivni študiji, ki je vključevala ženske (n=64), ki so nenačrtovano zanosile in prejemale leflunomid v obdobju, ki ni bil daljši od treh tednov po zanositvi in je vključeval tudi obdobje postopka eliminacije zdravila iz telesa, niso opazili statistično pomembnih razlik ($p=0,13$) v skupnem številu večjih strukturnih defektov (5,4%), v primerjavi z obema primerjanimi skupinama (4,2% v skupini, ki je identična glede na bolezen [n=108] in 4,2% v skupini zdravih nosečnic [n=78]).

Pri ženskah, ki prejemajo leflunomid in želijo zanositi, je treba z enim od naslednjih postopkov zagotoviti, da plod ne bo izpostavljen toksični koncentraciji A771726 (ciljna koncentracija je pod 0,02 mg/l):

Čakalno obdobje

Pričakovati je mogoče, da bo plazemska koncentracija A771726 dolgo časa nad 0,02 mg/l. Znižanje koncentracije pod 0,02 mg/l je mogoče pričakovati približno 2 leti po prenehanju zdravljenja z leflunomidom.

Po 2-letnem čakalnem obdobju se prvič izmeri plazemsko koncentracijo A771726. Potem je treba plazemsko koncentracijo A771726 znova izmeriti po intervalu vsaj 14 dni. Če je plazemska koncentracija v obeh primerih manjša od 0,02 mg/l, ni pričakovati tveganja za teratogenost.

Za dodatne informacije o testiranju vzorca se obrnite na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali njegovega lokalnega predstavnika (glejte poglavje 7).

Postopek izpiranja

Po prenehanju zdravljenja z leflunomidom:

- se v obdobju 11 dni uporabi po 8 g holestiramina 3-krat na dan,
- druga možnost je, da se v obdobju 11 dni uporabi po 50 g aktivnega oglja v prahu 4-krat na dan.

Vendar je tudi po kateremkoli od obeh postopkov izpiranja treba koncentracijo preveriti z 2 ločenima testoma v presledku vsaj 14 dni, z zanositvijo pa počakati še en mesec in pol po prvem znižanju plazemske koncentracije pod 0,02 mg/l.

Ženskam v rodni dobi je treba povedati, da morajo po koncu zdravljenja upoštevati 2-letno čakalno obdobje, preden smejo zanositi. Če približno 2-letno čakalno obdobje, med katerim je treba zagotoviti zanesljivo kontracepcijo, za žensko ni primerno, je priporočljiva profilaktična izvedba izpiranja.

Tako holestiramin kot aktivno oglje v prahu lahko vplivata na absorpcijo estrogenov in progestagenov, tako da peroralni kontraceptivi med postopkom izpiranja s holestiraminom ali aktivnim ogljem v prahu ne zagotavljajo zanesljive kontracepcijske zaščite. Priporočljivo je uporabiti druge načine kontracepcije.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da leflunomid ali njegovi presnovki prehajajo v mleko. Doječe ženske zato ne smejo jemati leflunomida.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

V primeru neželenih učinkov, npr. omotice, je lahko prizadeta bolnikova sposobnost koncentracije in ustreznega reagiranja. V takšnih primerih naj bolnik ne vozi in ne upravlja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih poročajo in so povezani z leflunomidom so: blago zvišanje krvnega tlaka, levkopenija, parestezija, glavobol, omotica, driska, navzea, bruhanje, bolezni ustne sluznice (npr. aftozni stomatitis, razjede v ustih), bolečine v trebuhu, zvečano izpadanje las, ekcem, izpuščaji (vključno makulopapularni izpuščaji), pruritus, suha koža, tendosinovitis, zvišan CPK, anoreksija, izguba telesne mase (ponavadi nepomembno), astenija, blage alergijske reakcije in zvišanje jetrnih parametrov (transaminaze (zlasti ALT), manj pogosto gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina).

Razvrstitev po pričakovani pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

Redki: hude okužbe, vključno s sepsa, ki je lahko usodna.

Tako kot druga zdravila z imunosupresivnim delovanjem lahko tudi leflunomid zveča dovzetnost za okužbe, vključno z oportunističnimi (glejte tudi poglavje 4.4). Zaradi tega se lahko zveča celotna pogostnost okužb (zlasti rinitisa, bronhitisa in pljučnice).

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Uporaba nekaterih imunosupresivnih zdravil poveča nevarnost malignomov, zlasti limfoproliferativnih bolezni.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti:	levkopenija (levkociti $> 2 \times 10^9/l$)
Občasni:	anemija, blaga trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$)
Redki:	pancitopenija (verjetno zaradi antiproliferacijskega mehanizma), levkopenija (levkociti $< 2 \times 10^9/l$), eozinofilija
Zelo redki:	agranulocitoza

Nedavno, sočasno ali navezujoče se zdravljenje s potencialno mielotoksičnimi zdravili poveča nevarnost za hematološke učinke.

Bolezni imunskega sistema

Pogosti:	blage alergijske reakcije
Zelo redki:	hude anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vaskulitis, vključno s kožnim nekrotizirajočim vaskulitisom

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti:	zvišan CPK
Občasni:	hipokaliemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija
Redki:	zvišan LDH
Neznani:	hipourikemija

Psihiatrične motnje

Občasni:	tesnoba
----------	---------

Bolezni živčevja

Pogosti:	parestezije, glavobol, omotica, periferna nevropatija
----------	---

Srčne bolezni

Pogosti:	blago zvišanje krvnega tlaka
Redki:	izrazito zvišanje krvnega tlaka

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redki:	intersticijska bolezen pljuč (vključno z intersticijsko pljučnico), ki je lahko usodna.
--------	---

Bolezni prebavil

Pogosti:	driska, navzeja, bruhanje, bolezni ustne sluznice (npr. aftozni stomatitis, razjede v ustih), bolečine v trebuhu
Občasni:	motnje okusa
Zelo redki:	pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti:	zvišanje jetrnih parametrov (transaminaze [zlasti ALT], manj pogosto gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina)
Redki:	hepatitis, zlatenica/holestaza
Zelo redki:	huda okvara jeter, npr. odpoved jeter in akutna jetrna nekroza, ki sta lahko usodni

Bolezni kože in podkožja

Pogosti:	zvečano izpadanje las, ekcem, izpuščaji (vključno makulopapularni izpuščaji), pruritus, suha koža
Občasni:	urtikarija
Zelo redki:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
Neznana:	kožni eritematozni lupus, postulozna psoriaza ali njeno poslabšanje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti:	tenosinovitis
Občasni:	pretrganje tetive

Bolezni sečil

neznana:	ledvična odpoved
----------	------------------

Motnje reprodukcije in dojk

Neznani:	mejno (reverzibilno) znižanje koncentracije semenčic, celotnega števila semenčic in hitre progresivne gibljivosti
----------	---

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti:	anoreksija, izguba telesne mase (ponavadi nepomembno), astenija
----------	---

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Obstajajo poročila o kroničnem prevelikem odmerjanju pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Leflunomid Teva v dnevni odmerki, do petkrat večjih od priporočenega dnevnega odmerka, in poročila o akutnem prevelikem odmerjanju pri odraslih in otrocih. V večini poročil o primerih prevelikega odmerjanja niso poročali o neželenih učinkih. Neželeni učinki, skladni z varnostnim profilom leflunomida, so bili: bolečine v trebuhu, navzeja, driska, zvišani jetrni encimi, anemija, levkopenija, srbenje in izpuščaj.

Ukrepanje

V primeru prevelikega odmerjanja ali toksičnih učinkov je treba za pospešitev izločanja uporabiti holestiramin ali oglje. Holestiramin, uporabljen peroralno v odmerku 8 g trikrat na dan 24 ur je pri treh zdravih prostovoljcih znižal plazemsko koncentracijo A771726 za približno 40% v 24 urah in za 49% do 65% v 48 urah.

Dokazano je, da uporaba aktivnega oglja (prašek, pripravljen v suspenziji) peroralno ali po nazogastrični sondi (50 g na 6 ur v 24 urah) zniža plazemsko koncentracijo aktivnega presnovka A771726 za 37% v 24 urah in za 48% v 48 urah.

Te postopke izpiranja je mogoče ponavljati, če je klinično potrebno.

Študije s hemodializo in kontinuirano ambulantno peritonealno dializo (CAPD) kažejo, da A771726, primarnega presnovka leflunomida, ni mogoče odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti. Oznaka ATC: L04AA13.

Farmakologija pri ljudeh

Leflunomid je imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo z antiproliferacijskimi lastnostmi.

Farmakologija pri živalih

Leflunomid je učinkovit v živalskih modelih artritisa, drugih avtoimunskih bolezni in presaditev, predvsem če je uporabljen med senzibilizacijsko fazo. Učinkuje imunomodulacijsko/imunosupresivno, deluje antiproliferacijsko in protivnetno. Zaščitni učinek leflunomida je v živalskih modelih avtoimunskih bolezni najboljši, če je zdravilo uporabljeno v zgodnjem obdobju napredovanja bolezni.

In vivo se leflunomid hitro in skoraj popolnoma presnovi v A771726, ki je aktiven *in vitro* in je domnevno odgovoren za terapevtski učinek.

Mehanizem delovanja

A771726, aktivni presnovek leflunomida, zavira človeški encim dihidroorotat-dehidrogenazo (DHODH) in deluje antiproliferacijsko.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

Učinkovitost zdravila Leflunomid Teva so pri zdravljenju revmatoidnega artritisa dokazali v 4 kontroliranih preskušanjih (1 v II. fazi in 3 v III. fazi). V preskušanju II. faze, raziskave YU203, so 402 preiskovanca z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na placebo (n = 102), leflunomid 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) ali 25 mg/dan (n = 104). Zdravljenje je trajalo 6 mesecev.

Vsi bolniki, ki so dobivali leflunomid, so v preskušanjih III. faze dobivali začetni odmerek 100 mg 3 dni.

V študiji MN301 so 358 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 133), sulfasalazin 2 g/dan (n = 133) ali placebo (n = 92). Zdravljenje je trajalo 6 mesecev. Študija MN303 je bila fakultativno 6-mesečno slepo nadaljevanje MN301 brez skupine s placebom in je omogočila 12-mesečno primerjavo leflunomida in sulfasalazina.

V študiji MN302 so 999 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 501) ali metotreksat 7,5 mg/teden z zvečanjem na 15 mg/teden (n = 498). Dodajanje folata je bilo fakultativno in uporabljeno le pri 10% bolnikov. Zdravljenje je trajalo 12 mesecev.

V študiji US301 so 482 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 182), metotreksat 7,5 mg/teden z zvečanjem na 15 mg/teden (n = 182) ali placebo (n = 118). Vsi so dobivali 1 mg folata dvakrat na dan. Zdravljenje je trajalo 12 mesecev.

Leflunomid v dnevnem odmerku vsaj 10 mg (10 do 25 mg v študiji YU203, 20 mg v študijah MN301 in US301) je znake in simptome revmatoidnega artritisa v vseh 3 s placebom kontroliranih preskušanjih zmanjšal statistično značilno bolj kot placebo. Deleži odziva po ACR (American College of Rheumatology) so bili v študiji YU203 27,7 % na placebo, 31,9 % na leflunomid 5 mg, 50,5% na leflunomid 10 mg in 54,5% na leflunomid 25 mg/dan. V preskušanjih III. faze je bil delež odziva po ACR na leflunomid 20 mg/dan v primerjavi s placebom 54,6% proti 28,6% (študija MN301) in 49,4% proti 26,3% (študija US301). Po 12 mesecih aktivnega zdravljenja so bili deleži odzivov po ACR pri bolnikih na leflunomidu 52,3% (študiji MN301/303), 50,5% (študija MN302) in 49,4% (študija US301) v primerjavi s 53,8% (študiji MN301/303) pri bolnikih na sulfasalazinu ter 64,8% (študija MN302) oz. 43,9% (študija US301) pri bolnikih na metotreksatu. V študiji MN302 je bil leflunomid statistično značilno manj učinkovit kot metotreksat. V študiji US301 pa se parametri primarne učinkovitosti med leflunomidom in metotreksatom niso značilno razlikovali. Med leflunomidom in sulfasalazinom niso ugotovili razlike (študija MN301). Učinek zdravljenja z leflunomidom je bil očiten po 1 mesecu, ustalil se je v obdobju od 3 do 6 mesecev in je trajal ves čas zdravljenja.

V randomizirani, dvojno slepi študiji na dveh paralelnih enakovrednih skupinah so primerjali relativno učinkovitost dveh različnih dnevnih vzdrževalnih odmerkov leflunomida, 10 mg in 20 mg. Na podlagi rezultatov lahko zaključimo, da je učinkovitost večja pri vzdrževalnem odmerku 20 mg, po drugi strani pa varnostni izid govori v prid vzdrževalnemu odmerku 10 mg.

Pediatrična populacija

Leflunomid so raziskali v enem multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem preskušanju z aktivno kontrolo pri 94 bolnikih (47 na krak), ki so imeli juvenilni revmatoidni artritis s poliartrikularnim potekom. Bolniki so bili stari od 3 do 17 let, imeli so aktiven JRA s poliartrikularnim potekom, ne glede na način pojava, in še niso dobivali metotreksata ali leflunomida. V tem preskušanju sta polnilni in vzdrževalni odmerek leflunomida temeljila na treh kategorijah telesne mase: < 20 kg, od 20 do 40 kg in > 40 kg. Po 16 tednih zdravljenja je bila razlika v deležu odziva statistično značilna v prid metotreksata po opredeljeni izboljšanja (DOI - Definition of Improvement) za JRA $\geq 30\%$ ($p = 0,02$). Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje, se je ta odziv ohranjal 48 tednov (glejte poglavje 4.2).

Vzorec neželenih učinkov leflunomida in metotreksata je podoben, vendar je bila izpostavljenost lažjih bolnikov zaradi uporabljenega odmerka relativno nizka (glejte poglavje 5.2). Ti podatki ne dopuščajo priporočil o učinkovitem in varnem odmerku.

Postmarketinške študije

Randomizirana študija je ocenila delež odzivnosti pri bolnikih ($n = 121$), ki še niso bili zdravljeni z imunomodilirajočimi protirevmatičnimi zdravili, so imeli zgoden RA in so med uvodnim tridnevnim dvojno slepim obdobjem prejeli bodisi 20 mg bodisi 100 mg leflunomida v dveh vzporednih skupinah. Uvodnemu obdobju je sledilo odprto trimesečno vzdrževalno obdobje, med katerim sta obe skupini prejeli 20 mg leflunomida dnevno. V raziskovani populaciji z uporabo sheme z začetnim odmerkom v celoti niso ugotovili dodatne koristi. Podatki o varnosti, zbrani v obeh terapevtskih skupinah, so bili v skladu z znanimi varnostnimi značilnostmi leflunomida. Vendar pa je bila incidenca gastrointestinalnih neželenih učinkov in zvišanih jetrnih encimov nekoliko večja pri bolnikih, ki so prejeli začetni odmerek 100 mg leflunomida.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Leflunomid se že med presnovo prvega prehoda v črevesni steni in jetrih hitro pretvori (z odprtjem obroča) v aktivni presnovek A771726. V študiji z radioaktivno označenim ^{14}C -leflunomidom pri 3 zdravih prostovoljcih v plazmi, urinu ali blatu niso našli nespremenjenega leflunomida. V drugih študijah so koncentracije nespremenjenega leflunomida v plazmi zaznali le redko, v plazemskih koncentracijah reda velikosti ng/ml. Edini radioaktivno označeni presnovek, ki so ga zaznali v plazmi, je bil A771726. Ta je odgovoren za praktično vso aktivnost zdravila Leflunomid Teva *in vivo*.

Absorpcija

Podatki o ekskreciji iz študije 14C so pokazali, da se absorbira vsaj 82 do 95% odmerka. Čas do najvišje plazemske koncentracije A771726 je zelo različen; najvišja koncentracija v plazmi se lahko pojavi med 1 in 24 urami po enkratnem odmerku. Leflunomid se lahko jemlje s hrano, ker je obseg absorpcije na poln in prazen želodec primerljiv. Zaradi zelo dolgega razpolovnega časa A771726 (približno 2 tedna) so v kliničnih študijah 3 dni uporabljali udarni odmerek 100 mg, da so pospešili hitro doseganje koncentracij A771726 v stanju dinamičnega ravnotežja. Ocenjujejo, da bi zdravilo brez udarnega odmerka doseglo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnotežja v plazmi šele po skoraj dvomesečnem jemanju. V študijah z več odmerki pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so bili farmakokinetični parametri A771726 v območju odmerkov od 5 do 25 mg linearni. V teh študijah je bil klinični učinek tesno povezan s plazemsko koncentracijo A771726 in z dnevnim odmerkom leflunomida. Pri odmerku 20 mg/dan je bila povprečna plazemska koncentracija A771726 v stanju dinamičnega ravnotežja približno 35 µg/ml. V stanju dinamičnega ravnotežja se plazemske koncentracije v primerjavi z enim samim odmerkom akumulirajo okrog 33- do 35-krat.

Porazdelitev

A771726 je v človeški plazmi izrazito vezan na beljakovine (albumin). Nevezana frakcija A771726 je približno 0,62%. Vezava A771726 je v območju terapevtskih koncentracij linearna. V plazmi bolnikov z revmatoidnim artritisom ali kronično ledvično insuficienco je vezava A771726 rahlo zmanjšana in bolj variabilna. Izrazita vezava A771726 na beljakovine lahko povzroči izpodrinjenje drugih v veliki meri vezanih zdravil. Vendar študije interakcij plazemske beljakovinske vezave z varfarinom *in vitro* v klinično relevantnih koncentracijah niso pokazale nobenih interakcij. Podobne študije so pokazale, da ibuprofen in diklofenak ne izpodrineta A771726, v prisotnosti tolbutamida pa se nevezana frakcija A771726 zveča za 2- do 3-krat. A771726 je izpodrinil ibuprofen, diklofenak in tolbutamid, vendar se je nevezana frakcija teh zdravil zvečala samo za 10 do 50%. Ni znakov, da bi bili ti učinki klinično pomembni. Skladno z izrazito vezavo na beljakovine ima A771726 majhen navidezni volumen porazdelitve (približno 11 litrov). Prioritetnega privzema v eritrocite ni.

Biotransformacija

Leflunomid se presnovi v en glavni (A771726) in več stranskih presnovkov, med katerimi je tudi TFMA (4-trifluorometilanilin). Presnovne biotransformacije leflunomida v A771726 in nadaljnje presnove A771726 ne uravnava en sam encim in dokazano je, da se pojavi v mikrosomski in citosolski celični frakciji. Študije interakcij s cimetidinom (nespecifičnim zaviralcem citokroma P450) in rifampicinom (nespecifičnim induktorjem citokroma P450) kažejo, da so encimi CYP *in vivo* v presnovo leflunomida vpleteni le v majhni meri.

Izločanje

Izločanje A771726 je počasno, z navideznim očistkom približno 31 ml/uro. Razpolovni čas izločanja pri bolnikih je približno 2 tedna. Po aplikaciji radioaktivno označenega odmerka leflunomida se je ta v enaki meri izločal v blatu (verjetno z biliarnim izločanjem) in urinu. A771726 je bil v urinu in blatu prisoten še 36 dni po enkratnem odmerku. Glavni presnovki v urinu so bili glukuronidni derivati leflunomida (predvsem v vzorcih od 0 do 24 ur) in derivat oksanilne kisline A771726. Glavna sestavina blata je A771726.

Uporaba peroralne suspenzije aktivnega oglja v prahu ali holestiramina pri ljudeh vodi do hitrega in pomembnega povečanja hitrosti izločanja A771726 in zmanjša njegovo koncentracijo v plazmi (glejte poglavje 4.9). To je domnevno posledica mehanizma gastrointestinalne dialize, prekinitev enterohepatične recirkulacije ali obojega.

Okvara ledvic

Leflunomid so aplicirali v enkratnem peroralnem 100-mg odmerku 3 hemodializnim bolnikom in 3 bolnikom na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD). Farmakokinetika A771726 je bila pri osebah na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi podobna kot pri zdravih postopljivcih. Hitrejša eliminacija A771726 je bila opažena pri osebah na hemodializi, kar pa ni bila posledica izločanja zdravila v dializat.

Okvara jeter

O zdravljenju bolnikov z okvaro jeter ni podatkov. Aktivni presnovek A771726 je izrazito vezan na beljakovine in se odstranjuje z jetrno presnovo in biliarno sekrecijo. Jetrna disfunkcija lahko vpliva na ta dogajanja.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko A771726 po peroralni uporabi leflunomida so raziskali pri 73 pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 17 let, ki so imeli juvenilni revmatoidni artritis (JRA) s poliartikularnim potekom. Rezultati populacijske farmakokinetične analize teh preskušanj so pokazali, da je pri pediatričnih bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg sistemska izpostavljenost A771726 (merjena s C_{ss}) manjša kot pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Farmakokinetični podatki pri starejših (> 65 let) so omejeni, vendar skladni s farmakokinetiko pri mlajših odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Peroralno in intraperitonealno aplicirani leflunomid so proučili v študijah akutne toksičnosti pri miših in podganah. Ponavljajoče se peroralne aplikacije leflunomida mišim do 3 mesecev, podganam in psom do 6 mesecev in opicam do 1 meseca so pokazale, da so glavni tarčni organi toksičnosti kostni mozeg, kri, prebavila, koža, vranica, timus in bezgavke. Glavni učinki so bili anemija, levkopenija, zmanjšanje števila trombocitov in panmielopatija; učinki odražajo temeljni način delovanja spojine (zaviranje sinteze DNA). Pri podganah in psih so našli Heinzova telesca, Howell-Jollyjeva telesca ali oboja. Druge učinke, ugotovljene na srcu, jetrih, roženici in dihalih, je mogoče razložiti kot okužbe zaradi imunosupresije. Toksičnost pri živalih je bila ugotovljena v odmerkih, ekvivalentnih terapevtskim odmerkom pri ljudeh.

Leflunomid ni bil mutagen. Toda eden od stranskih presnovkov, TFMA (4-trifluorometilanilin) je *in vitro* povzročil klastogenost in točkaste mutacije; za oceno možnosti za pojav tega učinka *in vivo* pa ni na voljo dovolj informacij.

V študiji kancerogenosti pri podganah leflunomid ni pokazal kancerogenega potenciala. V študiji kancerogenosti pri miših se je v skupini, ki je dobivala največji odmerek, pri samcih zvečala pogostnost malignih limfomov; to je domnevno posledica imunosupresivnega delovanja leflunomida. Pri mišjih samicah je bilo ugotovljeno od odmerka odvisno zvečanje pogostnosti bronhioloalveolarnih adenomov in karcinomov pljuč. Pomen teh izsledkov pri miših za klinično uporabo leflunomida ni gotov.

Leflunomid v živalskih modelih ni deloval antigeno.

Leflunomid je bil pri podganah in kuncih embriotoksičen in teratogen v odmerkih, ki so bili v terapevtskem območju za ljudi, in je imel v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov neželene učinke na moške reproduktivne organe. Plodnost se ni zmanjšala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

Laktoza monohidrat
Povidon
Krospovidon, vrsta A
Predgelirani koruzni škrob
Smukec
Brezvodni koloidni silicijev dioksid
Brezvodna laktoza
Magnezijev stearat

Filmska obloga:

Titanov dioksid (E171)
Polidekstroza (E1200)
Hipromeloza (E464)
Trietilcitrat (E1505)
Makrogol 8000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

HDPE vsebniki: 2 leti.
Pretisni omoti: 2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

HDPE vsebniki: Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Pretisni omoti: Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

HDPE vsebnik za tablete s polipropilensko zaporko na navoj: Pakiranja po 30 in 100 filmsko obloženih tablet.

OPA/Alu/PVC – aluminijski pretisni omoti: Pakiranja po 28, 30 in 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja: 10. 3. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske Agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Leflunomid Teva 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg leflunomida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 194,5 mg laktoze monohidrata in 6,25 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Temno rjavkasta, trikotna filmsko obložena tableta, z vgravirano oznako »20« na eni strani in »L« na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Leflunomid je indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom kot imunomodilirajoče antirevmatično zdravilo ("*disease-modifying antirheumatic drug*" (DMARD)).

Nedavno ali sočasno zdravljenje s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) lahko poveča tveganje za resne neželene učinke; zato je treba pri uvedbi leflunomida skrbno pretehtati korist in tveganje tega zdravljenja.

Tveganje za resne neželene učinke lahko poleg tega poveča tudi prehod z leflunomida na drugo imunomodilirajoče antirevmatično zdravilo brez postopka izpiranja (glejte poglavje 4.4), in to celo dalj časa po prehodu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje lahko prične in nadzira le specialist, ki ima izkušnje pri zdravljenju revmatoidnega artritisa.

Alanin-aminotransferazo (ALT) (oz. serumsko glutamat-piruvat-transferazo SGPT) in celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko in številom trombocitov, je treba preveriti sočasno in z enako pogostnostjo:

- pred uvedbo leflunomida
- (vsaka dva tedna) v prvih 6 mesecih zdravljenja in
- potem vsakih 8 tednov (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

- Pri revmatoidnem artritisu: zdravljenje z leflunomidom se ponavadi začne z začetnim odmerkom 100 mg enkrat na dan 3 dni. Izpustitev začetnega odmerka lahko zmanjša tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 5.1). Priporočen vzdrževalni odmerek je 10 do 20 mg leflunomida enkrat na dan, odvisno od resnosti (aktivnosti) obolenja.

Terapevtski učinek se ponavlja po 4 do 6 tednih in se lahko dodatno povečuje še do 4 do 6 mesecev.

Pri bolnikih z blago ledvično insuficienco odmerka ni treba prilagajati.

Prav tako odmerka ni treba prilagajati pri bolnikih, starejših od 65 let.

Pediatrična populacija

Zdravila Leflunomid Teva ni priporočljivo uporabljati za bolnike do 18. leta starosti, ker učinkovitost in varnost pri juvenilnem revmatoidnem artritisu (JRA) nista ugotovljeni (glejte poglavje 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Tablete Leflunomid Teva je treba pogoltniti cele, z zadostno količino tekočine. Zaužitje leflunomida s hrano ne vpliva na obseg njegove absorpcije.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino (posebno s predhodnim Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo, multiformnim eritemom) ali katerokoli pomožno snov.
- Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter.
- Bolniki s hudo imunsko pomanjkljivostjo, npr. AIDS.
- Bolniki z občutno okvarjenim delovanjem kostnega mozga ali izrazito anemijo, levkopenijo, nevtropenijo ali trombocitopenijo, katerih vzrok ni revmatoidni artritis.
- Bolniki z resnimi okužbami (glejte poglavje 4.4)
- Bolniki z zmerno do hudo ledvično insuficienco, ker v tej skupini ni dovolj kliničnih izkušenj.
- Bolniki s hudo hipoproteinemijo, npr. pri nefrotskem sindromu.
- Nosečnice in ženske v rodni dobi, ki med zdravljenjem z leflunomidom ne uporabljajo zanesljive kontracepcije; to velja tudi še po zdravljenju, vse dokler je plazemska koncentracija aktivnega presnovka nad 0,02 mg/l (glejte tudi poglavje 4.6). Pred začetkom zdravljenja z leflunomidom je treba izključiti nosečnost.
- Doječe ženske (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasna uporaba hepatotoksičnih ali hematotoksičnih imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (npr. metotreksata) ni priporočljiva.

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, ima dolg razpolovni čas, ponavlja od 1 do 4 tedne. Resni neželeni učinki (npr. hepatotoksični in hematotoksični učinki ali alergijske reakcije, glejte spodaj) se lahko pojavijo tudi po prekinitvi zdravljenja z leflunomidom. Če se pojavijo takšni toksični učinki oz. če je zaradi kateregakoli drugega razloga potrebno A771726 nemudoma očistiti iz telesa, je potrebno slediti postopku izpiranja. Postopek se lahko ponavlja, v kolikor je to klinično potrebno. Za postopke izpiranja in druge priporočene ukrepe v primeru načrtovane ali nenačrtovane nosečnosti glejte poglavje 4.6.

Jetrne reakcije

Med zdravljenjem z leflunomidom so opisani redki primeri hude okvare jeter, tudi s smrtnim izidom. Večina primerov se je pojavila v prvih 6 mesecih zdravljenja. Pogosto so ti bolniki sočasno dobivali druga hepatotoksična zdravila. Strogo upoštevanje priporočil za nadziranje je ključnega pomena. ALT (SGPT) je treba preveriti pred uvedbo leflunomida in z enako pogostnostjo kot celotno krvno sliko (vsaka dva tedna) v prvih 6 mesecih zdravljenja, potem pa vsakih 8 tednov.

V primeru zvišanja ALT (SGPT) med 2- in 3-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka z 20 mg na 10 mg in vsak teden opravljati kontrole. Če zvišanje ALT (SGPT) na več kot 2-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti traja ali če presega 3-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti, je uporabo leflunomida treba prekiniti in začeti postopke izpiranja. Nadziranje jetrnih encimov je priporočljivo nadaljevati tudi po prekinitvi zdravljenja z leflunomidom, vse dokler se njihove vrednosti ne normalizirajo.

Zaradi možnosti aditivnih hepatotoksičnih učinkov naj bolniki med zdravljenjem z leflunomidom ne pijejo alkohola.

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, je v veliki meri vezan na beljakovine in se odstranjuje z jetrno presnovo in biliarno sekrecijo, zato je mogoče pri bolnikih s hipoproteinemijo pričakovati zvišano koncentracijo A771726 v plazmi. Zdravilo Leflunomid Teva je kontraindicirano pri bolnikih s hudo hipoproteinemijo ali okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3).

Hematološke reakcije

Pred začetkom zdravljenja z leflunomidom je treba hkrati z ALT določiti celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko in številom trombocitov; prvih 6 mesecev zdravljenja jo je treba ponavljati vsaka 2 tedna, potem pa vsakih 8 tednov.

Tveganje za pojav hematoloških motenj je večje pri bolnikih z obstoječo anemijo, levkopenijo in/ali trombocitopenijo, pri bolnikih z okvarjenim delovanjem kostnega mozga in tistih s tveganjem za supresijo kostnega mozga. Če se pojavijo ti učinki, pride za znižanje koncentracije A771726 v plazmi v poštev postopek izpiranja (glejte spodaj).

V primeru hudih hematoloških reakcij, vključno s pancitopenijo, je treba prekiniti uporabo zdravila Leflunomid Teva in morebitnih drugih mielosupresivnih zdravil ter začeti postopek izpiranja leflunomida.

Kombinacije z drugimi zdravili

Uporaba leflunomida z antimalariki, ki se uporabljajo pri revmatičnih boleznih (npr. s klorokinom ali hidrosiklorokinom), intramuskularnim ali peroralnim zlatom, D-penicilaminom, azatioprinom in drugimi imunosupresivnimi zdravili, vključno z zaviralci tumorje nekrotirajočih faktorjem alfa, doslej v randomiziranih preskušanjih ni bila raziskana (z izjemo metotreksata, glejte poglavje 4.5). Nevarnosti, povezane s kombiniranim, zlasti dolgoročnim zdravljenjem, niso znane. Ker lahko takšno zdravljenje povzroči aditivne ali celo sinergistične (npr. hepato- ali hemato-) toksične učinke, kombiniranje z drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) ni priporočljivo.

Previdnost je potrebna, če se leflunomid uporablja skupaj z drugimi zdravili (razen nesteroidni antirevmatiki), ki se presnavljajo s CYP2C9, npr. s fenitoinom, varfarinom, fenprokumonom ali tolbutamidom.

Prehod na druga zdravila

Ker leflunomid ostane dolgo v telesu, lahko prehod na drugo imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo (npr. metotreksat) brez postopka izpiranja (glejte spodaj) celo dolgo časa po prehodu povzroči dodatna tveganja (tj. kinetične interakcije, organotoksične učinke).

Podobno lahko nedavno zdravljenje s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) zveča tveganje za pojav neželenih učinkov; zato je treba uvedbo zdravljenja z leflunomidom skrbno pretehtati upoštevaje koristi in tveganja; v začetnem obdobju po zamenjavi je priporočljivo natančnejše nadziranje.

Kožne reakcije

V primeru ulcerativnega stomatitisa je treba zdravljenje z leflunomidom prekiniti. Zelo redko sta pri bolnikih, zdravljenih z leflunomidom, opisana Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza. Čim se na koži in/ali sluznici pojavijo reakcije, ki zbuja sum na takšne hude reakcije, je treba prekiniti uporabo zdravila Leflunomid Teva in drugih zdravil, ki bi jih lahko povzročila, in takoj začeti postopek izpiranja. V teh primerih je nujno popolno izpiranje. Ponovna uporaba leflunomida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Po jemanju leflunomida so poročali o posturalni psoriazi in njenem poslabšanju. Glede na bolnikovo bolezen in njeno anamnezo je treba premisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom.

Infekcijske in parazitske bolezni

Znano je, da lahko zdravila z imunosupresivnim delovanjem, kakršno je leflunomid, zvečajo dovzetnost bolnikov za okužbe, vključno z oportunističnimi. Okužbe so lahko hujše narave, zato utegne biti potrebno zgodnje in odločno zdravljenje. Če se pojavijo hude, neobvladane okužbe, utegneta biti potrebna prekinitev zdravljenja z leflunomidom in postopek izpiranja, kot je opisano spodaj.

Poročali so o redkih primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) pri bolnikih, ki so prejeli leflunomid poleg ostalih zdravil z imunosupresivnim delovanjem.

Potrebno je upoštevati tveganje za pojav tuberkuloze. Pri bolnikih z drugimi dejavniki tveganja za tuberkulozo, je potrebno upoštevati tuberkulinski kožni test.

Reakcije dihal

Med zdravljenjem z leflunomidom je bila opisana intersticijska bolezen pljuč (glejte poglavje 4.8). Tveganje za njen pojav je povečano pri bolnikih z anamnezo intersticijske bolezni pljuč. Intersticijska bolezen pljuč je potencialno usodna bolezen, ki se med zdravljenjem lahko pojavi akutno. Pljučni simptomi, npr. kašelj in dispneja, so lahko razlog za prekinitev terapije in nadaljnjo preiskavo, če je to potrebno.

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Leflunomid Teva, so poročali o primerih periferne nevropatije. Pri večini bolnikov se je po prenehanju jemanja zdravila Leflunomid Teva stanje izboljšalo. V končnem izidu je bila opazna velika variabilnost, t.j. pri nekaterih bolnikih je nevropatija izginila, drugi pa so imeli stalne simptome. Starost nad 60 let, sočasna uporaba nevrotoksičnih zdravil in sladkorna bolezen lahko povečajo tveganje za periferno nevropatijo. Če bolnik med jemanjem zdravila Leflunomid Teva razvije periferno nevropatijo, je potrebno razmisliti o ukinitvi terapije z zdravilom Leflunomid Teva in o izvajanju postopka za eliminacijo zdravila. (glejte poglavje 4.4)

Krvni tlak

Krvni tlak je treba preveriti pred začetkom zdravljenja z leflunomidom in redno med zdravljenjem.

Zaploditev otroka (priporočila za moške)

Moški bolniki se morajo zavedati možnih toksičnih učinkov za plod, ki jih lahko posreduje moški (glejte tudi poglavje 4.4). Zato je tudi med njihovim zdravljenjem z leflunomidom potrebna zanesljiva kontracepcija.

Specifičnih podatkov o toksičnih učinkih za plod, ki jih lahko posreduje moški, ni. Študije na živalih za oceno tega specifičnega tveganja ni bilo. Da bi čim bolj zmanjšali morebitno tveganje, morajo moški, ki želijo zaploditi otroka, nehati uporabljati leflunomid in 11 dni jemati po 8 g holestiramina 3-krat na dan ali 11 dni jemati po 50 g aktivnega oglja v prahu 4-krat na dan.

V obeh primerih se nato prvič izmeri plazemska koncentracija A771726. Potem je treba koncentracijo A771726 v plazmi znova izmeriti po intervalu vsaj 14 dni. Če je ta koncentracija v obeh primerih manjša od 0,02 mg/l in po vsaj 3-mesečnem čakalnem obdobju, je tveganje toksičnosti za plod zelo majhno.

Postopek izpiranja

Trikrat na dan se daje po 8 g holestiramina. Druga možnost je uporaba 50 g aktivnega oglja v prahu, 4-krat na dan. Popolno izpiranje ponavadi traja 11 dni. Trajanje izpiranja se lahko prilagodi glede na klinične ali laboratorijske parametre.

Laktoza

Zdravilo Leflunomid Teva vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Če se leflunomid uporabi sočasno s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi zdravili ali če zdravljenju z leflunomidom sledi zdravljenje s takšnimi zdravili brez obdobja izpiranja, se lahko neželeni učinki stopnjujejo (glejte tudi smernice glede kombiniranja z drugimi zdravili, poglavje 4.4). V začetnem obdobju po zamenjavi je zato priporočljivo natančneje spremljanje jetrnih encimov in hematoloških parametrov.

V majhni ($n = 30$) študiji sočasne uporabe leflunomida (10 do 20 mg na dan) in metotreksata (10 do 25 mg na teden) se je pri 5 od 30 bolnikov pojavilo 2- do 3-kratno zvišanje jetrnih encimov. V vseh primerih je zvišanje izginilo, pri 2 bolnikih ob nadaljevanju uporabe obeh zdravil in pri 3 po opustitvi leflunomida. Pri drugih 5 bolnikih se je pojavilo več kot 3-kratno zvišanje. Tudi pri teh je izginilo, pri 2 ob nadaljevanju uporabe obeh zdravil in pri 3 po opustitvi leflunomida.

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni bilo ugotovljenih farmakokinetičnih interakcij med leflunomidom (10 do 20 mg na dan) in metotreksatom (10 do 25 mg na teden).

Bolniki, ki dobivajo leflunomid, naj ne jemljejo holestiramina ali aktivnega oglja v prahu, ker hitro in pomembno znižata plazemsko koncentracijo A771726 (aktivnega presnovka leflunomida; glejte tudi poglavje 5). Domnevni mehanizem tega učinka je prekinitev enterohepatične recirkulacije in/ali gastrointestinalna dializa A771726.

Če bolnik že dobiva nesteroidne antirevmatike (NSAR), kortikosteroide ali oboje, jih lahko po začetku jemanja leflunomida uporablja še naprej.

Encimi, vključeni v presnovo leflunomida in njegovih presnovkov, niso natančno znani. Študija interakcij s cimetidinom (nespecifičnim zaviralcem citokroma P450) *in vivo* ni pokazala pomembnega medsebojnega delovanja. Po sočasni aplikaciji enega samega odmerka leflunomida osebam, ki so prejemale ponavljajoče se odmerke rifampicina (nespecifičnega induktorja citokroma P450), so se najvišje koncentracije A771726 zvišale za približno 40%, AUC pa se ni pomembno spremenila. Mehanizem tega učinka ni jasn.

Študije *in vitro* kažejo, da A771726 zavira aktivnost citokroma P4502C9 (CYP2C9). V kliničnih preskušanjih med sočasno uporabo leflunomida in nesteroidnih antirevmatikov, ki se presnavljajo s CYP2C9, ni bilo težav z varnostjo. Previdnost je potrebna, če se leflunomid uporablja skupaj z drugimi zdravili (razen nesteroidni antirevmatiki), ki se presnavljajo s CYP2C9, npr. s fenitoinom, varfarinom, fenprokumonom ali tolbutamidom.

V študiji, v kateri so zdravim prostovoljkam dajali leflunomid sočasno s trifaznimi kontracepcijskimi tabletami, ki so vsebovale 30 µg etinilestradiola, se kontracepcijsko delovanje tablet ni zmanjšalo, farmakokinetika A771726 pa je bila v predvidenem območju.

Cepjenja

O učinkovitosti in varnosti cepljenj med zdravljenjem z leflunomidom ni kliničnih podatkov. Vendar cepljenje z živim oslabljenim cepivom ni priporočljivo. Pri odločanju za uporabo živega oslabljenega cepiva po koncu zdravljenja z zdravilom Leflunomid Teva je treba upoštevati dolg razpolovni čas leflunomida.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, domnevno povzroča resne okvare ploda, če ga jemljejo nosečnice.

Zdravilo Leflunomid Teva je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do dve leti po prenehanju zdravljenja (glejte tudi "čakalno obdobje" spodaj), ali do 11 dni po prenehanju zdravljenja (glejte skrajšani "postopek izpiranja" spodaj).

Če se pojavi zamuda menstruacije ali obstaja kakšen drug razlog za sum, da je bolnica zanosila, mora o tem takoj obvestiti zdravnika in se z njim dogovoriti za nosečnostni test; če je nosečnostni test pozitiven, se morata zdravnik in bolnica pogovoriti o tveganjih v nosečnosti. Hitro zmanjšanje krvne koncentracije aktivnega presnovka s postopkom za eliminacijo zdravila (opisanim spodaj) takoj ob zamudi menstruacije morda lahko zmanjša tveganje leflunomida za plod.

V mali prospektivni študiji, ki je vključevala ženske (n=64), ki so nenačrtovano zanosile in prejemale leflunomid v obdobju, ki ni bil daljši od treh tednov po zanositvi in je vključeval tudi obdobje postopka eliminacije zdravila iz telesa, niso opazili statistično pomembnih razlik ($p=0,13$) v skupnem številu večjih strukturnih defektov (5,4%), v primerjavi z obema primerjanima skupinama (4,2% v skupini, ki je identična glede na bolezen [$n=108$] in 4,2% v skupini zdravih nosečnic [$n=78$]).

Pri ženskah, ki prejemajo leflunomid in želijo zanositi, je treba z enim od naslednjih postopkov zagotoviti, da plod ne bo izpostavljen toksični koncentraciji A771726 (ciljna koncentracija je pod 0,02 mg/l):

Čakalno obdobje

Pričakovati je mogoče, da bo plazemska koncentracija A771726 dolgo časa nad 0,02 mg/l. Znižanje koncentracije pod 0,02 mg/l je mogoče pričakovati približno 2 leti po prenehanju zdravljenja z leflunomidom.

Po 2-letnem čakalnem obdobju se prvič izmeri plazemsko koncentracijo A771726.

Potem je treba plazemsko koncentracijo A771726 znova izmeriti po intervalu vsaj 14 dni. Če je plazemska koncentracija v obeh primerih manjša od 0,02 mg/l, ni pričakovati tveganja za teratogenost. Za dodatne informacije o testiranju vzorca se obrnite na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali njegovega lokalnega predstavnika (glejte poglavje 7).

Postopek izpiranja

Po prenehanju zdravljenja z leflunomidom:

- se v obdobju 11 dni uporabi po 8 g holestiramina 3-krat na dan.
- druga možnost je, da se v obdobju 11 dni uporabi po 50 g aktivnega oglja v prahu 4-krat na dan.

Vendar je tudi po kateremkoli od obeh postopkov izpiranja treba koncentracijo preveriti z 2 ločenima testoma v presledku vsaj 14 dni, z zanositvijo pa počakati še en mesec in pol po prvem znižanju plazemske koncentracije pod 0,02 mg/l.

Ženskam v rodni dobi je treba povedati, da morajo po koncu zdravljenja upoštevati 2-letno čakalno obdobje, preden smejo zanositi. Če približno 2-letno čakalno obdobje, med katerim je treba zagotoviti zanesljivo kontracepcijo, za žensko ni primerno, je priporočljiva profilaktična izvedba izpiranja.

Tako holestiramin kot aktivno oglje v prahu lahko vplivata na absorpcijo estrogenov in progestagenov, tako da peroralni kontraceptivi med postopkom izpiranja s holestiraminom ali aktivnim ogljem v prahu ne zagotavljajo zanesljive kontracepcijske zaščite. Priporočljivo je uporabiti druge načine kontracepcije.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da leflunomid ali njegovi presnovki prehajajo v mleko. Doječe ženske zato ne smejo jemati leflunomida.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

V primeru neželenih učinkov, npr. omotice, je lahko prizadeta bolnikova sposobnost koncentracije in ustreznega reagiranja. V takšnih primerih naj bolnik ne vozi in ne upravlja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih poročajo in so povezani z leflunomidom so: blago zvišanje krvnega tlaka, levkopenija, parestezija, glavobol, omotica, driska, navzea, bruhanje, bolezni ustne sluznice (npr. aftozni stomatitis, razjede v ustih), bolečine v trebuhu, zvečano izpadanje las, ekcem, izpuščaji (vključno makulopapularni izpuščaji), pruritus, suha koža, tendosinovitis, zvišan CPK, anoreksija, izguba telesne mase (ponavadi nepomembno), astenija, blage alergijske reakcije in zvišanje jetrnih parametrov (transaminaze (zlasti ALT), manj pogosto gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina)

Razvrstitev po pričakovani pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

Redki: hude okužbe, vključno s sepsa, ki je lahko usodna.

Tako kot druga zdravila z imunosupresivnim delovanjem lahko tudi leflunomid zveča dovzetnost za okužbe, vključno z oportunističnimi (glejte tudi poglavje 4.4). Zaradi tega se lahko zveča celotna pogostnost okužb (zlasti rinitisa, bronhitisa in pljučnice).

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Uporaba nekaterih imunosupresivnih zdravil poveča nevarnost malignomov, zlasti limfoproliferativnih bolezni.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: levkopenija (levkociti $> 2 \times 10^9/l$)
Občasni: anemija, blaga trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$)
Redki: pancitopenija (verjetno zaradi antiproliferacijskega mehanizma), levkopenija (levkociti $< 2 \times 10^9/l$), eozinofilija
Zelo redki: agranulocitoza

Nedavno, sočasno ali navezujoče se zdravljenje s potencialno mielotoksičnimi zdravili poveča nevarnost za hematološke učinke.

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: blage alergijske reakcije
Zelo redki: hude anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vaskulitis, vključno s kožnim nekrotizirajočim vaskulitisom

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: zvišan CPK
Občasni: hipokaliemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija
Redki: zvišan LDH
Neznani: hipourikemija

Psihiatrične motnje

Občasni: tesnoba

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, omotica, parestezije, periferna nevropatija

Srčne bolezni

Pogosti: blago zvišanje krvnega tlaka
Redki: izrazito zvišanje krvnega tlaka

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redki: intersticijska bolezen pljuč (vključno z intersticijsko pljučnico), ki je lahko usodna.

Bolezni prebavil

Pogosti: driska, navzeja, bruhanje, bolezni ustne sluznice (npr. aftozni stomatitis, razjede v ustih), bolečine v trebuhu
Občasni: motnje okusa
Zelo redki: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: zvišanje jetrnih parametrov (transaminaze [zlasti ALT], manj pogosto gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina)
Redki: hepatitis, zlatenica/holestaza
Zelo redki: huda okvara jeter, npr. odpoved jeter in akutna jetrna nekroza, ki sta lahko usodni

Bolezni kože in podkožja

Pogosti:	zvečano izpadanje las, ekcem, izpuščaji (vključno makulopapularni izpuščaji), pruritus, suha koža
Občasni:	urtikarija Zelo redki: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
Neznana:	kožni eritematozni lupus, postulozna psoriaza ali njeno poslabšanje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti:	tendosinovitis
----------	----------------

Bolezni sečil

Neznana:	ledvična odpoved
----------	------------------

Motnje reprodukcije in dojk

Neznani:	mejno (reverzibilno) znižanje koncentracije semenčic, celotnega števila semenčic in hitre progresivne gibljivosti
----------	---

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti:	anoreksija, izguba telesne mase (ponavadi nepomembno), astenija
----------	---

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Obstajajo poročila o kroničnem prevelikem odmerjanju pri bolnikih, ki so jemali leflunomid v dnevni odmerkih, do petkrat večjih od priporočenega dnevnega odmerka, in poročila o akutnem prevelikem odmerjanju pri odraslih in otrocih. V večini poročil o primerih prevelikega odmerjanja niso poročali o neželenih učinkih. Neželeni učinki, skladni z varnostnim profilom leflunomida, so bili: bolečine v trebuhu, navzeja, driska, zvišani jetrni encimi, anemija, levkopenija, srbenje in izpuščaj.

Ukrepanje

V primeru prevelikega odmerjanja ali toksičnih učinkov je treba za pospešitev izločanja uporabiti holestiramin ali oglje. Holestiramin, uporabljen peroralno v odmerku 8 g trikrat na dan 24 ur je pri treh zdravih prostovoljcih znižal plazemsko koncentracijo A771726 za približno 40% v 24 urah in za 49% do 65% v 48 urah.

Dokazano je, da uporaba aktivnega oglja (prašek, pripravljen v suspenziji) peroralno ali po nazogastrični sondi (50 g na 6 ur v 24 urah) zniža plazemsko koncentracijo aktivnega presnovka A771726 za 37% v 24 urah in za 48% v 48 urah.

Te postopke izpiranja je mogoče ponavljati, če je klinično potrebno.

Študije s hemodializo in kontinuirano ambulantno peritonealno dializo (CAPD) kažejo, da A771726, primarnega presnovka leflunomida, ni mogoče odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti. Oznaka ATC: L04AA13.

Farmakologija pri ljudeh

Leflunomid je imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo z antiproliferacijskimi lastnostmi.

Farmakologija pri živalih

Leflunomid je učinkovit v živalskih modelih artritisa, drugih avtoimunskih bolezni in presaditev, predvsem če je uporabljen med senzibilizacijsko fazo. Učinkuje imunomodulacijsko/imosupresivno, deluje antiproliferacijsko in protivnetno. Zaščitni učinek leflunomida je v živalskih modelih avtoimunskih bolezni najboljši, če je zdravilo uporabljeno v zgodnjem obdobju napredovanja bolezni.

In vivo se leflunomid hitro in skoraj popolnoma presnovi v A771726, ki je aktiven *in vitro* in je domnevno odgovoren za terapevtski učinek.

Mehanizem delovanja

A771726, aktivni presnovek leflunomida, zavira človeški encim dihidroorotat-dehidrogenazo (DHODH) in deluje antiproliferacijsko.

Revmatoidni artritis

Učinkovitost zdravila Leflunomid Teva so pri zdravljenju revmatoidnega artritisa dokazali v 4 kontroliranih preskušanjih (1 v II. fazi in 3 v III. fazi). V preskušanju II. faze, raziskave YU203, so 402 preiskovanca z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na placebo (n = 102), leflunomid 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) ali 25 mg/dan (n = 104). Zdravljenje je trajalo 6 mesecev.

Vsi bolniki, ki so dobivali leflunomid, so v preskušanjih III. faze dobivali začetni odmerek 100 mg 3 dni.

V študiji MN301 so 358 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 133), sulfasalazin 2 g/dan (n = 133) ali placebo (n = 92). Zdravljenje je trajalo 6 mesecev.

Študija MN303 je bila fakultativno 6-mesečno slepo nadaljevanje MN301 brez skupine s placebom in je omogočila 12-mesečno primerjavo leflunomida in sulfasalazina.

V študiji MN302 so 999 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 501) ali metotreksat 7,5 mg/teden z zvečanjem na 15 mg/teden (n = 498). Dodajanje folata je bilo fakultativno in uporabljeno le pri 10% bolnikov. Zdravljenje je trajalo 12 mesecev.

V študiji US301 so 482 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 182), metotreksat 7,5 mg/teden z zvečanjem na 15 mg/teden (n = 182) ali placebo (n = 118). Vsi so dobivali 1 mg folata dvakrat na dan. Zdravljenje je trajalo 12 mesecev.

Leflunomid v dnevnem odmerku vsaj 10 mg (10 do 25 mg v študiji YU203, 20 mg v študijah MN301 in US301) je znake in simptome revmatoidnega artritisa v vseh 3 s placebom kontroliranih preskušanjih zmanjšal statistično značilno bolj kot placebo. Deleži odziva po ACR (American College of Rheumatology) so bili v študiji YU203 27,7% na placebo, 31,% na leflunomid 5 mg, 50,5% na leflunomid 10 mg in 54,5% na leflunomid 25 mg/dan. V preskušanjih III. faze je bil delež odziva po ACR na leflunomid 20 mg/dan v primerjavi s placebom 54,6 % proti 28,6% (študija MN301) in 49,4% proti 26,3% (študija US301). Po 12 mesecih aktivnega zdravljenja so bili deleži odzivov po ACR pri bolnikih na leflunomidu 52, % (študiji MN301/303), 50,5% (študija MN302) in 49,4% (študija US301) v primerjavi s 53,8% (študiji MN301/303) pri bolnikih na sulfasalazinu ter 64,8% (študija

MN302) oz. 43,9% (študija US301) pri bolnikih na metotreksatu. V študiji MN302 je bil leflunomid statistično značilno manj učinkovit kot metotreksat. V študiji US301 pa se parametri primarne učinkovitosti med leflunomidom in metotreksatom niso značilno razlikovali. Med leflunomidom in sulfasalazinom niso ugotovili razlike (študija MN301). Učinek zdravljenja z leflunomidom je bil očiten po 1 mesecu, ustalil se je v obdobju od 3 do 6 mesecev in je trajal ves čas zdravljenja.

V randomizirani, dvojno slepi študiji na dveh paralelnih enakovrednih skupinah so primerjali relativno učinkovitost dveh različnih dnevnih vzdrževalnih odmerkov leflunomida, 10 mg in 20 mg. Na podlagi rezultatov lahko zaključimo, da je učinkovitost večja pri vzdrževalnem odmerku 20 mg, po drugi strani pa varnostni izid govori v prid vzdrževalnemu odmerku 10 mg.

Pediatrična uporaba

Leflunomid so raziskali v enem multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem preskušanju z aktivno kontrolo pri 94 bolnikih (47 na krak), ki so imeli juvenilni revmatoidni artritis s poliartrikularnim potekom. Bolniki so bili stari od 3 do 17 let, imeli so aktiven JRA s poliartrikularnim potekom, ne glede na način pojava, in še niso dobivali metotreksata ali leflunomida. V tem preskušanju sta polnilni in vzdrževalni odmerek leflunomida temeljila na treh kategorijah telesne mase: < 20 kg, od 20 do 40 kg in > 40 kg. Po 16 tednih zdravljenja je bila razlika v deležu odziva statistično značilna v prid metotreksata po opredelitvi izboljšanja (DOI - Definition of Improvement) za JRA $\geq 0\%$ ($p = 0,02$). Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje, se je ta odziv ohranjal 48 tednov (glejte poglavje 4.2). Vzorec neželenih učinkov leflunomida in metotreksata je podoben, vendar je bila izpostavljenost lažjih bolnikov zaradi uporabljenega odmerka relativno nizka (glejte poglavje 5.2). Ti podatki ne dopuščajo priporočil o učinkovitem in varnem odmerku.

Postmarketinške študije

Randomizirana študija je ocenila delež odzivnosti pri bolnikih ($n = 121$), ki še niso bili zdravljeni z imunomodilirajočimi protirevmatičnimi zdravili, so imeli zgođen RA in so med uvodnim tridnevno dvojno slepim obdobjem prejeli bodisi 20 mg bodisi 100 mg leflunomida v dveh vzporednih skupinah. Uvodnemu obdobju je sledilo odprto trimesečno vzdrževalno obdobje, med katerim sta obe skupini prejeli 20 mg leflunomida dnevno. V raziskovani populaciji z uporabo sheme z začetnim odmerkom v celoti niso ugotovili dodatne koristi. Podatki o varnosti, zbrani v obeh terapevtskih skupinah, so bili v skladu z znanimi varnostnimi značilnostmi leflunomida. Vendar pa je bila incidenca gastrointestinalnih neželenih učinkov in zvišanih jetrnih encimov nekoliko večja pri bolnikih, ki so prejeli začetni odmerek 100 mg leflunomida.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Leflunomid se že med presnovo prvega prehoda v črevesni steni in jetrih hitro pretvori (z odprtjem obroča) v aktivni presnovek A771726. V študiji z radioaktivno označenim ^{14}C -leflunomidom pri 3 zdravih prostovoljcih v plazmi, urinu ali blatu niso našli nespremenjenega leflunomida. V drugih študijah so koncentracije nespremenjenega leflunomida v plazmi zaznali le redko, v plazemskih koncentracijah reda velikosti ng/ml. Edini radioaktivno označeni presnovek, ki so ga zaznali v plazmi, je bil A771726. Ta je odgovoren za praktično vso aktivnost leflunomia *in vivo*.

Absorpcija

Podatki o ekskreciji iz študije ^{14}C so pokazali, da se absorbira vsaj 82 do 95% odmerka. Čas do najvišje plazemske koncentracije A771726 je zelo različen; najvišja koncentracija v plazmi se lahko pojavi med 1 in 24 urami po enkratnem odmerku. Leflunomid se lahko jemlje s hrano, ker je obseg absorpcije na poln in prazen želodec primerljiv. Zaradi zelo dolgega razpolovnega časa A771726 (približno 2 tedna) so v kliničnih študijah 3 dni uporabljali udarni odmerek 100 mg, da so pospešili hitro doseganje koncentracij A771726 v stanju dinamičnega ravnotežja. Ocenjujejo, da bi zdravilo brez udarnega odmerka doseglo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnotežja v plazmi šele po skoraj dvomesečnem jemanju. V študijah z več odmerki pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so bili farmakokinetični parametri A771726 v območju odmerkov od 5 do 25 mg linearni. V teh študijah je

bil klinični učinek tesno povezan s plazemsko koncentracijo A771726 in z dnevnim odmerkom leflunomida. Pri odmerku 20 mg/dan je bila povprečna plazemska koncentracija A771726 v stanju dinamičnega ravnotežja približno 35 µg/ml. V stanju dinamičnega ravnotežja se plazemske koncentracije v primerjavi z enim samim odmerkom akumulirajo okrog 33- do 35-krat.

Porazdelitev

A771726 je v človeški plazmi izrazito vezan na beljakovine (albumin). Nevezana frakcija A771726 je približno 0,62%. Vezava A771726 je v območju terapevtskih koncentracij linearna. V plazmi bolnikov z revmatoidnim artritisom ali kronično ledvično insuficienco je vezava A771726 rahlo zmanjšana in bolj variabilna. Izrazita vezava A771726 na beljakovine lahko povzroči izpodrinjenje drugih v veliki meri vezanih zdravil. Vendar študije interakcij plazemske beljakovinske vezave z varfarinom *in vitro* v klinično relevantnih koncentracijah niso pokazale nobenih interakcij. Podobne študije so pokazale, da ibuprofen in diklofenak ne izpodrineta A771726, v prisotnosti tolbutamida pa se nevezana frakcija A771726 zveča za 2- do 3-krat. A771726 je izpodrinil ibuprofen, diklofenak in tolbutamid, vendar se je nevezana frakcija teh zdravil zvečala samo za 10 do 50%. Ni znakov, da bi bili ti učinki klinično pomembni. Skladno z izrazito vezavo na beljakovine ima A771726 majhen navidezni volumen porazdelitve (približno 11 litrov). Prioritetnega privzema v eritrocite ni.

Biotransformacija

Leflunomid se presnovi v en glavni (A771726) in več stranskih presnovkov, med katerimi je tudi TFMA (4-trifluorometilanilin). Presnovne biotransformacije leflunomida v A771726 in nadaljnje presnove A771726 ne uravnava en sam encim in dokazano je, da se pojavi v mikrosomski in citosolski celični frakciji. Študije interakcij s cimetidinom (nespecifičnim zaviralcem citokroma P450) in rifampicinom (nespecifičnim induktorjem citokroma P450) kažejo, da so encimi CYP *in vivo* v presnovo leflunomida vpleteni le v majhni meri.

Izločanje

Izločanje A771726 je počasno, z navideznim očistkom približno 31 ml/uro. Razpolovni čas izločanja pri bolnikih je približno 2 tedna. Po aplikaciji radioaktivno označenega odmerka leflunomida se je ta v enaki meri izločal v blatu (verjetno z biliarnim izločanjem) in urinu. A771726 je bil v urinu in blatu prisoten še 36 dni po enkratnem odmerku. Glavni presnovki v urinu so bili glukuronidni derivati leflunomida (predvsem v vzorcih od 0 do 24 ur) in derivat oksanilne kisline A771726. Glavna sestavina blata je A771726.

Uporaba peroralne suspenzije aktivnega oglja v prahu ali holestiramina pri ljudeh vodi do hitrega in pomembnega povečanja hitrosti izločanja A771726 in zmanjša njegovo koncentracijo v plazmi (glejte poglavje 4.9). To je domnevno posledica mehanizma gastrointestinalne dialize, prekinitve enterohepatične recirkulacije ali obojega.

Okvara ledvic

Leflunomid so aplicirali v enkratnem peroralnem 100 mg odmerku 3 hemodializnim bolnikom in 3 bolnikom na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD). Farmakokinetika A771726 je bila pri osebah na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi podobna kot pri zdravih postovoljcih. Hitrejša eliminacija A771726 je bila opažena pri osebah na hemodializi, kar pa ni bila posledica izločanja zdravila v dializat.

Okvara jeter

O zdravljenju bolnikov z okvaro jeter ni podatkov. Aktivni presnovek A771726 je izrazito vezan na beljakovine in se odstranjuje z jetno presnovo in biliarno sekrecijo. Jetna disfunkcija lahko vpliva na ta dogajanja.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko A771726 po peroralni uporabi leflunomida so raziskali pri 73 pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 17 let, ki so imeli juvenilni revmatoidni artritis (JRA) s poliartikularnim potekom. Rezultati populacijske farmakokinetične analize teh preskušanj so pokazali, da je pri pediatričnih bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg sistemska izpostavljenost A771726 (merjena s C_{ss}) manjša kot pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Farmakokinetični podatki pri starejših (> 65 let) so omejeni, vendar skladni s farmakokinetiko pri mlajših odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Peroralno in intraperitonealno aplicirani leflunomid so proučili v študijah akutne toksičnosti pri miših in podganah. Ponavljajoče se peroralne aplikacije leflunomida mišim do 3 mesecev, podganam in psom do 6 mesecev in opicam do 1 meseca so pokazale, da so glavni tarčni organi toksičnosti kostni mozeg, kri, prebavila, koža, vranica, timus in bezgavke. Glavni učinki so bili anemija, levkopenija, zmanjšanje števila trombocitov in panmielopatija; učinki odražajo temeljni način delovanja spojine (zaviranje sinteze DNA). Pri podganah in psih so našli Heinzova telesca, Howell-Jollyjeva telesca ali oboja. Druge učinke, ugotovljene na srcu, jetrih, roženici in dihalih, je mogoče razložiti kot okužbe zaradi imunosupresije. Toksičnost pri živalih je bila ugotovljena v odmerkih, ekvivalentnih terapevtskim odmerkom pri ljudeh.

Leflunomid ni bil mutagen. Toda eden od stranskih presnovkov, TFMA (4-trifluorometilanilin) je *in vitro* povzročil klastogenost in točkaste mutacije; za oceno možnosti za pojav tega učinka *in vivo* pa ni na voljo dovolj informacij.

V študiji kancerogenosti pri podganah leflunomid ni pokazal kancerogenega potenciala. V študiji kancerogenosti pri miših se je v skupini, ki je dobivala največji odmerek, pri samcih zvečala pogostnost malignih limfomov; to je domnevno posledica imunosupresivnega delovanja leflunomida. Pri mišjih samicah je bilo ugotovljeno od odmerka odvisno zvečanje pogostnosti bronhioloalveolarnih adenomov in karcinomov pljuč. Pomen teh izsledkov pri miših za klinično uporabo leflunomida ni gotov.

Leflunomid v živalskih modelih ni deloval antigeno.

Leflunomid je bil pri podganah in kuncih embriotoksičen in teratogen v odmerkih, ki so bili v terapevtskem območju za ljudi, in je imel v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov neželene učinke na moške reproduktivne organe. Plodnost se ni zmanjšala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

Koruzni škrob
Povidon (E1201)
Krospovidon tip A
Predgelirani koruzni škrob
Smukec
Brezvodni koloidni silicijev dioksid
Brezvodna laktoza
Magnezijev stearat

Filmska obloga:

Titanov dioksid(E171)
Hipromeloza (E464)
Makrogol 400
Rumeni železov oksid (E172)
Polisorbat (E433)
Kinolinsko rumeno barvilo (E104)
Indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

HDPE vsebniki: 2 leti.
omoti: 18 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

HDPE vsebniki: Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Pretisni omoti: Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

HDPE vsebnik za tablete s polipropilensko zaporko na navoj. Pakiranja po 30 in 100 filsko obloženih tablet.

OPA/Alu/PVC – aluminijski pretisni omoti: Pakiranja po 28, 30 in 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/675/006-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALŽANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja: 10. 3. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske Agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDARVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev, odgovorneih za sproščanje serije

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Francija

V natisnjem navodilu za uporabo mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glej Priloga I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotavlja, da bodo kakršnekoli spremembe v varnostnem profilu referenčnega zdravila, ki bi zahtevale spremembe Načrta za obvladovanje tveganja ali Informacij o zdravilu, nemudoma implementirane v zadevne dokumente za zdravilo Leflunomid Teva.

• DRUGI POGOJI

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje preden da zdravilo v promet, in ves čaštrjenja zdravila.

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet bo izvedel farmakovigilancijske aktivnosti, podrobno navedene v načrtu farmakovigilance, sprejetem v RMP predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh morebitnih poznejšimi posodobitvah RMP v soglasju z Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernico CHMP o sistemih upravljanja s tveganji za zdravila za uporabo v humani medicini je treba posodobljeni RMP predložiti hkrati z naslednjim rednim dopolnjenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba posodobljeni RMP vložiti,

- če se pridobijo novi podatki, ki lahko vplivajo na trenutne podatke o varnosti, načrt farmakovigilance ali aktivnosti za zmanjševanje tveganja.
- v 60 dneh po pomembnem novem spoznanju (farmakovigilančnem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja).
- na zahtevo Evropske Agencije za zdravila.

PSUR

Cikel PSUR za zdravilo Leflunomid Teva bo enak tistem za referenčno zdravilo Arava, dokler ne bo določeno drugače.

C. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Imetnik dovoljenja za promet bo poskrbel, da bodo vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati zdravilo Leflunomide Teva dobili izobraževalno gradivo, ki vsebuje:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Navodilo za zdravnika

Navodilo za zdravnika mora vsebovati naslednje informacije:

- Da obstaja tveganje za hudo jetrno poškodbo in zato je pomembno redno spremljanje jetrne funkcije z meritvami vrednosti ALT (SGPT). Informacije v navodilu za zdravnika morajo vsebovati podatke o prilagajanju odmerka, prenehanju zdravljenja in postopkih za izplavljanje.
- O ugotovljenem tveganju za sinergistično hepato ali hemato toksičnost v povezavi s kombinirano terapijo z drugimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili (disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) zdravili (na primer metotreksat).
- Da obstaja tveganje za teratogenost, zato se je potrebno izogniti nosečnosti dokler niso dosežene primerne plazemske vrednosti leflunomida. Zdravnike in bolnike je potrebno obvestiti, da je na razpolago za ta namen posvetovalna služba za posredovanje informacij o laboratorijskem testiranju plazemskih vrednosti leflunomida.
- O tveganju za infekcije, vključno z oportunističnimi infekcijami in kontraindikacijami za uporabo pri imunsko oslabeledih bolnikih.
- O potrebi po svetovanju bolnikom o pomembnih tveganjih povezanih z zdravljenjem z leflunomidom in o primernih varnostnih ukrepih med uporabo zdravila.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA /PRETISNI OMOT****1. IME ZDRAVILA**

Leflunomid Teva 10 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg leflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje laktozo (za dodatne informacije glejte Navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet

30 filmsko obloženih tablet

100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pogoltnite celo tableto.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/675/003 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/675/004 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/675/005 100 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Rp – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Leflunomid Teva 10 mg filmsko obložene tablete

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Leflunomid Teva 10 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA/PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Leflunomid Teva 10 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg leflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje laktozo (za dodatne informacije glejte Navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pogoltnite celo tableto.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Za peroralno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
The Netherlands

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/675/001 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/675/002 100 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Rp – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Leflunomid Teva 10 mg filmsko obložene tablete

PODATKI NA STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Leflunomid Teva 10 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg leflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo (za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK****7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Teva Pharma B.V.

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/675/001 30 filmsko obloženih tablet

EU/1/11/675/001 100 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA /PRETISNI OMOT****1. IME ZDRAVILA**

Leflunomid Teva 20 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg leflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo (za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet

30 filmsko obloženih tablet

100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pogoltnite celo tableto.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/675/008 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/675/009 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/675/010 100 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Rp – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Leflunomid Teva 20 mg filmsko obložene tablete

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Leflunomid Teva 20 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA/PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Leflunomid Teva 20 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg leflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje laktozo (za dodatne informacije glejte Navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pogoltnite celo tableto.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
The Netherlands

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/675/006 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/675/007 100 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Rp – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Leflunomid Teva 20 mg filmsko obložene tablete

PODATKI NA STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Leflunomid Teva 20 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg leflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo (za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK****7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Teva Pharma B.V.

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/675/006 30 filmsko obloženih tablet

EU/1/11/675/007 100 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Leflunomid Teva 10 mg filmsko obložene tablete leflunomid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne informacije!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Leflunomid Teva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Leflunomid Teva
3. Kako jemati zdravilo Leflunomid Teva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Leflunomid Teva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Leflunomid Teva in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Leflunomid Teva spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo antirevmatična zdravila. Vsebuje zdravilno učinkovino leflunomid.

Zdravilo Leflunomid Teva se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom.

Revmatoidni artritis je oblika artritisa z ohromelostjo. Simptomi revmatoidnega artritisa vključujejo vnetje sklepov, zatekanje, težko premikanje in bolečine. Dodatni simptomi, ki prizadanejo celotno telo, vključujejo izgubo apetita, povišano telesno temperaturo, izgubo energije in anemijo (pomanjkanje rdečih krvnih celic).

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO LEFLUNOMID TEVA

Ne jemljite zdravila Leflunomid Teva

- če ste kdaj doživeli **alergijsko** reakcijo na leflunomid (zlasti resno kožno reakcijo, ki jo pogosto spremljajo zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih, rdeči madeži na koži ali mehurji, kot je Stevens-Johnsonov sindrom) ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate kakršnekoli **težave z jetri**.
- če trpite za resnim stanjem, ki vpliva na vaš **imunski sistem** (npr. AIDS).
- če imate kakršnekoli težave z vašim **kostnim mozgom** ali imate v krvi zmanjšano število rdečih ali belih krvnih celic ali zmanjšano število krvnih ploščic, zaradi drugih razlogov kot sta revmatoidni ali psoriatični artritis.
- če imate **resno okužbo**.
- če imate zmerne do hude **težave z ledvicami**.
- če imate zelo znižano število **beljakovin v krvi** (hipoproteinemija).
- če ste **noseči**, mislite, da bi lahko bili noseči, ali **dojite**.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Leflunomid Teva se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro:

- če že imate **zmanjšano število rdečih ali belih krvnih celic** (anemija ali levkopenija), **zmanjšano število krvnih ploščic**, kar bi lahko povečalo krvavitve ali pojav modric (trombocitopenija), **zmanjšano funkcijo kostnega mozga** ali če obstaja tveganje za nepravilno delovanje vašega kostnega mozga, vam bo zdravnik morda predlagal, da vzamete zdravila, ki bodo pospešila izločanje zdravila Leflunomid Teva iz vašega telesa.
- če se pri vas pojavijo **gobaste dlesni, razjede in izguba zob** (infekcijska ustna bolezen, znana kot ulcerativni stomatitis), obvestite svojega zdravnika, ki vam bo morda svetoval prenehanje jemanja zdravila Leflunomid Teva.
- če **ste prej jemali druga zdravila** za zdravljenje revmatoidnega artritisa ali če ste pred kratkim jemali zdravila, ki lahko škodujejo vašim jetrom ali krvi, vam bo zdravnik morda predlagal, da vzamete zdravila, ki bodo pospešila izločanje zdravila Leflunomid Teva iz vašega telesa ali vas bo natančno spremljal ob začetku jemanja zdravila Leflunomid Teva.
- če ste kdaj imeli **tuberkulozo ali intersticijsko bolezen pljuč** (pljučna bolezen),
- če ste **moški** in želite zaploditi otroka. Obstaja možnost, da se zdravilo Leflunomid Teva izloča v semensko tekočino, zato mora bolnik med zdravljenjem z zdravilom Leflunomid Teva uporabljati zanesljivo kontracepcijo. Moški ki želijo zaploditi otroka, se morajo posvetovati z zdravnikom, ki jim bo morda svetoval, da nehajo jemati zdravilo Leflunomid Teva in vzamejo določena zdravila za hitro in uspešno izločanje zdravila Leflunomid Teva iz telesa. Za potrditev, da se je zdravilo Leflunomid Teva uspešno izločilo iz telesa, vam bodo nato naredili preiskave krvi. Potem boste morali počakati vsaj še 3 mesece pred zaploditvijo.

Občasno lahko zdravilo Leflunomid Teva povzroči nekatere krvne, jetrne, pljučne težave ali težave z živci v rokah in nogah. Prav tako lahko povzroči nekatere resne alergijske reakcije ali poveča možnost nastanka hudega vnetja. Za več informacij o tem, prosimo preberite poglavje 4 (Možni neželeni učinki).

Vaš zdravnik vam bo pred in med zdravljenjem z zdravilom Leflunomid Teva v rednih presledkih opravljal **preiskave krvi**, da bo kontroliral vaše krvne celice in jetra. Prav tako vam bo vaš zdravnik redno meril krvni tlak, saj ga zdravilo Leflunomid Teva lahko zviša.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Leflunomid Teva ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, ki so mlajši od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Leflunomid Teva

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli zdravilo.

To je še posebej pomembno, če jemljete:

- **katerakoli druga zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje revmatoidnega artritisa**, kot so metotreksat in azatioprin (imunosupresiva), klorokin in hidroksiklorokin (antimalarika), zlato (če ste ga pogoltnili ali dobili z injekcijo) in D-penicilamin. Sočasno jemanje kateregakoli od navedenih zdravil z zdravilom Leflunomid Teva ni priporočljivo, ker se lahko pri vas pojavi več neželenih učinkov.
- **holestiramin** (uporablja se za zniževanje zvišanega holesterola in za zdravljenje serbečice v povezavi z zlatenico) ali aktivno oglje, saj ti dve zdravili lahko znižata količino zdravila Leflunomid Teva, ki jo telo absorbira,
- druga zdravila, ki se presnavljajo z encimom CYP2C9, na primer **fenitoin** (uporablja se za zdravljenje epilepsije), **varfarin** ali **fenprokumon** (uporabljata se za redčenje krvi) ali **tolbutamid** (uporablja se za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2). Pogovorite se z vašim zdravnikom, da boste ugotovili ali že jemljete zdravila, ki se presnavljajo z encimom CYP2C9.

Če že jemljete nesteroidna **protivnetna** zdravila (NSAID) ali **kortikosteroide ali oboje**, lahko z njimi nadaljujete tudi po začetku uporabe zdravila Leflunomid Teva.

Cepljenje

Če se morate cepiti, se o tem posvetujte z zdravnikom. Določenih cepiv se med uporabo zdravila Leflunomid Teva in določen čas po koncu tega zdravljenja ne sme uporabljati.

Zdravilo Leflunomid Teva skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

Pitje alkohola med jemanjem zdravila Leflunomid Teva lahko poveča možnost poškodbe jeter. Med zdravljenjem z zdravilom Leflunomid Teva zato ni priporočljivo pitje alkohola.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Leflunomid Teva če ste ali mislite, da ste noseči. Če ste noseči ali zanosite med jemanjem zdravila Leflunomid Teva, je povečano tveganje, da se rodi otrok z resnimi prirojenimi okvarami.

Če ste še vedno v rodni dobi **ne smete jemati** zdravila Leflunomid Teva **najmanj 2 leti po koncu zdravljenja, če ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske zaščite.** To obdobje je mogoče skrajšati na nekaj tednov z jemanjem določenih zdravil, ki vam jih bo priporočil zdravnik in ki pospešijo odstranjevanje zdravila Leflunomid Teva iz telesa.

Če med jemanjem zdravila Leflunomid Teva posumite, da ste **morda noseči**, morate o tem **nemudoma** obvestiti svojega zdravnika in opraviti nosečnostni test. Če test potrdi, da ste noseči, se bo zdravnik pogovoril z vami o tveganjih za nosečnost. Zdravnik vam bo morda predlagal zdravljenje z določenimi zdravili, ki hitro in uspešno odstranijo zdravila Leflunomid Teva iz telesa, ker to lahko zmanjša tveganje za otroka.

Povejte svojemu zdravniku, če **nameravate po prenehanju zdravljenja** z zdravilom Leflunomid Teva **zanositi**, saj se morate preden poskušate zanositi prepričati, da v telesu ni več ostankov zdravila Leflunomid Teva. To potrdite s krvno preiskavo. Če se je zdravilo Leflunomid Teva dovolj odstranilo iz telesa, morate počakati vsaj še 6 tednov, preden zanosite.

Za dodatne informacije o laboratorijskem testiranju se obrnite na svojega zdravnika.

Zdravilo Leflunomid Teva prehaja v materino mleko. Zato med zdravljenjem **ne smete dojiti.**

Posvetujte se z zdravnikom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Leflunomid Teva lahko povzroči omotičnost, kar lahko prizadene sposobnost za koncentracijo in pravilno reagiranje. **Če se vam to zgodi, ne vozite oziroma ne upravljajte s stroji.**

Zdravilo Leflunomid Teva vsebuje **laktozo**. Če vam je vaš zdravnik povedal, da ne prenašate določenih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Leflunomid Teva

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Zdravnik, ki je pri vas začel zdravljenje z zdravilom Leflunomid Teva in vas spremlja med zdravljenjem, mora biti izkušen v zdravljenju revmatoidnega artritisa.

Običajni začetni odmerek zdravila Leflunomid Teva je ena 100-mg tableta enkrat na dan prve tri dni. Potem 10 mg ali 20 mg zdravila Leflunomid Teva enkrat na dan, odvisno od resnosti obolenja

Tablete zdravila Leflunomid Teva **pogoltnite celo** in z veliko **vode**. Tablete zdravila Leflunomid Tevalahko vzamete z ali brez hrane.

Do opaznega izboljšanja stanja lahko mine 4 – 6 tednov. Nekateri bolniki lahko nadaljnje izboljšanje občutijo po 4 do 6 mesecih zdravljenja.

Običajno boste zdravilo Leflunomid Teva jemali dolgo časa.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Leflunomid Teva, kot bi smeli

Če ste vi ali kdo drug, pogoltnil več tablet naenkrat, ali če mislite, da je otrok pogoltnil tableto, se nemudoma obrnite na oddelk nujne pomoči najbližje bolnišnice ali obvestite svojega zdravnika. Vzemite to navodilo za uporabo, preostanek tablet in vsebnik s seboj v bolnišnico ali k zdravniku, da bodo vedeli, katere tablete ste pogoltnili.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Leflunomid Teva

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, razen če ni že blizu čas za naslednjega. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila Leflunomid Teva, se posvetujte z zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite svojega zdravnika in prenehajte jemati zdravilo Leflunomid Teva:

- če se počutite **oslabei**, če občutite vrtoglavost ali omotičnost ali **težko dihate**, saj so to lahko znaki resne alergijske reakcije,
- če se vam razvijejo **kožni izpuščaji** ali **razjede v ustih**, je to lahko znak smrtno nevarnih reakcij (npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem).

Nemudoma obvestite svojega zdravnika, če opazite:

- **bledico, utrujenost** ali **podplutbe**, ki so lahko znak krvnih bolezni, ki jih povzroči neravnovesje različnih krvnih celic, ki sestavljajo kri,
- **utrujenost, bolečine v trebuhu** ali **zlatenico** (porumenelost oči ali kože), ki so lahko znak resnih bolezni, kot je bolezen jeter, ki je lahko smrtna,
- simptome, kot so **vročina, vneto grlo** ali **kašelj**, ki nakazujejo **okužbo**, saj to zdravilo lahko poveča možnost nastanka hudih vnetij, ki so lahko usodna,
- **kašelj** ali **oteženo dihanje**, ki lahko nakazujeta vnetje pljuč (intersticijska bolezen pljuč), - -
- nenavadno mravljinčenje, slabost ali bolečina v rokah in nogah. To kaže na težave z živci (periferna nevropatija).

Pogosti neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 10 ljudi)

- blago zvišanje krvnega tlaka,
- zmanjšanje števila belih krvnih celic, kar poveča možnost okužb (levkopenija),
- nenormalne kožne zaznave, npr. pekoč občutek, zbadanje, srbenje ali mravljinčenje (parestezije),
- glavobol,
- omotica,
- driska,
- slabost,
- bruhanje,
- vnetje v ustih ali razjede v ustih,
- bolečine v trebuhu,
- zvečano izpadanje las,
- ekcem,
- izpuščaj,
- srbenje,

- suha koža,
- bolečina, otekanje in občutljivost, najpogosteje rok in zapestij,
- zvišanje določenih encimov v krvi (kreatin-fosfokinaza),
- izguba apetita,
- hujšanje (ponavadi nepomembno),
- pomanjkanje ali izguba moči (šibkost),
- blage alergijske reakcije,
- povišanje rezultatov nekaterih jetrnih testov,
- težave z živci rok ali nog (periferna nevropatija).

Občasni neželeni učinki (prizadanejo lahko največ 1 od 100 ljudi)

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči bledico kože in slabotnost ali zasoplost (anemija)
- blago zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje za krvavitve in nastanek modric
- motnje okusa,
- pojav koprivnice (urtikaria),
- pretrganje tetive,
- nizke koncentracije kalija v krvi, kar lahko vodi v mišično slabotnost, trzanje ali nenormalni srčni ritem,
- zvečanje koncentracije maščob v krvi (holesterola in trigliceridov),
- zmanjšanje koncentracije fosfata v krvi,
- tesnoba,

Redki neželeni učinki (prizadanejo lahko največ 1 od 1.000 ljudi)

- resno zvišanje krvnega tlaka,
- hudo zmanjšanje števila krvnih celic, kar lahko povzroči slabotnost, modrice ali poveča možnost infekcij,
- hudo zmanjšanje števila belih krvnih celic, kar lahko poveča možnosti infekcij (levkopenija),
- boleznj krvi,
- vnetje pljuč (intersticijska bolezen pljuč), ki je lahko usodno,
- zvišanje laktat-dehidrogenaze (encim v krvi),
- hude okužbe (vključno s sepsa), ki so lahko usodne,
- hepatitis (vnetje jeter),
- porumenelost kože ali beločnic zaradi težav z jetri ali krvjo (zlatenica).

Zelo redki neželeni učinki (prizadanejo lahko največ 1 od 10.000 ljudi)

- infekcija, za katero je značilna visoka vročina, boleče grlo, rane na koži in izrazito zmanjšanje belih krvnih celic (agranulocitoza),
- vnetje trebušne slinavke, ki lahko povzroči hude bolečine v trebuhu ali križu,
- hude, včasih življenje ogrožujoče reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem),
- hude alergijske reakcije,
- vnetje majhnih žil (vaskulitis, vključno s kožnim nekrotizirajočim vaskulitisom),
- resne poškodbe jeter (kot sta odpoved jeter ali nekroza), ki so lahko usodne.

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- ledvična odpoved,
- nenormalno zmanjšanje koncentracije sečne kisline v krvi,
- povratna neplodnost pri moških,
- kožni lupus (značilen izpuščaj/eritem na predelih kože, ki so izpostavljeni svetlobi),
- luskavica (ki se pojavi na novo ali poslabšanje le te).

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. Shranjevanje zdravila Leflunomid Teva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake EXP.

Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Tablete shranjene v plastenkah: Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Tablete shranjene v pretisnih omotih: Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Leflunomid Teva

- Zdravilna učinkovina je leflunomid.
 - Ena tableta zdravila Leflunomid Teva 10 mg filmsko obložene tablete vsebuje 10 mg leflunomida.
- Pomožne snovi so:
 - Jedro tablete: laktoza monohidrat, povidon, krospovidon, vrsta A, predgelirani koruzni škrob, brezvodni koloidni silicijev dioksid, brezvodna laktoza, magnezijev stearat.
 - Obloga tablete: titanov dioksid, polidekstroza, hipromeloza, trietilcitrat in makrogol 8000.

Izgled zdravila Leflunomid Teva in vsebina pakiranja

Leflunomid Teva 10 mg filmsko obložene tablete so bele, okrogle filmsko obložene tablete, z vgravirano oznako »10« na eni strani in »L« na drugi strani.

Tablete Leflunomid Teva shranjene v plastenkah so na voljo v pakiranjih po 30 in 100 filmsko obloženih tablet.

Tablete Leflunomid Teva shranjene v pretisnih omotih so na voljo v pakiranjih po 28, 30 in 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10

3542 DR Utrecht

Nizozemska

Izdelovalci

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

Debrecen H-4042

Madžarska

TEVA UK Ltd

Brampton Road

Hampden Park

Eastbourne, East Sussex

BN22 9AG

Velika Britanija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/YYYY.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske Agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

NAVODILO ZA UPORABO

Leflunomid Teva 20 mg filmsko obložene tablete leflunomid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne informacije!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Leflunomid Teva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Leflunomid Teva
3. Kako jemati zdravilo Leflunomid Teva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Leflunomid Teva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Leflunomid Teva in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Leflunomid Teva spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo antirevmatična zdravila. Vsebuje zdravilno učinkovino leflunomid.

Zdravilo Leflunomid Teva se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom ali aktivnim psoriatičnim artritisom.

Revmatoidni artritis je oblika artritisa z ohromelostjo. Simptomi revmatoidnega artritisa vključujejo vnetje sklepov, zatekanje, težko premikanje in bolečine. Dodatni simptomi, ki prizadanejo celotno telo, vključujejo izgubo apetita, povišano telesno temperaturo, izgubo energije in anemijo (pomanjkanje rdečih krvnih celic).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Leflunomid Teva

Ne jemljite zdravila Leflunomid Teva

- če ste kdaj doživeli **alergijsko** reakcijo na leflunomid (zlasti resno kožno reakcijo, ki jo pogosto spremljajo zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih, rdeči madeži na koži ali mehurji, kot je Stevens-Johnsonov sindrom) ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate kakršnekoli **težave z jetri**.
- če trpite za resnim stanjem, ki vpliva na vaš **imunski sistem** (npr. AIDS).
- če imate kakršnekoli težave z vašim **kostnim mozgom** ali imate v krvi zmanjšano število rdečih ali belih krvnih celic ali zmanjšano število krvnih ploščic, zaradi drugih razlogov kot sta revmatoidni ali psoriatični artritis.
- če imate **resno okužbo**.
- če imate zmerne do hude **težave z ledvicami**.
- če imate zelo znižano število **beljakovin v krvi** (hipoproteinemija).
- če ste **noseči**, mislite, da bi lahko bili noseči, ali **dojite**.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Leflunomid Teva se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro:

- če že imate **zmanjšano število rdečih ali belih krvnih celic** (anemija ali levkopenija), **zmanjšano število krvnih ploščic**, kar bi lahko povečalo krvavitve ali pojav modric (trombocitopenija), **zmanjšano funkcijo kostnega mozga** ali če obstaja tveganje za nepravilno delovanje vašega kostnega mozga, vam bo zdravnik morda predlagal, da vzamete zdravila, ki bodo pospešila izločanje zdravila Leflunomid Teva iz vašega telesa.
- če se pri vas pojavijo **gobaste dlesni, razjede in izguba zob** (infekcijska ustna bolezen, znana kot ulcerativni stomatitis), obvestite svojega zdravnika, ki vam bo morda svetoval prenehanje jemanja zdravila Leflunomid Teva.
- če **ste prej jemali druga zdravila** za zdravljenje revmatoidnega artritisa ali če ste pred kratkim jemali zdravila, ki lahko škodujejo vašim jetrom ali krvi, vam bo zdravnik morda predlagal, da vzamete zdravila, ki bodo pospešila izločanje zdravila Leflunomid Teva iz vašega telesa ali vas bo natančno spremljal ob začetku jemanja zdravila Leflunomid Teva.
- če ste kdaj imeli **tuberkulozo ali intersticijsko bolezen pljuč** (pljučna bolezen),
- če ste **moški** in želite zaploditi otroka. Obstaja možnost, da se zdravilo Leflunomid Teva izloča v semensko tekočino, zato mora bolnik med zdravljenjem z zdravilom Leflunomid Teva uporabljati zanesljivo kontracepcijo. Moški, ki želijo zapoloditi otroka, se morajo posvetovati z zdravnikom, ki jim bo morda svetoval, da nehalo jemati zdravilo Leflunomid Teva in vzamejo določena zdravila za pospešitev izločanja zdravila Leflunomid Teva iz telesa. Za potrditev, da se je zdravilo Leflunomid Teva uspešno izločilo iz telesa, vam bodo nato naredili preiskave krvi. Potem boste morali počakati vsaj še 3 mesece pred zaploditvijo.

Občasno lahko zdravilo Leflunomid Teva povzroči nekatere krvne, jetrne, pljučne težave ali težave z živci v rokah in nogah. Prav tako lahko povzroči nekatere resne alergijske reakcije ali poveča možnost nastanka hudega vnetja. Za več informacij o tem, prosimo preberite poglavje 4 (Možni neželeni učinki).

Vaš zdravnik vam bo pred in med zdravljenjem z zdravilom Leflunomid Teva v rednih presledkih opravljal **preiskave krvi**, da bo kontroliral vaše krvne celice in jetra. Prav tako vam bo vaš zdravnik redno meril krvni tlak, saj ga zdravilo Leflunomid Teva lahko zviša.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Leflunomid Teva ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, ki so mlajši od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Leflunomid Teva

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli zdravilo.

To je še posebej pomembno, če jemljete:

- **katerakoli druga zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje revmatoidnega artritisa**, kot so metotreksat in azatioprin (imunosupresiva), klorokin in hidroksiklorokin (antimalarika), zlato (če ste ga pogoltnili ali dobili z injekcijo) in D-penicilamin. Sočasno jemanje kateregakoli od navedenih zdravil z zdravilom Leflunomid Teva ni priporočljivo, ker se lahko pri vas pojavi več neželenih učinkov.
- **holestiramin** (uporablja se za zniževanje zvišanega holesterola in za zdravljenje serbečice v povezavi z zlatenico) ali aktivno oglje, saj ti dve zdravili lahko znižata količino zdravila Leflunomid Teva, ki jo telo absorbira,
- druga zdravila, ki se presnavljajo z encimom CYP2C9, na primer **fenitoin** (uporablja se za zdravljenje epilepsije), **varfarin** ali **fenprokumon** (uporabljata se za redčenje krvi) ali **tolbutamid** (uporablja se za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2). Pogovorite se z vašim zdravnikom, da boste ugotovili ali že jemljete zdravila, ki se presnavljajo z encimom CYP2C9.

Če že jemljete nesteroidna **protivnetna** zdravila (NSAID) ali **kortikosteroide ali oboje**, lahko z njimi nadaljujete tudi po začetku uporabe zdravila Leflunomid Teva.

Cepljenje

Če se morate cepiti, se o tem posvetujte z zdravnikom. Določenih cepiv se med uporabo zdravila Leflunomid Teva in določen čas po koncu tega zdravljenja ne sme uporabljati.

Zdravilo Leflunomid Teva skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

Pitje alkohola med jemanjem zdravila Leflunomid Teva lahko poveča možnost poškodbe jeter. Med zdravljenjem z zdravilom Leflunomid Teva zato ni priporočljivo pitje alkohola.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Leflunomid Teva **če ste ali mislite, da ste noseči**. Če ste noseči ali zanosite med jemanjem zdravila Repso, je povečano tveganje, da se rodi otrok z resnimi prirojenimi okvarami.

Če ste še vedno v rodni dobi **ne smete jemati** zdravila Leflunomid Teva **najmanj 2 leti po koncu zdravljenja, če ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske zaščite**. To obdobje je mogoče skrajšati na nekaj tednov z jemanjem določenih zdravil, ki vam jih bo priporočil zdravnik in ki pospešijo odstranjevanje zdravila Leflunomid Teva iz telesa.

Če med jemanjem zdravila Leflunomid Teva posumite, da ste **morda noseči**, morate o tem **nemudoma** obvestiti svojega zdravnika in opraviti nosečnostni test. Če test potrdi, da ste noseči, se bo zdravnik pogovoril z vami o tveganjih za nosečnost. Zdravnik vam bo morda predlagal zdravljenje z določenimi zdravili, ki hitro in uspešno odstranijo zdravilo Leflunomid Teva iz telesa, ker to lahko zmanjša tveganje za otroka.

Povejte svojemu zdravniku, če **nameravate po prenehanju zdravljenja** z zdravilom Leflunomid Teva **zanositi**, saj se morate preden poskušate zanositi prepričati, da v telesu ni več ostankov zdravila Leflunomid Teva. To potrdite s krvno preiskavo. Če se je zdravilo Leflunomid Teva dovolj odstranilo iz telesa, morate počakati vsaj še 6 tednov, preden zanosite.

Za dodatne informacije o laboratorijskem testiranju se obrnite na svojega zdravnika.

Zdravilo Leflunomid Teva prehaja v materino mleko. Zato med zdravljenjem **ne smete dojiti**.

Posvetujte se z zdravnikom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Leflunomid Teva lahko povzroči omotičnost, kar lahko prizadene sposobnost za koncentracijo in pravilno reagiranje. **Če se vam to zgodi, ne vozite oziroma ne upravljajte s stroji.**

Zdravilo Leflunomid Teva vsebuje **laktozo**. Če vam je vaš zdravnik povedal, da ne prenašate določenih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Leflunomid Teva

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Zdravnik, ki je pri vas začel zdravljenje z zdravilom Leflunomid Teva in vas spremlja med zdravljenjem, mora biti izkušen v zdravljenju revmatoidnega artritisa.

Običajni začetni odmerek zdravila Leflunomid Teva je ena 100-mg tableta enkrat na dan prve tri dni. Potem 10 mg ali 20 mg zdravila Leflunomid Teva enkrat na dan, odvisno od resnosti obolenja

Tablete zdravila Leflunomid Teva **pogoltnite celo** in z veliko **vode**. Tablete zdravila Leflunomid Tevalahko vzamete z ali brez hrane.

Do opaznega izboljšanja stanja lahko mine 4 – 6 tednov. Nekateri bolniki lahko nadaljnje izboljšanje občutijo po 4 do 6 mesecih zdravljenja.

Običajno boste zdravilo Leflunomid Teva jemali dolgo časa.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Leflunomid Teva, kot bi smeli

Če ste vi ali kdo drug, pogoltnil več tablet naenkrat, ali če mislite, da je otrok pogoltnil tableto, se nemudoma obrnite na oddelek nujne pomoči najbližje bolnišnice ali obvestite svojega zdravnika. Vzemite to navodilo za uporabo, preostanek tablet in vsebnik s seboj v bolnišnico ali k zdravniku, da bodo vedeli, katere tablete ste pogoltnili.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Leflunomid Teva

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, razen če ni že blizu čas za naslednjega. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila Leflunomid Teva, se posvetujte z zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite svojega zdravnika in prenehajte jemati zdravilo Leflunomid Teva:

- če se počutite **oslabei**, če občutite vrtoglavost ali omotičnost ali **težko dihate**, saj so to lahko znaki resne alergijske reakcije,
- če se vam razvijejo **kožni izpuščaji** ali **razjede v ustih**, je to lahko znak smrtno nevarnih reakcij (npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem).

Nemudoma obvestite svojega zdravnika, če opazite:

- **bledico, utrujenost** ali **podplutbe**, ki so lahko znak krvnih bolezni, ki jih povzroči neravnovesje različnih krvnih celic, ki sestavljajo kri,
- **utrujenost, bolečine v trebuhu ali zlatenico** (porumenelost oči ali kože), ki so lahko znak resnih bolezni, kot je bolezen jeter, ki je lahko smrtna,
- simptome, kot so **vročina, vneto grlo** ali **kašelj**, ki nakazujejo **okužbo**, saj to zdravilo lahko poveča možnost nastanka hudih vnetij, ki so lahko usodna,
- **kašelj** ali **oteženo dihanje**, ki lahko nakazujeta vnetje pljuč (intersticijska bolezen pljuč)
- nenavadno mravljinčenje, slabost ali bolečina v rokah in nogah. To kaže na težave z živci (periferna nevropatija).

Pogosti neželeni učinki (prizadanejo lahko največ 1 od 10 ljudi)

- blago zvišanje krvnega tlaka,
- zmanjšanje števila belih krvnih celic, kar poveča možnost okužb (levkopenija),
- nenormalne kožne zaznave, npr. pekoč občutek, zbadanje, srbenje ali mravljinčenje (parestezije),
- glavobol,
- omotica,
- driska,
- slabost,
- bruhanje,
- vnetje v ustih ali razjede v ustih,
- bolečine v trebuhu,
- zvečano izpadanje las,
- ekcem,
- izpuščaj,
- srbenje,
- suha koža,
- bolečina, otekanje in občutljivost, najpogosteje rok in zapestij,

- zvišanje določenih encimov v krvi (kreatin-fosfokinaza),
- izguba apetita,
- hujšanje (ponavadi nepomembno),
- pomanjkanje ali izguba moči (šibkost),
- blage alergijske reakcije,
- povišanje rezultatov nekaterih jetrnih testov,
- težave z živci rok ali nog (periferna nevropatija).

Občasni neželeni učinki (prizadanejo lahko največ 1 od 100 ljudi)

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči bledico kože in slabotnost ali zasoplost (anemija)
- blago zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje za krvavitve in nastanek modric
- motnje okusa,
- pojav koprivnice (urtikaria),
- pretrganje tetive,
- nizke koncentracije kalija v krvi, kar lahko vodi v mišično slabotnost, trzanje ali nenormalni srčni ritem,
- zvečanje koncentracije maščob v krvi (holesterola in trigliceridov),
- zmanjšanje koncentracije fosfata v krvi,
- tesnoba,.

Redki neželeni učinki (prizadanejo lahko največ 1 od 1.000 ljudi)

- resno zvišanje krvnega tlaka,
- hudo zmanjšanje števila krvnih celic, kar lahko povzroči slabotnost, modrice ali poveča možnost infekcij,
- hudo zmanjšanje števila belih krvnih celic, kar lahko poveča možnosti infekcij (levkopenija),
- boleznj krvi,
- vnetje pljuč (intersticijska bolezen pljuč), ki je lahko usodno,
- zvišanje laktat-dehidrogenaze (encim v krvi),
- hude okužbe (vključno s sepso), ki so lahko usodne,
- hepatitis (vnetje jeter),
- porumenelost kože ali beločnic zaradi težav z jetri ali krvjo (zlatenica).

Zelo redki neželeni učinki (prizadanejo lahko največ 1 od 10.000 ljudi)

- infekcija, za katero je značilna visoka vročina, boleče grlo, rane na koži in izrazito zmanjšanje belih krvnih celic (agranulocitoza),
- vnetje trebušne slinavke, ki lahko povzroči hude bolečine v trebuhu ali križu,
- hude, včasih življenje ogrožujoče reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiforni eritem),
- hude alergijske reakcije,
- vnetje majhnih žil (vaskulitis, vključno s kožnim nekrotizirajočim vaskulitisom),
- resne poškodbe jeter (kot sta odpoved jeter ali nekroza), ki so lahko usodne.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- ledvična odpoved,
- nenormalno zmanjšanje koncentracije sečne kisline v krvi,
- povratna neplodnost pri moških,
- kožni lupus (značilen izpuščaj/eritem na predelih kože, ki so izpostavljeni svetlobi),
- luskavica (ki se pojavi na novo ali poslabšanje le te).

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. Shranjevanje zdravila Leflunomid Teva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake EXP.

Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Tablete shranjene v plastenkah: Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Tablete shranjene v pretisnih omotih: Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Leflunomid Teva

- Zdravilna učinkovina je leflunomid.
 - Ena tableta zdravila Leflunomid Teva 20 mg filmsko obložene tablete vsebuje 20 mg leflunomida.
- Pomožne snovi so:
 - Jedro tablete: laktoza monohidrat, povidon, krospovidon, vrsta A, predgelirani koruzni škrob, brezvodni koloidni silicijev dioksid, brezvodna laktoza, magnezijev stearat.
 - Obloga tablete: titanov dioksid, hipromeloza, makrogol 400, rumeni železov oksid, polisorbat, kinolinsko rumeno barvilo in indigotin.

Izgled zdravila Leflunomid Teva in vsebina pakiranja

Leflunomid Teva 20 mg filmsko obložene tablete so temno rjavkaste, trikotne filmsko obložene tablete, z vgravirano oznako »20« na eni strani in »L« na drugi strani tablete.

Tablete Leflunomid Teva shranjene v plastenkah so na voljo v pakiranjih po 30 in 100 filmsko obloženih tablet.

Tablete Leflunomid Teva shranjene v pretisnih omotih so na voljo v pakiranjih po 28, 30 in 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10

3542 DR Utrecht

Nizozemska

Izdelovalci

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

Debrecen H-4042

Madžarska

TEVA UK Ltd

Brampton Road

Hampden Park

Eastbourne, East Sussex

BN22 9AG

Velika Britanija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/YYYY.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske Agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.