

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arava 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 10 mg leflunomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen tabletti sisältää 78 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on painatus ZBN.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Leflunomidi on tarkoitettu aikuisten

- aktiivisen nivelreuman hoitoon sairauden kulkuun pitkällä aikavälillä vaikuttavana reumalääkkeenä (DMARD),
- aktiivisen psoriaasiartriitin hoitoon.

Äskettäinen tai samanaikainen hoito maksa- tai hematotoksisilla DMARD-valmisteilla (esim. metotreksaatti) saattaa johtaa vakavien haittavaikutusten riskin lisääntymiseen; siksi leflunomidihoidoa aloitettaessa tulee tarkkaan harkita nämä hyöty/haitta näkökohdat.

Lisäksi leflunomidin vaihto toiseen DMARD:iin ilman elimistöä poistamismenetelmän käyttöä (ks. kohta 4.4) saattaa lisätä haittavaikutusten mahdollisuutta pitkäänkin vaihtamisen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon ja sen aloittamisen tulee tapahtua nivelreumaan ja psoriaasiartriittiin perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.

Alaniiniaminotransferaasi (ALAT) tai seerumin glutamopyruvaattitransferaasi (SGPT) sekä täydellinen verenkuva, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja verihiutaleet on tarkistettava samanaikaisesti ja yhtä usein täydellisen verenkuvan kanssa:

- ennen leflunomidihoidon aloittamista,
- 2 viikon välein hoidon ensimmäisten 6 kuukauden aikana, ja
- sen jälkeen 8 viikon välein (ks. kohta 4.4).

Annostus

- Nivelreuma: leflunomidihoido aloitetaan yleensä kyllästysannoksella 100 mg vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan. Kyllästysannoksen poisjättäminen voi vähentää haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 5.1).
Suositeltu ylläpitoannos on 10 – 20 mg kerran päivässä riippuen taudin vaikeudesta

(aktiivisuudesta).

- Psoriaasiartriitti: leflunomidihoidon aloitetaan kyllästysannoksella 100 mg vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan.
Suositeltu ylläpitoannos on 20 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.1).

Terapeuttinen vaikutus alkaa yleensä 4 – 6 viikossa ja se voi voimistua vielä 4 – 6 kuukauden ajan.

Annosta ei suositella säädettäväksi lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Annosta ei tarvitse säätää yli 65-vuotiailla potilailla.

Pediatriset potilaat

Arava-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille, koska tehoa ja turvallisuutta lastenreumassa (JRA) ei ole osoitettu (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Arava-tabletit otetaan suun kautta. Tabletit pitää niellä kokonaisina riittävän nestemäärän kera. Ruoka ei vaikuta leflunomidin imeytymiseen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys (erityisesti jos aiemmin on esiintynyt Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä tai erythema multiformea) vaikuttavalle aineelle, pääasialliselle aktiiviselle metaboliitille teriflunomidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla on maksan toiminnan häiriö.
- Potilaat, joilla on vaikea immuunijärjestelmän puutostila, esim. AIDS.
- Potilaat, joiden luuytimen toiminta on merkittävästi heikentynyt tai joilla on merkittävä anemia, leukopenia, neutropenia tai trombosytopenia jonkun muun syyn kuin nivelreuman tai psoriaasiartriitin aiheuttamana.
- Potilaat, joilla on vaikea infektio, (ks. kohta 4.4).
- Potilaat, joiden munuaisten vajaatoiminta on keskivaikea tai vaikea, koska tästä potilasryhmästä ei ole riittävästi kliinistä kokemusta.
- Potilaat, joilla on vaikea hypoproteinemia, esim. nefroottinen oireyhtymä.
- Raskaana olevat tai hedelmällisessä iässä olevat naiset, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä leflunomidihoidon aikana sekä sen jälkeen niin kauan kun seerumin aktiivisen metaboliitin pitoisuudet ylittävät 0,02 mg/l (ks. kohta 4.6). Raskauden mahdollisuus tulee sulkea pois ennen leflunomidihoidon aloittamista.
- Imettävät naiset (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Samanaikainen hoito maksa- tai hematotoksisilla DMARD-valmisteilla (esim. metotreksaatti) ei ole suositeltavaa.

Leflunomidin aktiivisella metaboliitilla, A771726, on pitkä puoliintumisaika, tavallisesti 1 – 4 viikkoa. Vakavia haittavaikutuksia saattaa ilmetä (esim. maksa- tai hematotoksisuus, allergiset reaktiot, ks. alla), vaikka hoito leflunomidilla olisi lopetettukin. Tämän vuoksi, kun tällaista toksisuutta ilmenee tai jos jostain muusta syystä on tarpeen poistaa A771726 elimistöstä nopeasti, on käytettävä elimistöstä poistamismenetelmää. Toimenpide voidaan toistaa, jos se on kliinisesti tarpeen.

Elimistöstä poistamismenetelmä ja muut suositeltavat toimenpiteet raskautta suunniteltaessa tai ei-toivotun raskauden osalta ks. kohta 4.6.

Maksareaktiot

Leflunomidihoidon aikana on raportoitu harvinaisia tapauksia vakavasta maksavauriosta, mukaan lukien joitakin fataaleja tapauksia. Useimmat tapaukset ilmenivät 6 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Samanaikainen hoito muilla maksatoksisilla lääkevalmisteilla oli yleistä. Seurantasuosistusten tarkka noudattaminen on tärkeää.

ALAT (SGPT) on tarkistettava ennen leflunomidihoidon aloittamista ja yhtä usein täydellisen veren kuvan kanssa (2 viikon välein) hoidon ensimmäisten 6 kuukauden aikana, ja sen jälkeen 8 viikon välein.

Mikäli ALAT (SGPT)-arvo on 2 – 3-kertainen viitearvojen ylärajaan verrattuna, voidaan annoksen laskemista harkita 20 mg:sta 10 mg:aan ja maksan toimintakokeita on seurattava viikoittain. Jos ALAT (SGPT) on jatkuvasti koholla yli 2-kertaisesti viitearvojen ylärajaan verrattuna tai jos se kohoa enemmän kuin 3-kertaisesti yli viitearvojen ylärajan, tulee leflunomidihoidon keskeyttää ja aloittaa elimistöstä poistamismenetelmän käyttö. Leflunomidihoidon keskeyttämisen jälkeen suositellaan maksaentsyymien seurannan jatkamista, kunnes maksaentsyymien tasot ovat normalisoituneet.

Alkoholin käyttöä suositellaan vältettäväksi leflunomidihoidon aikana mahdollisten additiivisten maksatoksisien vaikutusten vuoksi.

Koska leflunomidin aktiivinen metaboliitti, A771726, on runsaasti proteiineihin sitoutuneena ja koska se erittyy maksan metabolian ja sapen kautta, odotetaan A771726:n plasmapitoisuuksien nousevan hypoproteinemiaa sairastavilla potilailla. Arava on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea hypoproteinemia tai maksan toiminnan häiriö (ks. kohta 4.3).

Hematologiset reaktiot

Ennen leflunomidihoidon aloittamista tulee määrittää yhdessä ALAT-määrityksen kanssa täydellinen verenkuvamukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja verihiutaleet. Määritys tulee toistaa 2 viikon välein ensimmäisten kuuden kuukauden aikana ja sen jälkeen 8 viikon välein.

Hematologisten häiriöiden vaara on kohonnut potilailla, joilla on anemia, leukopenia, ja/tai trombositopenia, tai joiden luuydin ei toimi kunnolla, tai joilla on luuytimen suppression vaara. Jos tällaisia vaikutuksia ilmenee, tulee harkita elimistöstä poistamismenetelmän käyttöä (ks. alla) A771726:n plasmapitoisuuksien laskemiseksi.

Vaikeiden hematologisten reaktioiden yhteydessä, pansytopenia mukaan lukien, tulee Arava ja muu samanaikainen myelosuppressiivinen hoito keskeyttää ja aloittaa leflunomidin elimistöstä poistamismenetelmän käyttöä.

Yhdistäminen muihin hoitoihin

Leflunomidin käyttöä samanaikaisesti reumasairauksissa käytettyjen malarialääkkeiden (esim. klorokiini ja hydroksiklorokiini), intramuskulaarisen tai oraalisen kullin, D-penisillamiinin, atsatiopriinin ja muiden immunosuppressiivisten aineiden kuten tuumorinekroositekijä alfan (TNF-a) estäjien kanssa ei ole vielä riittävästi tutkittu satunnaistetuissa tutkimuksissa (poikkeuksena

metotreksaatti, ks. kohta 4.5). Erityisesti pitkäaikaisen yhdistelmähoidon riskiä ei tunneta. Koska sellainen hoito saattaa johtaa additiiviseen tai jopa synergistiseen toksisuuteen (esim. maksa- tai hematotoksisuus), yhdistäminen toisen DMARD:in (esim. metotreksaatti) kanssa ei ole suositeltavaa.

Teriflunomidin ja leflunomidin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska leflunomidi on teriflunomidin kanta-aine.

Vaihto muihin hoitoihin

Koska leflunomidi säilyy elimistössä pitkään, vaihto toiseen DMARD:iin (esim. metotreksaatti) ilman elimistöstä poistamismenetelmän käyttöä (ks. alla) saattaa pitkänkin ajanjakson jälkeen lisätä hoidon riskiä (esim. kineettinen interaktio, elintoksisuus).

Vastaavasti, äskettäinen hoito maksa- tai hematotoksisilla lääkevalmisteilla (esim. metotreksaatti) saattaa lisätä haittavaikutusten määrää; siksi leflunomidihoidoa aloitettaessa tulee tarkkaan harkita näitä hyöty/haittanäkökohtia ja suositellaan potilaan tarkkaa seuraamista välittömästi lääkkeen vaihdon jälkeen.

Ihoreaktiot

Ulseratiivisen stomatiitin yhteydessä leflunomidilääkitys tulee keskeyttää.

Leflunomidilla hoidetuilla potilailla on hyvin harvoin raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä ja lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Havaittaessa iho- tai limakalvoreaktioita, jotka herättävät epäilyn tällaisista vakavista reaktioista, tulee Arava ja muu mahdollinen reaktioihin liittyvä hoito välittömästi keskeyttää ja käynnistää leflunomidin elimistöstä poistamismenetelmä. Täydellinen elimistöstä poistaminen on välttämätöntä näissä tilanteissa ja uudelleen altistus leflunomidille on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Märkärakkulaista psoriaasia ja psoriaasin pahenemista on raportoitu ilmenneen leflunomidin käytön jälkeen. Hoidon lopettamista voidaan harkita ottaen huomioon potilaan sairaus ja taustatiedot.

Infektiot

Tunnetusti monet immunosuppressiiviset lääkevalmisteet – kuten leflunomidi – voivat altistaa potilaita infektioille mukaan lukien opportunistiset infektiot. Infektiot voivat olla tavanomaista vaikeampia, ja siksi niiden varhainen ja tehokas hoito on tärkeää. Vaikeahoitoisen infektion esiintyessä saattaa olla tarpeen keskeyttää leflunomidihoidon ja käyttää elimistöstä poistamismenetelmää, kuten on kuvattu alla.

Leflunomidia ja muita immunosuppressantteja saaneilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa raportoitu progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML).

Kaikki potilaat on arvioitava ennen hoidon aloittamista aktiivisen tai inaktiivisen (latentin) tuberkuloosin varalta paikallisten suositusten mukaisesti. Arviointi voi sisältää soveltuvin osin anamneesin, tiedon mahdollisista aikaisemmista tuberkuloosikontakteista ja/tai tarpeelliset tutkimukset kuten keuhkojen röntgenkuvaus, tuberkuliinikoe ja/tai gammainterferonitesti. Lääkäreitä muistutetaan tuberkuliini-ihotestien virheellisten tulosten riskistä erityisesti vaikeasti sairailta ja immuunipuutteisilla potilailla. Potilaita, joilla on anamneesissa tuberkuloosi, on seurattava tarkkaan infektion mahdollisen uusiutumisen varalta.

Keuhkoreaktiot

Interstitiaalista keuhkosairautta ja harvoissa tapauksissa keuhkoverenpainetautia on raportoitu leflunomidihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on ollut interstitiaalinen keuhkosairaus, voi olla suurempi riski niiden ilmenemiseen. Leflunomidin indusoima interstitiaalinen keuhkosairaus on potentiaalisesti kuolemaan johtava, ja saattaa esiintyä akuutisti hoidon aikana. Keuhko-oireiden, kuten yskän tai hengenahdistuksen ilmeneminen, saattavat vaatia hoidon keskeyttämistä ja tarkempia

tutkimuksia.

Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet Arava-valmistetta. Useimmat potilaat toipuivat Arava-hoidon lopettamisen jälkeen. Tutkimustulokset osoittivat kuitenkin suurta vaihtelua; jotkut potilaat paranivat neuropatiasta ja joillakin oireet jatkuivat. Yli 60 vuoden ikä, samanaikainen neurotoksinen lääkitys ja diabetes voivat lisätä perifeerisen neuropatian riskiä. Jos Arava-valmistetta käyttävälle potilaalle kehittyy perifeerinen neuropatia, harkitse Arava-hoidon lopettamista ja lääkkeen poistamista elimistöstä (ks. kohta 4.4).

Koliitti

Leflunomidilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu koliittia, myös mikroskooppista koliittia. Leflunomidilla hoidetuille potilaille, joilla esiintyy tuntemattomasta syystä johtuvaa kroonista ripulia, on tehtävä asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet.

Verenpaine

Verenpaine tulee tarkistaa ennen hoidon aloittamista ja sitä tulee seurata säännöllisesti sen jälkeen.

Suosituksot miehille, jotka suunnittelevat perheenisäystä

Miespotilaiden tulee tietää mahdollisesta siittiövälitteisestä sikiötoksisuudesta. Luotettavaa ehkäisy menetelmää tulee käyttää leflunomidihoidon ajan.

Siittiövälitteisen sikiötoksisuuden riskistä ei ole saatavilla erityistä tietoa. Tämän erityisen riskin arvioimiseksi ei ole suoritettu eläinkokeita. Mahdollisen riskin minimoimiseksi perheenisäystä suunnittelevien miesten tulisi harkita leflunomidihoidon lopettamista ja ottaa joko kolestyramiinia 8 g kolmesti vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan tai 50 g jauhemaista lääkehiiltä 4 kertaa vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan.

Tämän jälkeen kummassakin tapauksessa A771726-pitoisuus plasmassa mitataan ensimmäisen kerran. A771726-pitoisuus tulee mitata uudelleen aikaisintaan 14 vuorokauden kuluttua. Jos molemmat plasmapitoisuudet ovat < 0,02 mg/l, ja sen lisäksi on kulunut vähintään 3 kuukauden odotusjakso, on sikiötoksisuuden riski hyvin pieni.

Elimistöstä poistamismenetelmä

8 g kolestyramiinia 3 kertaa vuorokaudessa. Vaihtoehtoisesti 50 g jauhemaista lääkehiiltä 4 kertaa vuorokaudessa. Täydellinen elimistöstä poistaminen kestää yleensä 11 vuorokautta. Hoidon pituutta voidaan muuttaa riippuen kliinisistä tekijöistä tai laboratorioarvoista.

Laktoosi

Arava sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla ilmenevä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tulisi käyttää tätä lääkevalmistetta.

Häiriö ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden määrittämisessä

Ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden mittaustulokset saattavat olla virheellisen matalia leflunomidi- ja/tai teriflunomidi- (leflunomidin aktiivinen aineenvaihduntatuote) –hoidon aikana riippuen ionisoituneen kalsiumin mittaamisessa käytetyn analyysointimen tyypistä (esimerkiksi verikaasuanalyysointimen). Siksi havaitun matalan ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden uskottavuutta on epäiltävä potilailla, jotka saavat leflunomidi- tai teriflunomidihoidoa. Jos mittaustulokset epäilyttäviä, suositellaan määrittämään seerumin kalsiumin pitoisuus suhteutettuna kokonaisalbumiiniin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

Haittavaikutukset saattavat lisääntyä äskettäisen tai samanaikaisen maksa- tai hematotoksisten lääkevalmisteiden käytön kanssa tai kun leflunomidihoidoa seuraa hoito tällaisilla lääkevalmisteilla ilman elimistöstä poistamismenetelmän käyttöä (ks. myös ohjeet koskien yhdistämistä muihin hoitoihin, kohta 4.4). Tämän vuoksi suositellaan maksaentsyymien ja veriarvojen tarkkaa seuraamista välittömästi lääkkeen vaihdon jälkeen.

Metotreksaatti

Pienessä tutkimuksessa (n=30), jossa leflunomidia (10 – 20 mg vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti metotreksaatin (10 – 25 mg viikossa) kanssa, havaittiin maksa-arvojen kaksin- tai kolminkertaistuvan viidellä potilaalla kolmestakymmenestä. Kaikki maksa-arvot korjautuivat, 2:lla molempien lääkehoitojen jatkuessa ja 3:lla leflunomidin keskeyttämisen jälkeen. Viidellä muulla potilaalla havaittiin yli kolminkertaiset arvot. Myös nämä korjautuivat, 2:lla molempien lääkehoitojen jatkuessa ja 3:lla leflunomidin keskeyttämisen jälkeen.

Nivelreumapotilailla ei esiintynyt farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia leflunomidin (10 – 20 mg/vrk) ja metotreksaatin (10 – 25 mg/viikko) välillä.

Rokotukset

Leflunomidihoidon aikana tapahtuvan rokottamisen tehosta tai turvallisuudesta ei ole kliinistä tietoa. Eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöä ei kuitenkaan suositella. Leflunomidin pitkä puoliintumisaika on otettava huomioon harkittaessa rokottamista eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävällä rokotteella Arava-hoidon lopettamisen jälkeen.

Varfariini ja muut kumariiniantikoagulantit

Protrombiiniajan pidentymisestä on raportoitu, kun leflunomidia ja varfariinia on käytetty samanaikaisesti. Kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa A771726:lla havaittiin farmakodynaaminen yhteisvaikutus varfariinin kanssa (ks. jäljempänä). Siksi varfariinin tai muun kumariiniantikoagulantin samanaikaisen käytön yhteydessä suositellaan tarkkaa INR-arvon (International Normalised Ratio) seuranta ja mittauksia.

Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit)/kortikosteroidit

Potilaan jo saadessa tulehduskipulääkkeitä (NSAIDit) ja/tai kortikosteroideja voidaan näitä jatkaa leflunomidihoidon aikana.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus leflunomidiin:

Kolestyramiini tai lääkehiili

Leflunomidia ei suositella käytettäväksi potilailla, joita hoidetaan kolestyramiinilla tai jauhemaisella lääkehiilellä, koska tämä johtaa nopeaan ja merkittävään plasman A771726:n (leflunomidin aktiivinen metaboliitti; ks. myös kohta 5) pitoisuuden laskuun. Mekanismin oletetaan johtuvan A771726:n enterohepaattisen kierron ja/tai suolen dialyysin keskeytymisestä.

CYP450:n estäjät ja induktorit

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* inhibiitiotutkimukset viittaavat siihen, että sytokromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 ja 3A4 osallistuvat leflunomidin metaboliaan. *In vivo* -interaktiotutkimuksessa leflunomidilla ja simetidiinillä (epäspesifinen heikko sytokromi P450:n (CYP) estäjä) ei voitu osoittaa merkittävävaikutusta altistukseen A771726:lle. Samanaikainen kerta-annos leflunomidia toistuvasti rifampisiinia (epäspesifinen sytokromi P450:n induktori) saavilla henkilöillä johti A771726:n

huippupitoisuuksien kohoamiseen noin 40 %, kun taas AUC ei merkittävästi muuttunut. Tämän vaikutuksen mekanismi ei ole tiedossa.

Leflunomidin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin:

Oraaliset ehkäisyvalmisteet

Tutkimuksessa, jossa leflunomidia annettiin samanaikaisesti kolmivaiheisen ehkäisytablettien kanssa (sisältäen 30 µg etinyyliestradiolia) terveille vapaaehtoisille, ei pillereiden ehkäisytehon todettu laskevan ja A771726:n farmakokinetiikka oli ennustetuissa rajoissa. Farmakokineettinen yhteisvaikutus havaittiin oraalisten ehkäisyvalmisteiden ja A771726:n välillä (ks. jäljempänä).

Seuraavat farmakokineettiset ja farmakodynaamiset yhteisvaikutustutkimukset tehtiin A771726:lla (leflunomidin pääasiallinen aktiivinen metaboliitti). Koska vastaavia lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia ei voida poissulkea leflunomidin suositelluilla annoksilla, seuraavat tutkimustulokset ja suositukset pitää ottaa huomioon leflunomidilla hoidetuille potilaille:

Vaikutus repaglinidiin (CYP2C8:n substraatti)

Repaglinidin keskimääräinen C_{max} -arvo nousi 1,7-kertaiseksi ja AUC-arvo 2,4-kertaiseksi, kun A771726:ta annettiin toistuvina annoksina, viitaten siihen, että A771726 on CYP2C8:n estäjä *in vivo*. Siksi suositellaan niiden potilaiden tarkkaa seurantaa, jotka käyttävät samanaikaisesti CYP2C8:n välityksellä metaboloituvia lääkkeitä kuten repaglinidia, paklitakselia, pioglitatsonia tai rosiglitatsonia, koska he voivat saada suuremman altistuksen.

Vaikutus kofeiiniin (CYP1A2:n substraatti)

Toistuvat annokset A771726:ta pienensivät kofeiinin keskimääräistä C_{max} -arvoa 18 %:lla ja AUC-arvoa 55 %:lla, mikä viittaa siihen, että A771726 voi olla heikko CYP1A2:n induktori *in vivo*. Siksi CYP1A2:n välityksellä metaboloituvia lääkkeitä (kuten duloksetiini, alosetroni, teofylliini ja tiatsanidiini) on käytettävä varoen hoidon aikana, koska se saattaa johtaa näiden valmisteiden tehon heikkenemiseen.

Vaikutus OAT3:n (Organic Anion Transporter, orgaanisten anionien kuljettaja) substraatteihin
Kefaklorin keskimääräinen C_{max} -arvo nousi 1,43-kertaiseksi ja AUC-arvo 1,54-kertaiseksi, kun A771726:ta annettiin toistuvina annoksina, viitaten siihen, että A771726 on OAT3:n estäjä *in vivo*. Siksi varovaisuutta suositellaan samanaikaisessa käytössä OAT3:n substraattien, kuten kefaklorin, bentsyyliipenisilliinin, siprofloksasiinin, indometasiinin, ketoprofeenin, furosemidin, simetidiinin, metotreksaatin ja tsidovudiinin kanssa.

Vaikutus BCRP:n (Breast Cancer Resistance Protein) ja/tai OATP1B1/B3 :n (Organic Anion Transporting Polypeptide B1 and B3, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi B1 ja B3) substraatteihin

Rosuvastatiinin keskimääräinen C_{max} -arvo nousi 2,65-kertaiseksi ja AUC-arvo 2,51-kertaiseksi, kun A771726:ta annettiin toistuvina annoksina. Tällä plasman rosuvastatiinialtistuksen nousulla ei ollut kuitenkaan selvää vaikutusta HMG-CoA-reduktaasin aktiivisuuteen. Yhteiskäytössä rosuvastatiinin annoksen pitää olla korkeintaan 10 mg kerran vuorokaudessa. Varovaisuutta on noudatettava myös samanaikaisessa käytössä muiden BCRP:n substrattien (esim. metotreksaatti, topotekaani, sulfasalatsiini, daunorubisiini, doksorubisiini) ja OATP-ryhmän, erityisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjien (esim. simvastatiini, atorvastatiini, pravastatiini, metotreksaatti, nateglinidi, repaglinidi, rifampisiini) kanssa. Potilaita pitää seurata huolellisesti lääkevalmisteiden liiallisen altistuksen merkkien ja oireiden varalta ja näiden lääkevalmisteiden annoksen pienentämistä pitää harkita.

Vaikutus oraalisiin ehkäisyvalmisteisiin (etinyyliestradioli 0,03 mg ja levonorgestreeli 0,15 mg)
Etinyyliestradiolin keskimääräinen C_{max} -arvo nousi 1,58-kertaiseksi ja AUC_{0-24} -arvo 1,54-kertaiseksi ja levonorgestreelin C_{max} -arvo nousi 1,33-kertaiseksi ja AUC_{0-24} -arvo 1,41-kertaiseksi, kun A771726:ta annettiin toistuvina annoksina. Vaikka tällä yhteisvaikutuksella ei odoteta olevan haitallista vaikutusta oraalisten ehkäisyvalmisteiden tehoon, oraalisen ehkäisyvalmisteen tyyppiä on syytä harkita.

Vaikutus varfariiniin (CYP2C9:n substraatti)

Toistuvina annoksina annettuna A771726:lla ei ollut vaikutusta S-varfariinin farmakokinetiikkaan, mikä osoittaa, että A771726 ei ole CYP2C9:n estäjä tai induktori. INR-huippuarvossa havaittiin kuitenkin 25 %:n pieneneminen, kun A771726:ta annettiin samanaikaisesti varfariinin kanssa verrattuna varfariinin antoon yksinään. Siksi tarkkaa INR-arvon seurantaa ja mittauksia suositellaan, kun varfariinia annetaan samanaikaisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Leflunomidin aktiivisen metaboliitin, A771726, epäillään aiheuttavan vaikeita synnynnäisiä epämuodostumia, jos leflunomidia käytetään raskauden aikana. Arava on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää luotettavaa ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 2 vuotta sen jälkeen (ks. ”lääkkeetön jakso” alla) tai 11 päivän ajan hoidon jälkeen (ks. nopeutettu ”elimistöstä poistamismenetelmä”, alla).

Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi raskaustestin suorittamiseksi, jos kuukautiset ovat vähänkin myöhässä tai on muita syitä epäillä raskautta. Jos testi on positiivinen, tulee lääkärin ja potilaan keskustella sikiölle aiheutuvista riskeistä. On mahdollista, että kuukautisten myöhästyessä nopea aktiivisen metaboliitin veripitoisuuksien alentaminen lääkkeen eliminaatiota kiihdyttämällä alla kuvatuin menetelmin, saattaa laskea leflunomidin sikiölle aiheuttamaa riskiä.

Pienessä tutkimuksessa naisilla (n=64), jotka tulivat vahingossa raskaaksi leflunomidihoidon aikana ja lääkitys jatkui vielä enintään kolme viikkoa hedelmöityksen jälkeen, ja jota seurasi lääkkeen elimistöstä poistaminen, ei havaittu merkittäviä eroja (p=0,13) vakavien epämuodostumien kokonaismäärässä (5,4 %) verrattuna kumpaankin vertailuryhmään (4,2 % sairailta potilailta [n=108] ja 4,2 % terveillä raskaana olevilla naisilla [n=78]).

Raskautta suunnitteleville leflunomidihoidoa saaville naisille suositellaan toista seuraavista menetelmistä sen varmistamiseksi, että sikiö ei altistu toksisille A771726-pitoisuuksille (tavoitetaso alle 0,02 mg/ml):

Lääkkeetön jakso

A771726:n plasmapitoisuudet saattavat olla pitkään yli 0,02 mg/l. Konsentraation voidaan olettaa laskevan alle 0,02 mg/l noin kahden vuoden jälkeen leflunomidihoidon loppumisesta.

Kahden vuoden lääkkeettömän jakson jälkeen A771726:n plasmapitoisuudet mitataan ensimmäisen kerran. Tämän jälkeen A771726:n plasmapitoisuus tulee mitata uudelleen aikaisintaan 14 vuorokauden kuluttua. Teratogeenisuuden riskiä ei ole odotettavissa, jos molemmat plasmapitoisuudet ovat alle 0,02 mg/l.

Jos haluat lisätietoja näytteiden ottamisesta ota ystävällisesti yhteyttä myyntiluvan haltijaan tai sen paikalliseen edustajaan (ks. kohta 7).

Elimistöstä poistamismenetelmä

Leflunomidihoidon lopettamisen jälkeen:

- 8 g kolestyramiinia 3 kertaa vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan,
- vaihtoehtoisesti 50 g jauhemaista lääkehiiltä 4 kertaa vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan.

Kuitenkin myös kummankin menetelmän jälkeen tarvitaan varmennus kahdella testillä aikaisintaan 14 päivän välein sekä puolentoista kuukauden lääkkeetön jakso ensimmäisestä 0,02 mg/l pitoisuuden alittavasta plasmapitoisuudesta fertilisaatioon.

Hedelmällisessä iässä oleville naisille tulee kertoa, että hoidon päättymisen jälkeen tarvitaan kahden vuoden lääkkeetön jakso ennen kuin he saavat tulla raskaaksi. Mikäli luotettavan ehkäisymenetelmän käyttö noin kahden vuoden lääkkeettömän jakson ajan tuntuu epäkäytännölliseltä, voidaan suositella ennaltaehkäisevää elimistöstä poistamismenetelmää.

Sekä kolestyramiini että jauhemainen lääkehiili saattavat vaikuttaa estrogeenien ja progestiinien imeytymiseen siten, että ehkäisypillereillä ei voida taata kolestyramiinin tai jauhemaisen lääkehiilen elimistöstä poistamismenetelmän käytön aikana luotettavaa ehkäisyä. Vaihtoehtoisten ehkäisymenetelmien käyttöä suositellaan.

Imetys

Eläinkokeet viittaavat siihen, että leflunomidi tai sen metaboliitit erittyvät äidinmaitoon. Imetyksen aikana ei siksi tule käyttää leflunomidia.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä hedelmällisyyskokeissa ei havaittu vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen, mutta urosten lisääntymiselimien haittavaikutuksia havaittiin toistetuilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Haittavaikutusten, kuten huimauksen vuoksi potilaan keskittymis- ja reaktiokyky saattavat heikentyä. Tällöin potilaiden tulisi pidättäytyä ajamasta autoa tai käyttämästä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Useimmiten leflunomidin käytön yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat: lievä verenpaineen nousu, leukopenia, parestesia, päänsärky, huimaus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suun limakalvon vauriot (esim. aftainen stomatiitti, suun haavaumat), vatsakipu, lisääntynyt hiustenlähtö, ekseema, ihottuma (mukaan lukien makulopapulaarinen ihottuma), kutina, kuiva iho, jännetupen tulehdus, kohonnut kreatiinifosfokinaasi, ruokahaluttomuus, laihtuminen (tavallisesti vähäpätöinen), astenia, lievät allergiset reaktiot ja maksa-arvojen nousu (transaminaasit [erityisesti ALAT], harvemmin gamma-GT, alkaliinifosfataasi, bilirubiini).

Esiintymistiheyksien luokittelu:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

Harvinainen: vaikeat infektiot mukaan lukien sepsis, joka voi johtaa kuolemaan.

Kuten muutkin immunosuppressiiviset aineet, leflunomidi voi lisätä infektioherkkyyttä mukaan lukien opportunistiset infektiot (ks. myös kohta 4.4). Siten infektioiden esiintyvyys saattaa lisääntyä (erityisesti riniitti, bronkiitti ja pneumonia).

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Joidenkin immunosuppressiivisten aineiden käytön yhteydessä tiedetään maligniteetin, erityisesti lymfoproliferatiivisten sairauksien, vaaran kasvavan.

Veri ja imukudos

Yleinen:	leukopenia (leukosyytit > 2 x E9/l)
Melko harvinainen:	anemia, lievä trombosytopenia (trombosyytit < 100 x E9/l)
Harvinainen:	pansytopenia (mahdollisesti antiproliferatiivisesta mekanismista aiheutuva), leukopenia (leukosyytit < 2 x E9/l), eosinofilia
Hyvin harvinainen:	agranulosytoosi

Äskettäiseen, samanaikaiseen tai peräkkäiseen potentiaalisesti myelotoksisten lääkkeiden käyttöön saattaa liittyä suurempi hematologisten vaikutusten riski.

Immuunijärjestelmä

Yleinen:	lievät allergiset reaktiot
Hyvin harvinainen:	vaikeat anafylaktiset/anafylaktista sokkia muistuttavat reaktiot, vaskuliitti, mukaan lukien ihoalueen nekrotisoiva vaskuliitti

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen:	kohonnut kreatiinifosfokinaasi
Melko harvinainen:	hypokalemia, hyperlipidemia, hypofosfatemia
Harvinainen:	kohonnut LDH
Tuntematon:	hypourikemia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen:	ahdistuneisuus
--------------------	----------------

Hermosto

Yleinen:	parestesiat, päänsärky, huimaus, perifeerinen neuropatia
----------	--

Sydän

Yleinen:	lievä verenpaineen nousu
Harvinainen:	vaikea verenpaineen nousu

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen:	interstitiaali keuhkosairaus (mukaan lukien interstitiaali pneumonia), joka saattaa johtaa kuolemaan
Tuntematon:	keuhkoverenpainetauti

Ruoansulatuselimistö

Yleinen:	koliitti mukaan lukien mikroskooppinen koliitti, kuten lymfosyyttinen koliitti ja kollageenikoliitti, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suun limakalvon sairaudet (esim. aftainen stomatiitti, suun haavaumat), vatsakivut
Melko harvinainen:	makuaistin häiriöt
Hyvin harvinainen:	haimatulehdus

Maksa ja sappi

Yleinen:	maksa-arvojen kohoaminen (transaminaasit [erityisesti ALAT], harvemmin gamma-GT, alkalinen fosfataasi, bilirubiini)
Harvinainen:	maksatulehdus, ikterus/kolestaasi
Hyvin harvinainen:	vaikea maksavaurio, kuten maksan vajaatoiminta ja äkillinen maksanekroosi, joka saattaa johtaa kuolemaan

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen:	lisääntynyt hiustenlähtö, ekseema, ihottuma (mukaan lukien makulopapulaarinen ihottuma), kutina, kuiva iho
Melko harvinainen:	urtikaria
Hyvin harvinainen:	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme
Tuntematon:	ihon lupus erythematosus, märkärakkulainen psoriaasi tai psoriaasin paheneminen, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen:	jännetupen tulehdus
Melko harvinainen:	jänteen repeämä

Munuaiset ja virtsatiet

Tuntematon:	munuaisten vajaatoiminta
-------------	--------------------------

Sukupuolielimet ja rinnat

Tuntematon:	marginaalinen (palautuva) lasku sperman siittiöpitoisuuksissa, kokonaissperman määrässä ja siittiöiden nopeassa kokonaisliikkuvuudessa
-------------	--

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen:	ruokahaluttomuus, painon lasku (tavallisesti merkityksetöntä), heikotus
----------	---

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Pitkäkestoista yliannostusta on raportoitu potilaista, jotka ovat käyttäneet jopa 5 kertaa suositeltua suurempia Arava-valmisteen päiväannoksia. Akuuttia yliannostusta on raportoitu aikuisilla ja lapsilla. Useimpiin yliannostustapauksiin ei liittynyt raportoituja haittatapahtumia. Haittatapahtumat olivat yhdenmukaisia leflunomidin turvallisuusprofiilin kanssa: vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, kohonneet maksa-arvot, anemia, leukopenia, kutina ja ihottuma.

Hoito

Yliannoksen tai toksisen tilan yhteydessä suositellaan annettavaksi kolestyramiinia tai lääkehiiltä kiihdyttämään eliminaatiota. Kolestyramiinia on annettu kolmelle vapaaehtoiselle oralisesti annoksena 8 g kolmesti vuorokaudessa 24 tunnin ajan. Plasman A771726-pitoisuus laski noin 40 % vuorokaudessa ja 49 – 65 % 48 tunnissa.

Suun tai nenä-maha-letkun kautta annetun (50 g joka 6. tunti 24 tunnin ajan) lääkehiilen (jauheesta tehty suspensio) on osoitettu vähentävän aktiivisen metaboliitin, A771726, pitoisuuksia plasmassa 37 % 24 tunnissa ja 48 % 48 tunnissa.

Nämä toimenpiteet voidaan toistaa, jos ne ovat kliinisesti tarpeen.

Tutkimukset sekä hemodialyysistä että CAPD-hoidosta (peritoneaalidialyysi) osoittavat, että A771726, leflunomidin primäärimetaboliitti ei ole dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA13.

Ihmisfarmakologia

Leflunomidi on sairauden kulkuun vaikuttava reumalääke, jolla on antiproliferatiivisia ominaisuuksia.

Eläinfarmakologia

Eläinlääkinnässä leflunomidi on todettu tehokkaaksi hoidoksi reumassa ja muissa autoimmuunisairauksissa, sekä elinsiirroissa, pääosin annettaessa herkistysvaiheen aikana. Sillä on immunomoduloivia/immunosuppressiivisia sekä tulehdusta ehkäiseviä ominaisuuksia ja se toimii antiproliferatiivisesti. Leflunomidin suojaavat vaikutukset tulevat parhaiten esiin autoimmuunisairauksien eläinlääkinnässä, kun sitä annetaan sairauden etenemisen varhaisessa vaiheessa. *In vivo* leflunomidi metaboloituu nopeasti ja lähes täydellisesti A771726:ksi, joka on *in vitro* aktiivinen ja jonka oletetaan vastaavan terapeuttisesta tehosta.

Vaikutusmekanismi

A771726, leflunomidin aktiivinen metaboliitti, estää ihmisen dihydro-orotaatti dehydrogenaasi-entsyymin (DHODH) toimintaa ja sillä on antiproliferatiivinen vaikutus.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma

Arava-valmisteen kliininen teho nivelreuman hoidossa osoitettiin neljässä kontrolloidussa tutkimuksessa (1 faasissa II ja 3 faasissa III). Faasin II tutkimus, YU203, satunnaisti 402 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta saamaan plaseboa (n=102), leflunomidia 5 mg/vrk (n=95), 10 mg/vrk (n=101) tai 25 mg/vrk (n=104). Hoidon pituus oli 6 kuukautta.

Kaikki leflunomidia saaneet potilaat käyttivät faasin III tutkimuksissa aloitusannosta 100 mg 3 vuorokautta.

MN301-tutkimus satunnaisti 358 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta saamaan joko leflunomidia 20 mg/vrk (n=133), sulfasalatsiinia 2 g/vrk (n=133) tai plaseboa (n=92). Hoito kesti 6 kuukautta. MN303-tutkimuksessa oli vapaaehtoinen kuusi kuukautta kestävä sokkoutettu jatko-osa MN301-tutkimukselle ilman plaseboryhmää tuottaen 12 kuukauden vertailun leflunomidin ja sulfasalatsiinin välillä.

MN302-tutkimus satunnaisti 999 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta saamaan joko leflunomidia 20 mg/vrk (n=501) tai metotreksaattia 7,5 – 15 mg/viikko (n=498). Folaattihoito oli vapaaehtoista ja sitä käytti vain 10 % potilaista. Hoidon kesto oli 12 kuukautta.

US301-tutkimus satunnaisti 482 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta saamaan leflunomidia 20 mg/vrk (n=182), metotreksaattia 7,5 – 15 mg/viikko (n=182), tai plaseboa (n=118). Kaikki potilaat saivat folaattia 1 mg kahdesti vuorokaudessa. Hoidon kesto oli 12 kuukautta.

Kaikissa kolmessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa leflunomidi oli päivittäisellä annoksella vähintään 10 mg (10 – 25 mg tutkimuksessa YU203, 20 mg tutkimuksissa MN301 ja US301) tilastollisesti merkittävästi parempi kuin plasebo vähentämään nivelreuman oireita ja merkkejä. ACR:n mukaiset (American College of Rheumatology) hoitovasteet YU203-tutkimuksessa olivat plasebolle 27,7 % sekä leflunomidille 5 mg/vrk, 10 mg/vrk ja 25 mg/vrk 31,9 %, 50,5 % ja 54,5 %. Faasin III tutkimuksissa ACR:n mukaiset hoitovasteet leflunomidille 20 mg/vrk verrattuna plaseboon olivat 54,6 % verrattuna 28,6 %:iin (MN301-tutkimus) ja 49,4 % verrattuna 26,3 %:iin (US301-tutkimus). 12 kuukauden aktiivisen hoidon jälkeen ACR:n hoitovasteet leflunomidipotilailla olivat 52,3 % (tutkimukset MN301/303), 50,5 % (MN302-tutkimuksessa) sekä 49,4 % (US301-tutkimus) verrattuna sulfasalatsiinipotilailla todettuun 53,8 %:iin (tutkimukset MN301/303), 64,8 %:iin (US301-tutkimus) sekä 43,9 %:iin (US301-tutkimus) metotreksaattipotilailla. MN302-tutkimuksessa

leflunomidi oli merkittävästi vähemmän tehokas kuin metotreksaatti. Kuitenkaan US301-tutkimuksessa ei todettu merkittävää eroa leflunomidin ja metotreksaatin välillä primääreissä teho mittaavissa parametreissa. Eroa ei havaittu leflunomidin ja sulfasalatsiin välillä (MN301-tutkimus). Leflunomidihoidon teho ilmeni yhden kuukauden ja vakiintui 3 – 6 kuukauden kuluttua ja jatkui koko hoidon ajan.

Yhdessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa verrattiin kahden leflunomidin päivittäisen ylläpitoannoksen, 10 mg ja 20 mg suhteellista tehokkuutta. Tulosten perusteella voidaan todeta, että 20 mg ylläpitoannoksen teho oli parempi, mutta toisaalta turvallisuutta kuvaavat tulokset olivat paremmat 10 mg ylläpitoannoksella.

Pediatriset potilaat

Leflunomidia tutkittiin yhdessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa monikeskustutkimuksessa 94 potilaalla (47 potilasta tutkimushaaraa kohti), jotka sairastivat monen nivelen lastenreumaa. Potilaat olivat 3 – 17-vuotiaita, heillä oli monen nivelen lastenreuma riippumatta puhkeamistypistä, ja he eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattia tai leflunomidia. Tässä tutkimuksessa leflunomidin aloitusannos ja ylläpitoannos perustuivat kolmeen painoluokkaan: < 20 kg, 20 – 40 kg, ja > 40 kg. Erot vasteluvuissa 16 viikon hoidon jälkeen olivat tilastollisesti merkitseviä metotreksaatin eduksi, lastenreuman lieventymisen määritelmä oli (DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Vasteen saaneilla potilailla tämä vaste säilyi 48 viikkoa, (ks. kohta 4.2). Leflunomidin ja metotreksaatin haittavaikutusmalli vaikuttaa samantyyppiseltä, mutta kevyemmällä potilailla käytetty annos johti suhteellisen alhaiseen altistumiseen (ks. kohta 5.2). Tehokkaan ja turvallisen annossuosituksen antaminen näiden tulosten perusteella ei ole mahdollista.

Psoriaasiartriitti

Arava-valmisteen teho osoitettiin yhdessä kontrolloidussa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 3L01, jossa 188 psoriaasiartriitti-potilasta sai Arava-valmistetta 20 mg/vrk. Hoito kesti 6 kuukautta.

Leflunomidi 20 mg/vrk vähensi psoriaasiartriitin oireita merkittävästi paremmin kuin lumelääke: PsARC-vasteen saaneita (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) oli 59 % leflunomidi-ryhmässä ja 29,7 % lume-ryhmässä 6 kk mennessä ($p < 0,0001$). Leflunomidin teho toimintakyvyn paranemiseen ja iholeesioiden pienenemiseen oli vaatimatonta.

Markkinoilletulon jälkeiset tutkimukset

Kliinisen tehon vastetta arvioivassa satunnaistetussa tutkimuksessa potilaat ($n=121$), jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet DMARD-valmisteita, ja joilla oli alkuvaiheen nivelreuma, saivat joko 20 mg tai 100 mg leflunomidia kahdessa rinnakkaisryhmässä kaksoissokkoutettuna tutkimuksen kolmena ensimmäisenä päivänä. Alkuvaihetta seurasi kolmen kuukauden ylläpitovaihe avoimena tutkimuksena, jonka aikana molemmat ryhmät saivat leflunomidia 20 mg päivässä. Kyllästysannoksesta saatavaa lisähyötyä ei havaittu tutkitussa potilasryhmässä. Molemmista hoitoryhmistä saadut lääketurvallisuuden liittyvät tiedot olivat yhdenmukaiset leflunomidin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Ruoansulatuskanavan haittavaikutusten ja kohonneiden maksaentsyymien esiintyvyys oli kuitenkin suurempi potilailla, jotka saivat kyllästysannoksena 100 mg leflunomidia.

5.2 Farmakokinetiikka

Leflunomidi muuttuu nopeasti suolen seinämän ja maksan ensikierron metaboliassa (renkaan avautuminen) aktiiviseksi metaboliitiksi A771726. Kolmella terveellä vapaaehtoisella ei havaittu muuttumatonta radioaktiivisesti merkittyä ^{14}C -leflunomidia plasmasta, virtsasta tai ulosteista. Muissa tutkimuksissa muuttumattoman leflunomidin pitoisuuksia plasmassa on harvoin todettu, kuitenkin ng/ml-pitoisuuksina. Plasmassa ainoa radioaktiivisesti merkitty metaboliitti oli A771726. Tämä metaboliitti vastaa pääasiallisesti kaikesta Arava-valmisteen *in vivo* -aktiivisuudesta.

Imeytyminen

Eritymistä koskevat tiedot ^{14}C -tutkimuksista viittaavat siihen, että ainakin 82 – 95 % annoksesta

imeytyy. A771726:n maksimipitoisuuksien saavuttamiseen kuluva aika vaihtelee suuresti; maksimipitoisuudet voidaan saavuttaa 1 – 24 h kerta-annoksesta. Leflunomidia voidaan annostella ruokailun yhteydessä, koska ruoka ei vaikuta imeytymiseen. Johtuen A771726:n hyvin pitkästä puoliintumisajasta (noin 2 viikkoa) käytettiin kliinisissä tutkimuksissa kyllästysannosta 100 mg/vrk kolmen vuorokauden ajan helpottamaan nopeaa A771726:n pitoisuuksien vakaan tilan saavuttamista. On arvioitu, että ilman kyllästysannosta vakaan tilan plasmapitoisuuksien saavuttaminen vaatisi lähes kahden kuukauden annostelun. Moniannostutkimuksissa reumapotilailla farmakokineettiset parametrit olivat lineaarisia annosalueella 5 – 25 mg. Näissä tutkimuksissa kliininen teho liittyi läheisesti plasman A771726-pitoisuuteen ja leflunomidin päivittäiseen annokseen. Annostasolla 20 mg/vrk keskimääräinen A771726:n plasmapitoisuus vakaassa tilassa oli 35 µg/ml. Kerta-annokseen verrattuna plasmapitoisuudet kasvavat vakaassa tilassa 33 – 35-kertaisiksi.

Jakautuminen

Ihmisen plasmassa A771726 on laajasti sitoutuneena proteiiniin (albumiiniin). A771726:n sitoutumaton fraktio on noin 0,62 %. A771726:n sitoutuminen on lineaarista terapeuttisella pitoisuusalueella. Reumapotilailla sekä kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla A771726:n sitoutuminen plasmassa näytti olevan hieman vähäisempää sekä vaihtelevampaa. A771726:n laaja proteiiniin sitoutuminen saattaa johtaa muiden laajasti sitoutuvien lääkeaineiden syrjäyttämiseen. *In vitro* plasman proteiiniin sitoutumisen interaktiotutkimuksissa varfariinin kanssa kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla ei kuitenkaan voitu osoittaa yhteisvaikutuksia. Vastaavat tutkimukset osoittivat, että ibuprofeeni ja diklofenaakki eivät syrjäyttäneet A771726:a, kun taas tolbutamidi aiheutti A771726:n vapaan fraktion kasvun 2 – 3-kertaiseksi. A771726 syrjäytti ibuprofeenin, diklofenaakin ja tolbutamidin, mutta niiden vapaan fraktion osuus kasvoi vain 10 – 50 %. Näiden vaikutusten kliinistä merkitystä ei ole osoitettu. Yhtenevästi laajan proteiineihin sitoutumisen kanssa on A771726:lla pieni jakaantumistilavuus (noin 11 litraa). Kertymistä erityisesti erytrosyytteihin ei ole havaittu.

Biotransformaatio

Leflunomidi metaboloituu yhdeksi päämetaboliitiksi (A771726) sekä useiksi vähäisemmiksi metaboliiteiksi mukaanlukien TFMA (4-trifluorometyylianiiliini). Metabolinen biotransformaatio leflunomidista A771726:ksi ei ole vain yhden entsyymin kontrolloimaa, ja sen on osoitettu tapahtuvan mikrosomaalisessa ja sytosolisessa solufraktiossa. Interaktiotutkimukset simetidiinillä (epäspesifinen sytokromi P450-estäjä) ja rifampisiinilla (epäspesifinen sytokromi P450-indusoija) viittaavat siihen, että *in vivo* CYP-entsyymit osallistuvat leflunomidin metaboliaan vain vähäisessä määrin.

Eliminaatio

Leflunomidin eliminaatio on hidasta ja sitä kuvaava näennäinen puhdistuma on noin 31 ml/h. Eliminaation puoliintumisaika potilailla on noin 2 viikkoa. Radiomerkityn leflunomidiannoksen jälkeen radioaktiivisuus erittyi samassa suhteessa ulosteeseen, ilmeisesti eliminoitumalla sapen kautta, sekä virtsaan. A771726:a oli havaittavissa virtsasta ja ulosteesta 36 vuorokautta kerta-annoksen jälkeen. Virtsan pääasialliset leflunomidimetaboliitit olivat glukuronideja (pääosin 0 – 24 h näytteissä) ja A771726:n oksaniilihapon johdoksia. Ulostessa pääkomponentti oli A771726.

Ihmisellä suun kautta otettu aktiivihiilisuspensio tai kolestyramiini johtavat merkittävään plasman A771726:n eliminaationopeuden kasvuun ja plasmapitoisuuksien laskuun (ks. kohta 4.9). Tämän oletetaan tapahtuvan suolen dialyysin ja/tai enterohepaattisen kierron estymisen välityksellä.

Munuaisten vajaatoiminta

Leflunomidia annettiin kerta-annoksena 100 mg kolmelle hemodialyysi- ja kolmelle jatkuvaa peritoneaalidialyysihoidoa (CAPD) saavalle potilaalle. A771726:n farmakokinetiikka CAPD-potilailla oli samankaltaista kuin terveillä vapaaehtoisilla. Hemodialyysi-potilailla A771726:n eliminaation todettiin olevan nopeampaa, mikä ei johtunut lääkeaineen erottumisesta dialyysiliuokseen.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilaiden hoidosta ei ole käytettävissä tietoja. Aktiivinen metaboliitti A771726 sitoutuu laajasti proteiineihin ja poistuu maksan metabolian ja sapen erityksen kautta. Maksan vajaatoiminta saattaa vaikuttaa näihin tapahtumiin.

Pediatriset potilaat

A771726:n farmakokinetiikkaa on tutkittu leflunomidin suun kautta tapahtuvan annostuksen jälkeen 73 lapsipotilaalla, jotka sairastivat monen nivelen lastenreumaa (JRA). Lapset olivat iältään 3–17-vuotiaita. Näiden tutkimusten populaatioiden farmakokineettisten analyysien tulokset ovat osoittaneet, että korkeintaan 40 kiloa painavilla lapsipotilailla A771726:n systeeminen altistus on pienempi (mitattuna C_{ss} :llä), verrattuna aikuisiin reumapotilaisiin (ks. kohta 4.2).

Läkkäät potilaat

Tiedot farmakokinetiikasta vanhuksilla (> 65 vuotta) ovat vähäisiä, mutta yhteneväisiä nuoremmilla saatujen tulosten kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia toksisuutta on tutkittu antamalla leflunomidia suun kautta ja intraperitoneaalisesti hiirille ja rotille. Annosteltaessa leflunomidia toistuvasti suun kautta hiirillä 3 kk:n, rotilla ja koirilla 6 kk:n sekä apinoilla 1 kk:n ajan osoitettiin, että toksisuuden pääasialliset kohde-elimet olivat luuydin, veri, ruoansulatuskanava, iho, perna, kateenkorva sekä imusolmukkeet. Päävaikutukset olivat anemia, leukopenia, alentunut verihiutaleiden määrä ja pansytopenia, jotka heijastavat yhdisteen pääasiallista vaikutusmekanismia (DNA-synteesin estoa). Rotilla ja koirilla todettiin Heinzin- ja/tai Howell-Jollyn-kappaleita. Muiden sydämeen, maksaan, sarveiskalvoon ja hengitysteihin kohdistuvien vaikutusten voidaan katsoa olevan immunosuppressiosta johtuvia infektioita. Eläintoksisuus ilmeni ihmisille terapeuttisilla annoksilla.

Leflunomidi ei ollut mutageeninen. Kuitenkin vähäisempi metaboliitti TFMA (4-trifluorometyylianiiliini) aiheutti klastogeenisyyttä ja pistemutaatioita *in vitro*, mutta riittävää tietoa ei ole saatavissa sen mahdollisesta vaikutuksesta *in vivo*.

Karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla leflunomidi ei osoittautunut karsinogeeniseksi. Karsinogeenisuustutkimuksessa hiirillä malignin lymfooman insidenssi kasvoi koirilla suurimmalla annostasolla. Tämän katsottiin johtuvan leflunomidin immunosuppressiivisesta vaikutuksesta. Naarashiirillä todettiin annoksesta riippuvasti bronkiolialveolaaristen adenoomien ja keuhkokarsinoomien insidenssin kohoamista. Hiirillä todettujen löydösten merkityksestä leflunomidin kliiniseen käyttöön ei ole varmuutta.

Leflunomidi ei ollut antigeeninen eläinmalleissa.

Leflunomidi oli alkiotoksinen ja teratogeeninen rotilla ja kaneilla annoksilla, jotka ovat terapeuttisella annosalueella ja toistuvan annostelun toksisuuskokeissa sen havaittiin vaikuttavan haitallisesti urosten lisääntymiselimiin. Hedelmällisyys ei laskenut.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Maissitärkkelys

Povidoni (E1201)

Krospovidoni (E1202)

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti (E470b)
Laktoosimonohydraatti

Kalvopäällyste:

Talkki (E553b)
Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 8000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Purkki: Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus: Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus. Pakkauskoot: 30 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Purkki: 100 ml:n laajasuinen HDPE-pullo, jossa kierrekorkki kuivausainekapselilla.
Sisältää 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi-aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksa.

8. NUMEROT YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ

EU/1/99/118/001-004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. syyskuuta 1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. syyskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arava 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 20 mg leflunomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen tabletti sisältää 72 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Kellertävä tai okran värinen ja kolmikulmainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on painatus ZBO.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Leflunomidi on tarkoitettu aikuisten

- aktiivisen nivelreuman hoitoon sairauden kulkuun pitkällä aikavälillä vaikuttavana reumalääkkeenä (DMARD),
- aktiivisen psoriaasiartriitin hoitoon.

Äskettäinen tai samanaikainen hoito maksa- tai hematotoksisilla DMARD-valmisteilla (esim. metotreksaatti) saattaa johtaa vakavien haittavaikutusten riskin lisääntymiseen; siksi leflunomidihoitoa aloitettaessa tulee tarkkaan harkita nämä hyöty/haitta näkökohdat.

Lisäksi leflunomidin vaihto toiseen DMARD:iin ilman elimistöä poistamismenetelmän käyttöä (ks. kohta 4.4) saattaa lisätä haittavaikutusten mahdollisuutta pitkäänkin vaihtamisen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon ja sen aloittamisen tulee tapahtua nivelreumaan ja psoriaasiartriittiin perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.

Alaniiniaminotransferaasi (ALAT) tai seerumin glutamopyruvaattitransferaasi (SGPT) sekä täydellinen verenkuva, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja verihiutaleet on tarkistettava samanaikaisesti ja yhtä usein täydellisen verenkuvan kanssa:

- ennen leflunomidihoidon aloittamista,
- 2 viikon välein hoidon ensimmäisten 6 kuukauden aikana, ja
- sen jälkeen 8 viikon välein (ks. kohta 4.4).

Annostus

- Nivelreuma: leflunomidihoito aloitetaan yleensä kyllästysannoksella 100 mg vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan. Kyllästysannoksen poisjättäminen voi vähentää haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 5.1).

Suosittelun ylläpitoannos on 10 – 20 mg kerran päivässä riippuen taudin vaikeudesta (aktiivisuudesta).

- Psoriaasiartriitti: leflunomidihoidon aloitetaan kyllästysannoksella 100 mg vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan.
Suositeltu ylläpitoannos on 20 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.1).

Terapeuttinen vaikutus alkaa yleensä 4 – 6 viikossa ja se voi voimistua vielä 4 – 6 kuukauden ajan.

Annosta ei suositella säädettäväksi lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Annosta ei tarvitse säätää yli 65-vuotiailla potilailla.

Pediatriset potilaat

Arava-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille, koska tehoa ja turvallisuutta lastenreumassa (JRA) ei ole osoitettu (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Arava-tabletit otetaan suun kautta. Tabletit pitää niellä kokonaisina riittävän nestemäärän kera. Ruoka ei vaikuta leflunomidin imeytymiseen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys (erityisesti jos aiemmin on esiintynyt Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä tai erythema multiformea) vaikuttavalle aineelle, pääasialliselle aktiiviselle metaboliitille teriflunomidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla on maksan toiminnan häiriö.
- Potilaat, joilla on vaikea immuunijärjestelmän puutostila, esim. AIDS.
- Potilaat, joiden luuytimen toiminta on merkittävästi heikentynyt tai joilla on merkittävä anemia, leukopenia, neutropenia tai trombosytopenia jonkun muun syyn kuin nivelreuman tai psoriaasiartriitin aiheuttamana.
- Potilaat, joilla on vaikea infektio, (ks. kohta 4.4).
- Potilaat, joiden munuaisten vajaatoiminta on keskivaikea tai vaikea, koska tästä potilasryhmästä ei ole riittävästi kliinistä kokemusta.
- Potilaat, joilla on vaikea hypoproteinemiamia, esim. nefroottinen oireyhtymä.
- Raskaana olevat tai hedelmällisessä iässä olevat naiset, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä leflunomidihoidon aikana sekä sen jälkeen niin kauan kun seerumin aktiivisen metaboliitin pitoisuudet ylittävät 0,02 mg/l (ks. kohta 4.6). Raskauden mahdollisuus tulee sulkea pois ennen leflunomidihoidon aloittamista.
- Imettävät naiset (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Samanaikainen hoito maksa- tai hematotoksisilla DMARD-valmisteilla (esim. metotreksaatti) ei ole suositeltavaa.

Leflunomidin aktiivisella metaboliitilla, A771726, on pitkä puoliintumisaika, tavallisesti 1 – 4 viikkoa. Vakavia haittavaikutuksia saattaa ilmetä (esim. maksa- tai hematotoksisuus, allergiset reaktiot, ks. alla), vaikka hoito leflunomidilla olisi lopetettukin. Tämän vuoksi, kun tällaista toksisuutta ilmenee tai jos jostain muusta syystä on tarpeen poistaa A771726 elimistöstä nopeasti, on käytettävä elimistöstä poistamismenetelmää. Toimenpide voidaan toistaa, jos se on kliinisesti tarpeen.

Elimistöstä poistamismenetelmä ja muut suositeltavat toimenpiteet raskautta suunniteltaessa tai ei-toivotun raskauden osalta ks. kohta 4.6.

Maksareaktiot

Leflunomidihoidon aikana on raportoitu harvinaisia tapauksia vakavasta maksavauriosta, mukaan lukien joitakin fataaleja tapauksia. Useimmat tapaukset ilmenivät 6 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Samanaikainen hoito muilla maksatoksisilla lääkevalmisteilla oli yleistä. Seurantasuosistusten tarkka noudattaminen on tärkeää.

ALAT (SGPT) on tarkistettava ennen leflunomidihoidon aloittamista ja yhtä usein täydellisen veren kuvan kanssa (2 viikon välein) hoidon ensimmäisten 6 kuukauden aikana, ja sen jälkeen 8 viikon välein.

Mikäli ALAT (SGPT)-arvo on 2 – 3-kertainen viitearvojen ylärajaan verrattuna, voidaan annoksen laskemista harkita 20 mg:sta 10 mg:aan ja maksan toimintakokeita on seurattava viikoittain. Jos ALAT (SGPT) on jatkuvasti koholla yli 2-kertaisesti viitearvojen ylärajaan verrattuna tai jos se kohoaa enemmän kuin 3-kertaisesti yli viitearvojen ylärajan, tulee leflunomidihoidon keskeyttää ja aloittaa elimistöstä poistamismenetelmän käyttö. Leflunomidihoidon keskeyttämisen jälkeen suositellaan maksaentsyymien seurannan jatkamista, kunnes maksaentsyymien tasot ovat normalisoituneet.

Alkoholin käyttöä suositellaan vältettäväksi leflunomidihoidon aikana mahdollisten additiivisten maksatoksisten vaikutusten vuoksi.

Koska leflunomidin aktiivinen metaboliitti, A771726, on runsaasti proteiineihin sitoutuneena ja koska se erittyy maksan metabolian ja sapen kautta, odotetaan A771726:n plasmapitoisuuksien nousevan hypoproteinemiaa sairastavilla potilailla. Arava on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea hypoproteinemia tai maksan toiminnan häiriö (ks. kohta 4.3).

Hematologiset reaktiot

Ennen leflunomidihoidon aloittamista tulee määrittää yhdessä ALAT-määrityksen kanssa täydellinen verenkuvakin mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja verihiutaleet. Määritys tulee toistaa 2 viikon välein ensimmäisten kuuden kuukauden aikana ja sen jälkeen 8 viikon välein.

Hematologisten häiriöiden vaara on kohonnut potilailla, joilla on anemia, leukopenia, ja/tai trombositopenia, tai joiden luuydin ei toimi kunnolla, tai joilla on luuytimen suppression vaara. Jos tällaisia vaikutuksia ilmenee, tulee harkita elimistöstä poistamismenetelmän käyttöä (ks. alla) A771726:n plasmapitoisuuksien laskemiseksi.

Vaikeiden hematologisten reaktioiden yhteydessä, pansytopenia mukaan lukien, tulee Arava ja muu samanaikainen myelosuppressiivinen hoito keskeyttää ja aloittaa leflunomidin elimistöstä poistamismenetelmän käyttöä.

Yhdistäminen muihin hoitoihin

Leflunomidin käyttöä samanaikaisesti reumasairauksissa käytettyjen malarialääkkeiden (esim. klorokiini ja hydroksiklorokiini), intramuskulaarisen tai oraalisen kullin, D-penisillamiinin, atsatiopriinin ja muiden immunosuppressiivisten aineiden kuten tuumorinekroositekijä alfan (TNF-a) estäjien kanssa ei ole vielä riittävästi tutkittu satunnaistetuissa tutkimuksissa (poikkeuksena

metotreksaatti, ks. kohta 4.5). Erityisesti pitkäaikaisen yhdistelmähoidon riskiä ei tunneta. Koska sellainen hoito saattaa johtaa additiiviseen tai jopa synergistiseen toksisuuteen (esim. maksa- tai hematotoksisuus), yhdistäminen toisen DMARD:in (esim. metotreksaatti) kanssa ei ole suositeltavaa.

Teriflunomidin ja leflunomidin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska leflunomidi on teriflunomidin kanta-aine.

Vaihto muihin hoitoihin

Koska leflunomidi säilyy elimistössä pitkään, vaihto toiseen DMARD:iin (esim. metotreksaatti) ilman elimistöstä poistamismenetelmän käyttöä (ks. alla) saattaa pitkänkin ajanjakson jälkeen lisätä hoidon riskiä (esim. kineettinen interaktio, elintoksisuus).

Vastaavasti, äskettäinen hoito maksa- tai hematotoksisilla lääkevalmisteilla (esim. metotreksaatti) saattaa lisätä haittavaikutusten määrää; siksi leflunomidihoidoa aloitettaessa tulee tarkkaan harkita näitä hyöty/haittanäkökohtia ja suositellaan potilaan tarkkaa seuraamista välittömästi lääkkeen vaihdon jälkeen.

Ihoreaktiot

Ulseratiivisen stomatiitin yhteydessä leflunomidilääkitys tulee keskeyttää.

Leflunomidilla hoidetuilla potilailla on hyvin harvoin raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä ja lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Havaittaessa iho- tai limakalvoreaktioita, jotka herättävät epäilyn tällaisista vakavista reaktioista, tulee Arava ja muu mahdollinen reaktioihin liittyvä hoito välittömästi keskeyttää ja käynnistää leflunomidin elimistöstä poistamismenetelmä. Täydellinen elimistöstä poistaminen on välttämätöntä näissä tilanteissa ja uudelleen altistus leflunomidille on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Märkärakkulaista psoriaasia ja psoriaasin pahenemista on raportoitu ilmenneen leflunomidin käytön jälkeen. Hoidon lopettamista voidaan harkita ottaen huomioon potilaan sairaus ja taustatiedot.

Infektiot

Tunnetusti monet immunosuppressiiviset lääkevalmisteet – kuten leflunomidi – voivat altistaa potilaita infektioille mukaan lukien opportunistiset infektiot. Infektiot voivat olla tavanomaista vaikeampia ja siksi niiden varhainen ja tehokas hoito on tärkeää. Vaikeahoitoisen infektion esiintyessä saattaa olla tarpeen keskeyttää leflunomidihoidon ja käyttää elimistöstä poistamismenetelmää, kuten on kuvattu alla.

Leflunomidia ja muita immunosuppressantteja saaneilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa raportoitu progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML).

Kaikki potilaat on arvioitava ennen hoidon aloittamista aktiivisen ja inaktiivisen (latentin) tuberkuloosin varalta paikallisten suositusten mukaisesti. Arviointi voi sisältää soveltuvin osin anamneesin, tiedon mahdollisista aikaisemmista tuberkuloosikontakteista ja/tai asianmukaiset tutkimukset kuten keuhkojen röntgenkuvaus, tuberkuliinikoe ja/tai gammainterferonitesti. Lääkäreitä muistutetaan tuberkuliini-ihotestien virheellisten tulosten riskistä erityisesti vaikeasti sairailta ja immuunipuutteisilla potilailla. Potilaita, joilla on anamneesissa tuberkuloosi, on seurattava tarkkaan infektion mahdollisen uusiutumisen varalta.

Keuhkoreaktiot

Interstitiaalista keuhkosairautta ja harvoissa tapauksissa keuhkoverenpainetautia on raportoitu leflunomidihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on ollut interstitiaalinen keuhkosairaus, voi olla suurempi riski niiden ilmenemiseen. Leflunomidin indusoima interstitiaalinen keuhkosairaus on potentiaalisesti kuolemaan johtava, ja saattaa esiintyä akuutisti hoidon aikana. Keuhko-oireiden, kuten yskän tai hengenahdistuksen ilmeneminen, saattavat vaatia hoidon keskeyttämistä ja tarkempia

tutkimuksia.

Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet Arava-valmistetta. Useimmat potilaat toipuivat Arava-hoidon lopettamisen jälkeen. Tutkimustulokset osoittivat kuitenkin suurta vaihtelua; jotkut potilaat paranivat neuropatiasta ja joillakin oireet jatkuivat. Yli 60 vuoden ikä, samanaikainen neurotoksinen lääkitys ja diabetes voivat lisätä perifeerisen neuropatian riskiä. Jos Arava-valmistetta käyttävälle potilaalle kehittyy perifeerinen neuropatia, harkitse Arava-hoidon lopettamista ja lääkkeen poistamista elimistöstä (ks. kohta 4.4).

Koliitti

Leflunomidilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu koliittia, myös mikroskooppista koliittia. Leflunomidilla hoidetuille potilaille, joilla esiintyy tuntemattomasta syystä johtuvaa kroonista ripulia, on tehtävä asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet.

Verenpaine

Verenpaine tulee tarkistaa ennen hoidon aloittamista ja sitä tulee seurata säännöllisesti sen jälkeen.

Suosituksot miehille, jotka suunnittelevat perheenisäystä

Miespotilaiden tulee tietää mahdollisesta siittiöväälitteisestä sikiötoksisuudesta. Luotettavaa ehkäisymentelmää tulee käyttää leflunomidihoidon ajan.

Siittiöväälitteisen sikiötoksisuuden riskistä ei ole saatavilla erityistä tietoa. Tämän erityisen riskin arvioimiseksi ei ole suoritettu eläinkokeita. Mahdollisen riskin minimoimiseksi perheenisäystä suunnittelevien miesten tulisi harkita leflunomidihoidon lopettamista ja ottaa joko kolestyramiinia 8 g kolmesti vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan tai 50 g jauhemaista lääkehiiltä 4 kertaa vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan.

Tämän jälkeen kummassakin tapauksessa A771726-pitoisuus plasmassa mitataan ensimmäisen kerran. A771726-pitoisuus tulee mitata uudelleen aikaisintaan 14 vuorokauden kuluttua. Jos molemmat plasmapitoisuudet ovat < 0,02 mg/l, ja sen lisäksi on kulunut vähintään 3 kuukauden odotusjakso, on sikiötoksisuuden riski hyvin pieni.

Elimistöstä poistamismenelmä

8 g kolestyramiinia 3 kertaa vuorokaudessa. Vaihtoehtoisesti 50 g jauhemaista lääkehiiltä 4 kertaa vuorokaudessa. Täydellinen elimistöstä poistaminen kestää yleensä 11 vuorokautta. Hoidon pituutta voidaan muuttaa riippuen kliinisistä tekijöistä tai laboratorioarvoista.

Laktoosi

Arava sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla ilmenevä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tulisi käyttää tätä lääkevalmistetta.

Häiriö ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden määrittämisessä

Ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden mittaustulokset saattavat olla virheellisen matalia leflunomidin- ja/ta teriflunomidin- (leflunomidin aktiivinen aineenvaihduntatuote) –hoidon aikana riippuen ionisoituneen kalsiumin mittaamisessa käytetyn analysaattorin tyypistä (esimerkiksi verikaasuanalysaattori). Siksi havaitun matalan ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden uskottavuutta on epäiltävä potilailla, jotka saavat leflunomidin- tai teriflunomidin- hoitoa. Jos mittaustulokset epäilyttävät, suositellaan määrittämään seerumin kalsiumin pitoisuus suhteutettuna kokonaisalbumiiniin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

Haittavaikutukset saattavat lisääntyä äskettäisen tai samanaikaisen maksa- tai hematotoksisten lääkevalmisteiden käytön kanssa tai kun leflunomidihoidoa seuraa hoito tällaisilla lääkevalmisteilla ilman elimistöstä poistamismenetelmän käyttöä (ks. myös ohjeet koskien yhdistämistä muihin hoitoihin, kohta 4.4). Tämän vuoksi suositellaan maksaentsyymien ja veriarvojen tarkkaa seuraamista välittömästi lääkkeen vaihdon jälkeen.

Metotreksaatti

Pienessä tutkimuksessa (n=30), jossa leflunomidia (10 – 20 mg vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti metotreksaatin (10 – 25 mg viikossa) kanssa, havaittiin maksa-arvojen kaksin- tai kolminkertaistuvan viidellä potilaalla kolmestakymmenestä. Kaikki maksa-arvot korjautuivat, 2:lla molempien lääkehoitojen jatkuessa ja 3:lla leflunomidin keskeyttämisen jälkeen. Viidellä muulla potilaalla havaittiin yli kolminkertaiset arvot. Myös nämä korjautuivat, 2:lla molempien hoitojen jatkuessa ja 3:lla leflunomidin keskeyttämisen jälkeen.

Nivelreumapotilailla ei esiintynyt farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia leflunomidin (10 – 20 mg/vrk) ja metotreksaatin (10 – 25 mg/viikko) välillä.

Rokotukset

Leflunomidihoidon aikana saatujen rokotusten tehosta tai turvallisuudesta ei ole kliinistä tietoa. Eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöä ei kuitenkaan suositella. Leflunomidin pitkä puoliintumisaika on otettava huomioon harkittaessa rokottamista eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävällä rokotteella Arava-hoidon lopettamisen jälkeen.

Varfariini ja muut kumariiniantikoagulantit

Protrombiiniajan pidentymisestä on raportoitu, kun leflunomidia ja varfariinia on käytetty samanaikaisesti. Kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa A771726:lla havaittiin farmakodynaaminen yhteisvaikutus varfariinin kanssa (ks. jäljempänä). Siksi varfariinin tai muun kumariiniantikoagulantin samanaikaisen käytön yhteydessä suositellaan tarkkaa INR-arvon (International Normalised Ratio) seuranta ja mittauksia.

Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit)/kortikosteroidit

Potilaan jo saadessa tulehduskipulääkkeitä (NSAIDit) ja/tai kortikosteroideja voidaan näitä jatkaa leflunomidihoidon aikana.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus leflunomidiin:

Kolestyramiini tai lääkehiili

Leflunomidia ei suositella käytettäväksi potilailla, joita hoidetaan kolestyramiinilla tai jauhemaisella lääkehiilellä, koska tämä johtaa nopeaan ja merkittävään plasman A771726:n (leflunomidin aktiivinen metaboliitti; ks. myös kohta 5) pitoisuuden laskuun. Mekanismin oletetaan johtuvan A771726:n enterohepaattisen kierron ja/tai suolen dialyysin keskeytymisestä.

CYP450:n estäjät ja induktorit

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* inhibiitiotutkimukset viittaavat siihen, että sytokromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 ja 3A4 osallistuvat leflunomidin metaboliaan. *In vivo* interaktiitotutkimuksessa leflunomidilla ja simetidiinillä (epäspesifinen heikko sytokromi P450:n (CYP) estäjä) ei voitu osoittaa merkittävävaikutusta altistukseen A771726:lle. Samanaikainen kerta-annos leflunomidia toistuvasti

rifampisiiniä (epäspesifinen sytokromi P450:n induktori) saavilla henkilöillä johti A771726:n huippupitoisuuksien kohoamiseen noin 40 %, kun taas AUC ei merkittävästi muuttunut. Tämän vaikutuksen mekanismi ei ole tiedossa.

Leflunomidin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin:

Oraaliset ehkäisyvalmisteet

Tutkimuksessa, jossa leflunomidia annettiin samanaikaisesti kolmivaiheisen ehkäisytabletin kanssa (sisältäen 30 µg etinyyliestradiolia) terveille vapaaehtoisille, ei pillereiden ehkäisytehon todettu laskevan ja A771726:n farmakokinetiikka oli ennustetuissa rajoissa. Farmakokineettinen yhteisvaikutus havaittiin oraalisten ehkäisyvalmisteiden ja A771726:n välillä (ks. jäljempänä).

Seuraavat farmakokineettiset ja farmakodynaamiset yhteisvaikutustutkimukset tehtiin A771726:lla (leflunomidin pääasiallinen aktiivinen metaboliitti). Koska vastaavia lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia ei voida poissulkea leflunomidin suositelluilla annoksilla, seuraavat tutkimustulokset ja suositukset pitää ottaa huomioon leflunomidilla hoidetuille potilaille:

Vaikutus repaglinidiin (CYP2C8:n substraatti)

Repaglinidin keskimääräinen C_{max} -arvo nousi 1,7-kertaiseksi ja AUC-arvo 2,4-kertaiseksi, kun A771726:ta annettiin toistuvina annoksina, viitaten siihen, että A771726 on CYP2C8:n estäjä *in vivo*. Siksi suositellaan niiden potilaiden tarkkaa seurantaa, jotka käyttävät samanaikaisesti CYP2C8:n välityksellä metaboloituvia lääkkeitä kuten repaglinidia, paklitakselia, pioglitatsonia tai rosiglitatsonia, koska he voivat saada suuremman altistuksen.

Vaikutus kofeiiniin (CYP1A2:n substraatti)

Toistuvat annokset A771726:ta pienensivät kofeiinin keskimääräistä C_{max} -arvoa 18 %:lla ja AUC-arvoa 55 %:lla, mikä viittaa siihen, että A771726 voi olla heikko CYP1A2:n induktori *in vivo*. Siksi CYP1A2:n välityksellä metaboloituvia lääkkeitä (kuten duloksetiini, alosetroni, teofylliini ja titaaniidiini) on käytettävä varoen hoidon aikana, koska se saattaa johtaa näiden valmisteiden tehon heikkenemiseen.

Vaikutus OAT3:n (Organic Anion Transporter, orgaanisten anionien kuljettaja) substraatteihin
Kefaklorin keskimääräinen C_{max} -arvo nousi 1,43-kertaiseksi ja AUC-arvo 1,54-kertaiseksi, kun A771726:ta annettiin toistuvina annoksina, viitaten siihen, että A771726 on OAT3:n estäjä *in vivo*. Siksi varovaisuutta suositellaan samanaikaisessa käytössä OAT3:n substraattien, kuten kefaklorin, bentsyyliipenisilliinin, siprofloksasiinin, indometasiinin, ketoprofeenin, furosemidin, simetidiinin, metotreksaatin ja tsidovudiinin kanssa.

Vaikutus BCRP:n (Breast Cancer Resistance Protein) ja/tai OATP1B1/B3 :n (Organic Anion Transporting Polypeptide B1 and B3, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi B1 ja B3) substraatteihin

Rosuvastatiinin keskimääräinen C_{max} -arvo nousi 2,65-kertaiseksi ja AUC-arvo 2,51-kertaiseksi, kun A771726:ta annettiin toistuvina annoksina. Tällä plasman rosuvastatiinialtistuksen nousulla ei ollut kuitenkaan selvää vaikutusta HMG-CoA-reduktaasin aktiivisuuteen. Yhteiskäytössä rosuvastatiinin annoksen pitää olla korkeintaan 10 mg kerran vuorokaudessa. Varovaisuutta on noudatettava myös samanaikaisessa käytössä muiden BCRP:n substrattien (esim. metotreksaatti, topotekaani, sulfasalatsiini, daunorubisiini, doksorubisiini) ja OATP-ryhmän, erityisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjinä (esim. simvastatiini, atorvastatiini, pravastatiini, metotreksaatti, nateglinidi, repaglinidi, rifampisiini) kanssa. Potilaita pitää seurata huolellisesti lääkevalmisteiden liiallisen altistuksen merkkien ja oireiden varalta ja näiden lääkevalmisteiden annoksen pienentämistä pitää harkita.

Vaikutus oraalisiin ehkäisyvalmisteisiin (etinyyliestradioli 0,03 mg ja levonorgestreeli 0,15 mg)
Etinyyliestradiolin keskimääräinen C_{max} -arvo nousi 1,58-kertaiseksi ja AUC_{0-24} -arvo 1,54-kertaiseksi ja levonorgestreelin C_{max} -arvo nousi 1,33-kertaiseksi ja AUC_{0-24} -arvo 1,41-kertaiseksi, kun A771726:ta annettiin toistuvina annoksina. Vaikka tällä yhteisvaikutuksella ei odoteta olevan

haitallista vaikutusta oraalisten ehkäisyvalmisteiden tehoon, oraalisen ehkäisyvalmisteen tyyppiä on syytä harkita.

Vaikutus varfariiniin (CYP2C9:n substraatti)

Toistuvina annoksina annettuna A771726:lla ei ollut vaikutusta S-varfariinin farmakokinetiikkaan, mikä osoittaa, että A771726 ei ole CYP2C9:n estäjä tai induktori. INR-huippuarvossa havaittiin kuitenkin 25 %:n pieneneminen, kun A771726:ta annettiin samanaikaisesti varfariinin kanssa verrattuna varfariinin antoon yksinään. Siksi tarkkaa INR-arvon seurantaa ja mittauksia suositellaan, kun varfariinia annetaan samanaikaisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Leflunomidin aktiivisen metaboliitin, A771726, epäillään aiheuttavan vaikeita synnynnäisiä epämuodostumia, jos leflunomidia käytetään raskauden aikana. Arava on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää luotettavaa ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 2 vuotta sen jälkeen (ks. ”lääkkeetön jakso” alla) tai 11 päivän ajan hoidon jälkeen (ks. nopeutettu ”elimistöstä poistamismenetelmä”, alla).

Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi raskaustestin suorittamiseksi, jos kuukautiset ovat vähänkin myöhässä tai on muita syitä epäillä raskautta. Jos testi on positiivinen, tulee lääkärin ja potilaan keskustella sikiölle aiheutuvista riskeistä. On mahdollista, että kuukautisten myöhästyessä nopea aktiivisen metaboliitin veripitoisuuksien alentaminen lääkkeen eliminaatiota kiihdyttämällä alla kuvatuin menetelmin, saattaa laskea leflunomidin sikiölle aiheuttamaa riskiä.

Pienessä tutkimuksessa naisilla (n=64), jotka tulivat vahingossa raskaaksi leflunomidihoidon aikana ja lääkitys jatkui vielä enintään kolme viikkoa hedelmöityksen jälkeen, ja jota seurasi lääkkeen elimistöstä poistaminen, ei havaittu merkittäviä eroja (p=0,13) vakavien epämuodostumien kokonaismäärässä (5,4 %) verrattuna kumpaankin vertailuryhmään (4,2 % sairailta potilailla [n=108] ja 4,2 % terveillä raskaana olevilla naisilla [n=78]).

Raskautta suunnitteleville leflunomidihoidoa saaville naisille suositellaan toista seuraavista menetelmistä sen varmistamiseksi, että sikiö ei altistu toksisille A771726-pitoisuuksille (tavoitetaso alle 0,02 mg/ml):

Lääkkeetön jakso

A771726:n plasmapitoisuudet saattavat olla pitkään yli 0,02 mg/l. Konsentraation voidaan olettaa laskevan alle 0,02 mg/l noin kahden vuoden jälkeen leflunomidihoidon loppumisesta.

Kahden vuoden lääkkeettömän jakson jälkeen A771726:n plasmapitoisuudet mitataan ensimmäisen kerran. Tämän jälkeen A771726:n plasmapitoisuus tulee mitata uudelleen aikaisintaan 14 vuorokauden kuluttua. Teratogeenisuuden riskiä ei ole odotettavissa, jos molemmat plasmapitoisuudet ovat alle 0,02 mg/l.

Jos haluat lisätietoja näytteiden ottamisesta ota ystävällisesti yhteyttä myyntiluvan haltijaan tai sen paikalliseen edustajaan (ks. kohta 7).

Elimistöstä poistamismenetelmä

Leflunomidihoidon lopettamisen jälkeen:

- 8 g kolestyramiinia 3 kertaa vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan,

- vaihtoehtoisesti 50 g jauhemaista lääkehiiltä 4 kertaa vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan.

Kuitenkin myös kummankin menetelmän jälkeen tarvitaan varmennus kahdella testillä aikaisintaan 14 päivän välein sekä puolentoista kuukauden lääkkeetön jakso ensimmäisestä 0,02 mg/l pitoisuuden alittavasta plasmapitoisuudesta fertilisaatioon.

Hedelmällisessä iässä oleville naisille tulee kertoa, että hoidon päättymisen jälkeen tarvitaan kahden vuoden lääkkeetön jakso ennen kuin he saavat tulla raskaaksi. Mikäli luotettavan ehkäisymenetelmän käyttö noin kahden vuoden lääkkeettömän jakson ajan tuntuu epäkäytännölliseltä, voidaan suositella ennaltaehkäisevää elimistöstä poistamismenetelmää.

Sekä kolestyramiini että jauhemainen lääkehiili saattavat vaikuttaa estrogeenien ja progestiinien imeytymiseen siten, että ehkäisytabletteilla ei voida taata kolestyramiinin tai jauhemaisten lääkehiilien elimistöstä poistamismenetelmän käytön aikana luotettavaa ehkäisyä. Vaihtoehtoisten ehkäisymenetelmien käyttöä suositellaan.

Imetys

Eläinkokeet viittaavat siihen, että leflunomidi tai sen metaboliitit erittyvät äidinmaitoon. Imetyksen aikana ei siksi tule käyttää leflunomidia.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä hedelmällisyyskokeissa ei havaittu vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen, mutta urosten lisääntymiselimien haittavaikutuksia havaittiin toistetuilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Haittavaikutusten, kuten huimauksen, vuoksi potilaan keskittymis- ja reaktiokyky saattavat heikentyä. Tällöin potilaiden tulisi pidättäytyä ajamasta autoa tai käyttämästä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Useimmiten leflunomidin käytön yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat: lievä verenpaineen nousu, leukopenia, parestesia, päänsärky, huimaus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suun limakalvon vauriot (esim. aftainen stomatiitti, suun haavaumat), vatsakipu, lisääntynyt hiustenlähtö, ekseema, ihottuma (mukaan lukien makulopapulaarinen ihottuma), kutina, kuiva iho, jännetupen tulehdus, kohonnut kreatiinifosfokinaasi, ruokahaluttomuus, laihtuminen (tavallisesti vähäpätöinen), astenia, lievät allergiset reaktiot ja maksa-arvojen nousu (transaminaasit [erityisesti ALAT], harvemmin gamma-GT, alkaliinifosfataasi, bilirubiini).

Esiintymistiheyksien luokittelu:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

Harvinainen: vaikeat infektiot mukaan lukien sepsis, joka voi johtaa kuolemaan.

Kuten muutkin immunosuppressiiviset aineet, leflunomidi voi lisätä infektioherkkyyttä mukaan lukien opportunistiset infektiot (ks. myös kohta 4.4). Siten infektioiden esiintyvyys saattaa lisääntyä (erityisesti riniitti, bronkiitti ja pneumonia).

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Joidenkin immunosuppressiivisten aineiden käytön yhteydessä tiedetään maligniteetin, erityisesti lymfoproliferatiivisten sairauksien, vaaran kasvavan.

Veri ja imukudos

Yleinen: leukopenia (leukosyytit $>2 \times E9/l$)
Melko harvinainen: anemia, lievä trombosytopenia (trombosyytit $<100 \times E9/l$)
Harvinainen: pansytopenia (mahdollisesti antiproliferatiivisesta mekanismista aiheutuva), leukopenia (leukosyytit $<2 \times E9/l$), eosinofilia
Hyvin harvinainen: agranulosytoosi

Äskettäiseen, samanaikaiseen tai peräkkäiseen potentiaalisesti myelotoksisten lääkkeiden käyttöön saattaa liittyä suurempi hematologisten vaikutusten riski.

Immuunijärjestelmä

Yleinen: lievät allergiset reaktiot
Hyvin harvinainen: vaikeat anafylaktiset/anafylaktista sokkia muistuttavat reaktiot, vaskuliitti, mukaan lukien ihoalueen nekrotisoiva vaskuliitti

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: kohonnut kreatiiniinifosfokinaasi
Melko harvinainen: hypokalemia, hyperlipidemia, hypofosfatemia
Harvinainen: kohonnut LDH
Tuntematon: hypourikemia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: ahdistuneisuus

Hermosto

Yleinen: parestesiat, päänsärky, huimaus, perifeerinen neuropatia

Sydän

Yleinen: lievä verenpaineen nousu
Harvinainen: vaikea verenpaineen nousu

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: interstitiaali keuhkosairaus (mukaan lukien interstitiaali pneumonia), joka saattaa johtaa kuolemaan
Tuntematon: keuhkoverenpainetauti

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: koliitti mukaan lukien mikroskooppinen koliitti, kuten lymfosyyttinen koliitti ja kollageenikoliitti, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suun limakalvon sairaudet (esim. aftainen stomatiitti, suun haavaumat), vatsakivut
Melko harvinainen: makuaistin häiriöt
Hyvin harvinainen: haimatulehdus

Maksa ja sappi

Yleinen: maksa-arvojen kohoaminen (transaminaasit [erityisesti ALAT], harvemmin gamma-GT, alkalinen fosfataasi, bilirubiini)
Harvinainen: maksatulehdus, ikterus/kolestaasi
Hyvin harvinainen: vaikea maksavaurio, kuten maksan vajaatoiminta ja äkillinen maksanekroosi, joka saattaa johtaa kuolemaan.

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen:	lisääntynyt hiustenlähtö, ekseema ihottuma (mukaan lukien makulopapulaarinen ihottuma), kutina, kuiva iho
Melko harvinainen:	urtikaria
Hyvin harvinainen:	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme
Tuntematon:	ihon lupus erythematosus, märkärakkulainen psoriaasi tai psoriaasin paheneminen, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen:	jännetupen tulehdus
Melko harvinainen:	jänteen repeämä

Munuaiset ja virtsatie

Tuntematon:	munuaisten vajaatoiminta
-------------	--------------------------

Sukupuolielimet ja rinnat

Tuntematon:	marginaalinen (palautuva) lasku sperman siittiöpitoisuuksissa, kokonaissperman määrässä ja siittiöiden nopeassa kokonaisliikkuvuudessa
-------------	--

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen:	ruokahaluttomuus, painon lasku (tavallisesti merkityksetöntä), heikotus
----------	---

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Pitkäkestoista yliannostusta on raportoitu potilaista, jotka ovat käyttäneet jopa 5 kertaa suositeltua suurempia Arava-valmisteen päiväannoksia. Akuuttia yliannostusta on raportoitu aikuisilla ja lapsilla. Useimpiin yliannostustapauksiin ei liittynyt raportoituja haittatapahtumia. Haittatapahtumat olivat yhdenmukaisia leflunomidin turvallisuusprofiilin kanssa: vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, kohonneet maksa-arvot, anemia, leukopenia, kutina ja ihottuma.

Hoito

Yliannoksen tai toksisen tilan yhteydessä suositellaan annettavaksi kolestyramiinia tai lääkehiiltä kiihdyttämään eliminaatiota. Kolestyramiinia on annettu kolmelle vapaaehtoiselle oralisesti annoksena 8 g kolmesti vuorokaudessa 24 tunnin ajan. Plasman A771726-pitoisuus laski noin 40 % vuorokaudessa ja 49 – 65 % 48 tunnissa.

Suun tai nenä-maha-letkun kautta annetun (50 g joka 6. tunti 24 tunnin ajan) lääkehiilen (jauheesta tehty suspensio) on osoitettu vähentävän aktiivisen metaboliitin, A771726, pitoisuuksia plasmassa 37 % 24 tunnissa ja 48 % 48 tunnissa.

Nämä toimenpiteet voidaan toistaa, jos ne ovat kliinisesti tarpeen.

Tutkimukset sekä hemodialyysistä että CAPD-hoidosta (peritoneaalidialyysi) osoittavat, että A771726, leflunomidin primäärimetaboliitti ei ole dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA13.

Ihmisfarmakologia

Leflunomidi on sairauden kulkuun vaikuttava reumalääke, jolla on antiproliferatiivisia ominaisuuksia.

Eläinfarmakologia

Eläinlääkinnässä leflunomidi on todettu tehokkaaksi hoidoksi reumassa ja muissa autoimmuunisairauksissa, sekä elinsiirroissa, pääosin annettaessa herkistysvaiheen aikana. Sillä on immunomoduloivia/immunosuppressiivisia sekä tulehdusta ehkäiseviä ominaisuuksia ja se toimii antiproliferatiivisesti. Leflunomidin suojaavat vaikutukset tulevat parhaiten esiin autoimmuunisairauksien eläinlääkinnässä, kun sitä annetaan sairauden etenemisen varhaisessa vaiheessa. *In vivo* leflunomidi metaboloituu nopeasti ja lähes täydellisesti A771726:ksi, joka on *in vitro* aktiivinen ja jonka oletetaan vastaavan terapeuttisesta tehosta.

Vaikutusmekanismi

A771726, leflunomidin aktiivinen metaboliitti, estää ihmisen dihydro-orotaatti dehydrogenaasi-entsyymin (DHODH) toimintaa ja sillä on antiproliferatiivinen vaikutus.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma

Arava-valmisteen kliininen teho nivelreuman hoidossa osoitettiin neljässä kontrolloidussa tutkimuksessa (1 faasissa II ja 3 faasissa III). Faasin II tutkimus, YU203, satunnaisti 402 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta saamaan plaseboa (n=102), leflunomidia 5 mg/vrk (n=95), 10 mg/vrk (n=101) tai 25 mg/vrk (n=104). Hoidon pituus oli 6 kuukautta.

Kaikki leflunomidia saaneet potilaat käyttivät faasin III tutkimuksissa aloitusannosta 100 mg 3 vuorokautta.

MN301-tutkimus satunnaisti 358 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta saamaan joko leflunomidia 20 mg/vrk (n=133), sulfasalatsiinia 2 g/vrk (n=133) tai plaseboa (n=92). Hoito kesti 6 kuukautta. MN303-tutkimuksessa oli vapaaehtoinen kuusi kuukautta kestävä sokkoutettu jatko-osa MN301-tutkimukselle ilman plaseboryhmää tuottaen 12 kuukauden vertailun leflunomidin ja sulfasalatsiinin välillä.

MN302-tutkimus satunnaisti 999 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta saamaan joko leflunomidia 20 mg/vrk (n=501) tai metotreksaattia 7,5 – 15 mg/viikko (n=498). Folaattihoito oli vapaaehtoista ja sitä käytti vain 10 % potilaista. Hoidon kesto oli 12 kuukautta.

US301-tutkimus satunnaisti 482 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta saamaan leflunomidia 20 mg/vrk (n=182), metotreksaattia 7,5 – 15 mg/viikko (n=182), tai plaseboa (n=118). Kaikki potilaat saivat folaattia 1 mg kahdesti vuorokaudessa. Hoidon kesto oli 12 kuukautta.

Kaikissa kolmessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa leflunomidi oli päivittäisellä annoksella vähintään 10 mg (10 – 25 mg tutkimuksessa YU203, 20 mg tutkimuksissa MN301 ja US301) tilastollisesti merkittävästi parempi kuin plasebo vähentämään nivelreuman oireita ja merkkejä. ACR:n mukaiset (American College of Rheumatology) hoitovasteet YU203-tutkimuksessa olivat plasebolle 27,7 % sekä leflunomidille 5 mg/vrk, 10 mg/vrk ja 25 mg/vrk 31,9 %, 50,5 % ja 54,5 %. Faasin III tutkimuksissa ACR:n mukaiset hoitovasteet leflunomidille 20 mg/vrk verrattuna plaseboon olivat 54,6 % verrattuna 28,6 %:iin (MN301-tutkimus) ja 49,4 % verrattuna 26,3 %:iin (US301-tutkimus). 12 kuukauden aktiivisen hoidon jälkeen ACR:n hoitovasteet leflunomidipotilailla olivat 52,3 % (tutkimukset MN301/303), 50,5 % (MN302-tutkimuksessa) sekä 49,4 % (US301-tutkimus) verrattuna sulfasalatsiinipotilailla todettuun 53,8 %:iin (tutkimukset MN301/303), 64,8 %:iin (US301-tutkimus) sekä 43,9 %:iin (US301-tutkimus) metotreksaattipotilailla. MN302-tutkimuksessa

leflunomidi oli merkittävästi vähemmän tehokas kuin metotreksaatti. Kuitenkaan US301-tutkimuksessa ei todettu merkittävää eroa leflunomidin ja metotreksaatin välillä primääreissä teho mittaavissa parametreissa. Eroa ei havaittu leflunomidin ja sulfasalatsiinin välillä (MN301-tutkimus). Leflunomidihoidon teho ilmeni yhden kuukauden ja vakiintui 3 – 6 kuukauden kuluttua ja jatkui koko hoidon ajan.

Yhdessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa verrattiin kahden leflunomidin päivittäisen ylläpitoannoksen, 10 mg ja 20 mg suhteellista tehokkuutta. Tulosten perusteella voidaan todeta, että 20 mg ylläpitoannoksen teho oli parempi, mutta toisaalta turvallisuutta kuvaavat tulokset olivat paremmat 10 mg ylläpitoannoksella.

Pediatriset potilaat

Leflunomidia tutkittiin yhdessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa monikeskustutkimuksessa 94 potilaalla (47 potilasta tutkimushaaraa kohti), jotka sairastivat monen nivelen lastenreumaa. Potilaat olivat 3 – 17-vuotiaita, heillä oli monen nivelen lastenreuma riippumatta puhkeamistypistä, ja he eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattia tai leflunomidia. Tässä tutkimuksessa leflunomidin aloitusannos ja ylläpitoannos perustuivat kolmeen painoluokkaan: <20 kg, 20 – 40 kg, ja >40 kg. Erot vasteluvuissa 16 viikon hoidon jälkeen olivat tilastollisesti merkitseviä metotreksaatin eduksi, lastenreuman lieventymisen määritelmä oli (DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Vasteen saaneilla potilailla tämä vaste säilyi 48 viikkoa, (ks. kohta 4.2). Leflunomidin ja metotreksaatin haittavaikutusmalli vaikuttaa samantyyppiseltä, mutta kevyemmällä potilailla käytetty annos johti suhteellisen alhaiseen altistumiseen (ks. kohta 5.2). Tehokkaan ja turvallisen annossuosituksen antaminen näiden tulosten perusteella ei ole mahdollista.

Psoriaasiartriitti

Arava-valmisteen teho osoitettiin yhdessä kontrolloidussa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 3L01, jossa 188 psoriaasiartriitti-potilasta sai Arava-valmistetta 20 mg/vrk. Hoito kesti 6 kuukautta.

Leflunomidi 20 mg/vrk vähensi psoriaasiartriitin oireita merkittävästi paremmin kuin lumelääke: PsARC-vasteen saaneita (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) oli 59 % leflunomidi-ryhmässä ja 29,7 % lume-ryhmässä 6 kk mennessä ($p < 0,0001$). Leflunomidin teho toimintakyvyn paranemiseen ja iholeesioiden pienenemiseen oli vaatimatonta.

Markkinoilletulon jälkeiset tutkimukset

Kliinisen tehon vastetta arvioivassa satunnaistetussa tutkimuksessa potilaat ($n=121$), jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet DMARD-valmisteita, ja joilla oli alkuvaiheen nivelreuma, saivat joko 20 mg tai 100 mg leflunomidia kahdessa rinnakkaisryhmässä kaksoissokkoutettuna tutkimuksen kolmena ensimmäisenä päivänä. Alkuvaihetta seurasi kolmen kuukauden ylläpitovaihe avoimena tutkimuksena, jonka aikana molemmat ryhmät saivat leflunomidia 20 mg päivässä. Kyllästysannoksesta saatavaa lisähyötyä ei havaittu tutkitussa potilasryhmässä. Molemmista hoitoryhmistä saadut lääketurvallisuuteen liittyvät tiedot olivat yhdenmukaiset leflunomidin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Ruoansulatuskanavan haittavaikutusten ja kohonneiden maksaentsyymien esiintyvyys oli kuitenkin suurempi potilailla, jotka saivat kyllästysannoksena 100 mg leflunomidia.

5.2 Farmakokinetiikka

Leflunomidi muuttuu nopeasti suolen seinämän ja maksan ensikierron metaboliassa (renkaan avautuminen) aktiiviseksi metaboliitiksi A771726. Kolmella terveellä vapaaehtoisella ei havaittu muuttumatonta radioaktiivisesti merkittyä ^{14}C -leflunomidia plasmasta, virtsasta tai ulosteista. Muissa tutkimuksissa muuttumattoman leflunomidin pitoisuuksia plasmassa on harvoin todettu, kuitenkin ng/ml-pitoisuuksina. Plasmassa ainoa radioaktiivisesti merkitty metaboliitti oli A771726. Tämä metaboliitti vastaa pääasiallisesti kaikesta Arava-valmisteen *in vivo* -aktiivisuudesta.

Imeytyminen

Eritymistä koskevat tiedot ¹⁴C-tutkimuksista viittaavat siihen, että ainakin 82 – 95 % annoksesta imeytyy. A771726:n maksimipitoisuuksien saavuttamiseen kuluva aika vaihtelee suuresti; maksimipitoisuudet voidaan saavuttaa 1 – 24 h kerta-annoksesta. Leflunomidia voidaan annostella ruokailun yhteydessä, koska ruoka ei vaikuta imeytymiseen. Johtuen A771726:n hyvin pitkästä puoliintumisajasta (noin 2 viikkoa) käytettiin kliinisissä tutkimuksissa kyllästysannosta 100 mg/vrk kolmen vuorokauden ajan helpottamaan nopeaa A771726:n pitoisuuksien vakaan tilan saavuttamista. On arvioitu, että ilman kyllästysannosta vakaan tilan plasmapitoisuuksien saavuttaminen vaatisi lähes kahden kuukauden annostelun. Moniannostutkimuksissa reumapotilailla farmakokineettiset parametrit olivat lineaarisia annosalueella 5 – 25 mg. Näissä tutkimuksissa kliininen teho liittyi läheisesti plasman A771726-pitoisuuteen ja leflunomidin päivittäiseen annokseen. Annostasolla 20 mg/vrk keskimääräinen A771726:n plasmapitoisuus vakaassa tilassa oli 35 µg/ml. Kerta-annokseen verrattuna plasmapitoisuudet kasvavat vakaassa tilassa 33 – 35-kertaisiksi.

Jakautuminen

Ihmisen plasmassa A771726 on laajasti sitoutuneena proteiiniin (albumiiniin). A771726:n sitoutumaton fraktio on noin 0,62 %. A771726:n sitoutuminen on lineaarista terapeuttisella pitoisuusalueella. Reumapotilailla sekä kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla A771726:n sitoutuminen plasmassa näytti olevan hieman vähäisempää sekä vaihtelevampaa. A771726:n laaja proteiiniin sitoutuminen saattaa johtaa muiden laajasti sitoutuvien lääkeaineiden syrjäyttämiseen. *In vitro* plasman proteiiniin sitoutumisen interaktiotutkimuksissa varfariinin kanssa kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla ei kuitenkaan voitu osoittaa yhteisvaikutuksia. Vastaavat tutkimukset osoittivat, että ibuprofeeni ja diklofenaakki eivät syrjäyttäneet A771726:a, kun taas tolbutamidi aiheutti A771726:n vapaan fraktion kasvun 2 – 3-kertaiseksi. A771726 syrjäytti ibuprofeenin, diklofenaakin ja tolbutamidin, mutta niiden vapaan fraktion osuus kasvoi vain 10 – 50 %. Näiden vaikutusten kliinistä merkitystä ei ole osoitettu. Yhtenevästi laajan proteiineihin sitoutumisen kanssa on A771726:lla pieni jakaantumistilavuus (noin 11 litraa). Kertymistä erityisesti erytrosyytteihin ei ole havaittu.

Biotransformaatio

Leflunomidi metaboloituu yhdeksi päämetaboliitiksi (A771726) sekä useiksi vähäisemmiksi metaboliiteiksi mukaanlukien TFMA (4-trifluorometyylianiiliini). Metabolinen biotransformaatio leflunomidista A771726:ksi ei ole vain yhden entsyymin kontrolloimaa, ja sen on osoitettu tapahtuvan mikrosomaalisessa ja sytosolisessa solufraktiossa. Interaktiotutkimukset simetidiinillä (epäspesifinen sytokromi P450-estäjä) ja rifampisiinilla (epäspesifinen sytokromi P450-indusoija) viittaavat siihen, että *in vivo* CYP-entsyymit osallistuvat leflunomidin metaboliaan vain vähäisessä määrin.

Eliminaatio

Leflunomidin eliminaatio on hidasta ja sitä kuvaava näennäinen puhdistuma on noin 31 ml/h. Eliminaation puoliintumisaika potilailla on noin 2 viikkoa. Radiomerkityn leflunomidi-annoksen jälkeen radioaktiivisuus erittyi samassa suhteessa ulosteeseen, ilmeisesti eliminoitumalla sapen kautta, sekä virtsaan. A771726:a oli havaittavissa virtsasta ja ulosteesta 36 vuorokautta kerta-annoksen jälkeen. Virtsan pääasialliset leflunomidimetaboliitit olivat glukuronideja (pääosin 0 – 24 h näytteissä) ja A771726:n oksaniilihapon johdoksia. Ulosteeassa pääkomponentti oli A771726.

Ihmisellä suun kautta otettu aktiivihiielisuspensio tai kolestyramiini johtavat merkittävään plasman A771726:n eliminaationopeuden kasvuun ja plasmapitoisuuksien laskuun (ks. kohta 4.9). Tämän oletetaan tapahtuvan suolen dialyysin ja/tai enterohepaattisen kierron estymisen välityksellä.

Munuaisten vajaatoiminta

Leflunomidia annettiin kerta-annoksena 100 mg kolmelle hemodialyysi- ja kolmelle jatkuvaa peritoneaalidialyysihoidon (CAPD) saavalle potilaalle. A771726:n farmakokinetiikka CAPD-potilailla

oli samankaltaista kuin terveillä vapaaehtoisilla. Hemodialyysi-potilailla A771726:n eliminaation todettiin olevan nopeampaa, mikä ei johtunut lääkeaineen erottumisesta dialyysiliuokseen.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilaiden hoidosta ei ole käytettävissä tietoja. Aktiivinen metaboliitti A771726 sitoutuu laajasti proteiineihin ja poistuu maksan metabolian ja sapen erityksen kautta. Maksan vajaatoiminta saattaa vaikuttaa näihin tapahtumiin.

Pediatriset potilaat

A771726:n farmakokinetiikkaa on tutkittu leflunomidin suun kautta tapahtuvan annostuksen jälkeen 73 lapsipotilaalla, jotka sairastivat monen nivelen lastenreumaa (JRA). Lapset olivat iältään 3 – 17-vuotiaita. Näiden tutkimusten populaatioiden farmakokineettisten analyysien tulokset ovat osoittaneet, että korkeintaan 40 kiloa painavilla lapsipotilailla A771726:n systeeminen altistus on pienempi (mitattuna C_{ss} :llä), verrattuna aikuisiin reumapotilaisiin (ks. kohta 4.2).

lääkkäät potilaat

Tiedot farmakokinetiikasta vanhuksilla (> 65 vuotta) ovat vähäisiä, mutta yhteneväisiä nuoremmilla saatujen tulosten kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia toksisuutta on tutkittu antamalla leflunomidia suun kautta ja intraperitoneaalisesti hiirille ja rotille. Annosteltaessa leflunomidia toistuvasti suun kautta hiirillä 3 kk:n, rotilla ja koirilla 6 kk:n sekä apinoilla 1 kk:n ajan osoitettiin, että toksisuuden pääasialliset kohde-elimet olivat luuydin, veri, ruoansulatuskanava, iho, perna, kateenkorva sekä imusolmukkeet. Päävaikutukset olivat anemia, leukopenia, alentunut verihiutaleiden määrä ja pansytopenia, jotka heijastavat yhdisteen pääasiallista vaikutusmekanismia (DNA-synteesin estoa). Rotilla ja koirilla todettiin Heinzin- ja/tai Howell-Jollyn-kappaleita. Muiden sydämeen, maksaan, sarveiskalvoon ja hengitysteihin kohdistuvien vaikutusten voidaan katsoa olevan immunosuppressiosta johtuvia infektioita. Eläintoksisuus ilmeni ihmisille terapeuttisilla annoksilla.

Leflunomidi ei ollut mutageeninen. Kuitenkin vähäisempi metaboliitti TFMA (4-trifluorometyylianiiliini) aiheutti klastogeenisyyttä ja pistemutaatioita *in vitro*, mutta riittävää tietoa ei ole saatavissa sen mahdollisesta vaikutuksesta *in vivo*.

Karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla leflunomidi ei osoittautunut karsinogeeniseksi. Karsinogeenisuustutkimuksessa hiirillä malignin lymfooman insidenssi kasvoi koirilla suurimmalla annostasolla. Tämän katsottiin johtuvan leflunomidin immunosuppressiivisesta vaikutuksesta. Naarashiirillä todettiin annoksesta riippuvasti bronkiolialveolaaristen adenoomien ja keuhkokarsinoomien insidenssin kohoamista. Hiirillä todettujen löydösten merkityksestä leflunomidin kliiniseen käyttöön ei ole varmuutta.

Leflunomidi ei ollut antigeeninen eläinmalleissa.

Leflunomidi oli alkiotoksinen ja teratogeeninen rotilla ja kaneilla annoksilla, jotka ovat terapeuttisella annosalueella ja toistuvan annostelun toksisuuskokeissa sen havaittiin vaikuttavan haitallisesti urosten lisääntymiselimiin. Hedelmällisyys ei laskenut.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Maissitärkkelys

Povidoni (E1201)
Krospovidoni (E1202)
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti (E470b)
Laktoosimonohydraatti

Kalvopäällyste:

Talkki (E553b)
Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 8000
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Purkki: Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus: Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus. Pakkauskoot: 30 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Purkki: 100 ml:n laajasuinen HDPE-pullo, jossa kierrekorkki kuivausainekapselilla.
Sisältää 30, 50 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi-aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksa.

8. NUMEROT YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ

EU/1/99/118/005-008
EU/1/99/118/010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. syyskuuta 1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. syyskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arava 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 100 mg leflunomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen tabletti sisältää 138,42 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on painatus ZBP.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Leflunomidi on tarkoitettu aikuisten

- aktiivisen nivelreuman hoitoon sairauden kulkuun pitkällä aikavälillä vaikuttavana reumalääkkeenä (DMARD),
- aktiivisen psoriaasiartriitin hoitoon.

Äskettäinen tai samanaikainen hoito maksa- tai hematotoksisilla DMARD-valmisteilla (esim. metotreksaatti) saattaa johtaa vakavien haittavaikutusten riskin lisääntymiseen; siksi leflunomidihoitoa aloitettaessa tulee tarkkaan harkita nämä hyöty/haitta näkökohdat.

Lisäksi leflunomidin vaihto toiseen DMARD:iin ilman elimistöä poistamismenetelmän käyttöä (ks. kohta 4.4) saattaa lisätä haittavaikutusten mahdollisuutta pitkäänkin vaihtamisen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon ja sen aloittamisen tulee tapahtua nivelreumaan ja psoriaasiartriittiin perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.

Alaniiniaminotransferaasi (ALAT) tai seerumin glutamopyruvaattitransferaasi (SGPT) sekä täydellinen verenkuva, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja verihiutaleet on tarkistettava samanaikaisesti ja yhtä usein täydellisen verenkuvan kanssa:

- ennen leflunomidihoitoa aloittamista,
- 2 viikon välein hoidon ensimmäisten 6 kuukauden aikana, ja
- sen jälkeen 8 viikon välein (ks. kohta 4.4).

Annostus

- Nivelreuma: leflunomidihoito aloitetaan yleensä kyllästysannoksella 100 mg vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan. Kyllästysannoksen poisjättäminen voi vähentää haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 5.1).
Suositeltu ylläpitoannos on 10 – 20 mg kerran päivässä riippuen taudin vaikeudesta (aktiivisuudesta).

- Psoriaasiartriitti: leflunomidihoidon aloitetaan kyllästysannoksella 100 mg vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan.
Suositeltu ylläpitoannos on 20 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.1).

Terapeuttinen vaikutus alkaa yleensä 4 – 6 viikossa ja se voi voimistua vielä 4 – 6 kuukauden ajan.

Annosta ei suositella säädettäväksi lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Annosta ei tarvitse säätää yli 65-vuotiailla potilailla.

Pediatriset potilaat

Arava-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille, koska tehoa ja turvallisuutta lastenreumassa (JRA) ei ole osoitettu (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Arava-tabletit otetaan suun kautta. Tabletit pitää niellä kokonaisina riittävän nestemäärän kera. Ruoka ei vaikuta leflunomidin imeytymiseen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys (erityisesti jos aiemmin on esiintynyt Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä tai erythema multiformea) vaikuttavalle aineelle, pääasialliselle aktiiviselle metaboliitille teriflunomidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla on maksan toiminnan häiriö.
- Potilaat, joilla on vaikea immuunijärjestelmän puutostila, esim AIDS.
- Potilaat, joiden luuytimen toiminta on merkittävästi heikentynyt tai joilla on merkittävä anemia, leukopenia, neutropenia tai trombosytopenia jonkun muun syyn kuin nivelreuman tai psoriaasiartriitin aiheuttamana.
- Potilaat, joilla on vaikea infektio, (ks. kohta 4.4).
- Potilaat, joiden munuaisten vajaatoiminta on keskivaikea tai vaikea, koska tästä potilasryhmästä ei ole riittävää kliinistä kokemusta.
- Potilaat, joilla on vaikea hypoproteinemia, esim. nefroottinen oireyhtymä
- Raskaana olevat tai hedelmällisessä iässä olevat naiset, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä leflunomidihoidon aikana sekä sen jälkeen niin kauan kun seerumin aktiivisen metaboliitin pitoisuudet ylittävät 0,02 mg/l (ks. kohta 4.6). Raskauden mahdollisuus tulee sulkea pois ennen leflunomidihoidon aloittamista.
- Imettävät naiset (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Samanaikainen hoito maksa- tai hematotoksisilla DMARD-valmisteilla (esim. metotreksaatti) ei ole suositeltavaa.

Leflunomidin aktiivisella metaboliitilla, A771726, on pitkä puoliintumisaika, tavallisesti 1 – 4 viikkoa. Vakavia haittavaikutuksia saattaa ilmetä (esim. maksa- tai hematotoksisuus, allergiset reaktiot, ks. alla), vaikka hoito leflunomidilla olisi lopetettukin. Tämän vuoksi, kun tällaista toksisuutta ilmenee tai jos jostain muusta syystä on tarpeen poistaa A771726 elimistöstä nopeasti, on käytettävä elimistöstä poistamismenetelmää. Toimenpide voidaan toistaa, jos se on kliinisesti tarpeen.

Elimistöstä poistamismenetelmä ja muut suositeltavat toimenpiteet raskautta suunniteltaessa tai ei-toivotun raskauden osalta ks. kohta 4.6.

Maksareaktiot

Leflunomidihoidon aikana on raportoitu harvinaisia tapauksia vakavasta maksavauriosta, mukaan lukien joitakin fataaleja tapauksia. Useimmat tapaukset ilmenivät 6 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Samanaikainen hoito muilla maksatoksisilla lääkevalmisteilla oli yleistä. Seurantasuosituksen tarkka noudattaminen on tärkeää.

ALAT (SGPT) on tarkistettava ennen leflunomidihoidon aloittamista ja yhtä usein täydellisen veren kuvan kanssa (2 viikon välein) hoidon ensimmäisten 6 kuukauden aikana, ja sen jälkeen 8 viikon välein.

Mikäli ALAT (SGPT)-arvo on 2 – 3-kertainen viitearvojen ylärajaan verrattuna, voidaan annoksen laskemista harkita 20 mg:sta 10 mg:aan ja maksan toimintakokeita on seurattava viikoittain. Jos ALAT (SGPT) on jatkuvasti koholla yli 2-kertaisesti viitearvojen ylärajaan verrattuna tai jos se kohoaa enemmän kuin 3-kertaisesti yli viitearvojen ylärajan, tulee leflunomidihoidon keskeyttää ja aloittaa elimistöstä poistamismenetelmän käyttö. Leflunomidihoidon keskeyttämisen jälkeen suositellaan maksaentsyymien seurannan jatkamista, kunnes maksaentsyymien tasot ovat normalisoituneet.

Alkoholin käyttöä suositellaan vältettäväksi leflunomidihoidon aikana mahdollisten additiivisten maksatoksisien vaikutusten vuoksi.

Koska leflunomidin aktiivinen metaboliitti, A771726, on runsaasti proteiineihin sitoutuneena ja koska se erittyy maksan metabolian ja sapen kautta, odotetaan A771726:n plasmapitoisuuksien nousevan hypoproteinemiamia sairastavilla potilailla. Arava on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea hypoproteinemiamia tai maksan toiminnan häiriö (ks. kohta 4.3).

Hematologiset reaktiot

Ennen leflunomidihoidon aloittamista tulee määrittää yhdessä ALAT-määrityksen kanssa täydellinen verenkuvan mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja verihiutaleet. Määritys tulee toistaa 2 viikon välein ensimmäisten kuuden kuukauden aikana ja sen jälkeen 8 viikon välein.

Hematologisten häiriöiden vaara on kohonnut potilailla, joilla on anemia, leukopenia, ja/tai trombositopenia, tai joiden luuydin ei toimi kunnolla, tai joilla on luuytimen suppression vaara. Jos tällaisia vaikutuksia ilmenee, tulee harkita elimistöstä poistamismenetelmän käyttöä (ks. alla) A771726:n plasmapitoisuuksien laskemiseksi.

Vaikeiden hematologisten reaktioiden yhteydessä, pansytopenia mukaan lukien, tulee Arava ja muu samanaikainen myelosuppressiivinen hoito keskeyttää ja aloittaa leflunomidin elimistöstä poistamismenetelmän käyttö.

Yhdistäminen muihin hoitoihin

Leflunomidin käyttöä samanaikaisesti reumasairauksissa käytettyjen malarialääkkeiden (esim. klorokiini ja hydroksiklorokiini), intramuskulaarisen tai oraalisin kullin, D-penisillamiinin, atsatiopriinin ja muiden immunosuppressiivisten aineiden kuten tuumorinekrositekiä alfan (TNF-a) estäjien kanssa ei ole vielä riittävästi tutkittu satunnaistetuissa tutkimuksissa (poikkeuksena metotreksaatti, ks. kohta 4.5). Erityisesti pitkäaikaisen yhdistelmähoidon riskiä ei tunneta. Koska sellainen hoito saattaa johtaa additiiviseen tai jopa synergistiseen toksisuuteen (esim. maksa- tai hematotoksisuus), yhdistäminen toisen DMARD:in (esim. metotreksaatti) kanssa ei ole suositeltavaa.

Teriflunomidin ja leflunomidin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska leflunomidi on teriflunomidin kanta-aine.

Vaihto muihin hoitoihin

Koska leflunomidi säilyy elimistössä pitkään, vaihto toiseen DMARD:iin (esim. metotreksaatti) ilman elimistöä poistamismenetelmän käyttöä (ks. alla) saattaa pitkänkin ajanjakson jälkeen lisätä hoidon riskiä (esim. kineettinen interaktio, elintoksisuus).

Vastaavasti, äskettäinen hoito maksa- tai hematotoksisilla lääkevalmisteilla (esim. metotreksaatti) saattaa lisätä haittavaikutusten määrää; siksi leflunomidihoitoa aloitettaessa tulee tarkkaan harkita näitä hyöty/haittanäkökohtia ja suositellaan potilaan tarkkaa seuraamista välittömästi lääkkeen vaihdon jälkeen.

Ihoreaktiot

Ulseratiivisen stomatiitin yhteydessä leflunomidilääkitys tulee keskeyttää.

Leflunomidilla hoidetuilla potilailla on hyvin harvoin raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä ja lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Havaittaessa iho- tai limakalvoreaktioita, jotka herättävät epäilyn tällaisista vakavista reaktioista, tulee Arava ja muu mahdollinen reaktioihin liittyvä hoito välittömästi keskeyttää ja käynnistää leflunomidin elimistöä poistamismenetelmä. Täydellinen elimistöä poistaminen on välttämätöntä näissä tilanteissa ja uudelleen altistus leflunomidille on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Märkärakkulaista psoriaasia ja psoriaasin pahenemista on raportoitu ilmenneen leflunomidin käytön jälkeen. Hoidon lopettamista voidaan harkita ottaen huomioon potilaan sairaus ja taustatiedot.

Infektiot

Tunnetusti monet immunosuppressiiviset lääkevalmisteet – kuten leflunomidi – voivat altistaa potilaita infektioille mukaan lukien opportunistiset infektiot. Infektiot voivat olla tavanomaista vaikeampia ja siksi niiden varhainen ja tehokas hoito on tärkeää. Vaikeahoitoisen infektion esiintyessä saattaa olla tarpeen keskeyttää leflunomidihoito ja käyttää elimistöä poistamismenetelmää, kuten on kuvattu alla.

Leflunomidia ja muita immunosuppressantteja saaneilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa raportoitu progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML).

Kaikki potilaat on arvioitava ennen hoidon aloittamista aktiivisen ja inaktiivisen (latentin) tuberkuloosin varalta paikallisten suositusten mukaisesti. Arviointi voi sisältää soveltuvin osin anamneesin, tiedon mahdollisista aikaisemmista tuberkuloosikontakteista ja/tai asianmukaiset tutkimukset kuten keuhkojen röntgenkuvaus, tuberkuliinikoe ja/tai gammainterferonitesti. Lääkäreitä muistutetaan tuberkuliini-ihotestien virheellisten tulosten riskistä erityisesti vaikeasti sairailta ja immuunipuutteisilla potilailla. Potilaita, joilla on anamneesissa tuberkuloosi, on seurattava tarkkaan infektion mahdollisen uusiutumisen varalta.

Keuhkoreaktiot

Interstitiaalista keuhkosairautta ja harvoissa tapauksissa keuhkoverenpainetauti on raportoitu leflunomidihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on ollut interstitiaalinen keuhkosairaus, voi olla suurempi riski niiden ilmenemiseen. Leflunomidin indusoima interstitiaalinen keuhkosairaus on potentiaalisesti kuolemaan johtava, ja saattaa esiintyä akuutisti hoidon aikana. Keuhko-oireiden, kuten yskän tai hengenahdistuksen ilmeneminen, saattavat vaatia hoidon keskeyttämistä ja tarkempia tutkimuksia.

Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet Arava-valmistetta. Useimmat potilaat toipuivat Arava-hoidon lopettamisen jälkeen. Tutkimustulokset osoittivat kuitenkin suurta vaihtelua; jotkut potilaat paranivat neuropatiasta ja joillakin oireet jatkuivat. Yli 60 vuoden ikä, samanaikainen neurotoksinen lääkitys ja diabetes voivat lisätä perifeerisen neuropatian riskiä. Jos Arava-valmistetta käyttävälle potilaalle kehittyy perifeerinen neuropatia, harkitse Arava-hoidon lopettamista ja lääkkeen poistamista elimistöstä (ks. kohta 4.4).

Koliitti

Leflunomidilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu koliittia, myös mikroskooppista koliittia. Leflunomidilla hoidetuille potilaille, joilla esiintyy tuntemattomasta syystä johtuvaa kroonista ripulia, on tehtävä asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet.

Verenpaine

Verenpaine tulee tarkistaa ennen hoidon aloittamista ja sitä tulee seurata säännöllisesti sen jälkeen.

Suosituksukset miehille, jotka suunnittelevat perheenisäystä

Miespotilaiden tulee tietää mahdollisesta siittiöväälitteisestä sikiötoksisuudesta. Luotettavaa ehkäisy menetelmää tulee käyttää leflunomidihoidon ajan.

Siittiöväälitteisen sikiötoksisuuden riskistä ei ole saatavilla erityistä tietoa. Tämän erityisen riskin arvioimiseksi ei ole suoritettu eläinkokeita. Mahdollisen riskin minimoimiseksi perheenisäystä suunnittelevien miesten tulisi harkita leflunomidihoidon lopettamista ja ottaa joko kolestyramiinia 8 g kolmesti vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan tai 50 g jauhemaista lääkehiiltä 4 kertaa vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan.

Tämän jälkeen kummassakin tapauksessa A771726-pitoisuus plasmassa mitataan ensimmäisen kerran. A771726-pitoisuus tulee mitata uudelleen aikaisintaan 14 vuorokauden kuluttua. Jos molemmat plasmapitoisuudet ovat < 0,02 mg/l, ja sen lisäksi on kulunut vähintään 3 kuukauden odotusjakso, on sikiötoksisuuden riski hyvin pieni.

Elimistöstä poistamismenetelmä

8 g kolestyramiinia 3 kertaa vuorokaudessa. Vaihtoehtoisesti 50 g jauhemaista lääkehiiltä 4 kertaa vuorokaudessa. Täydellinen elimistöstä poistaminen kestää yleensä 11 vuorokautta. Hoidon pituutta voidaan muuttaa riippuen kliinisistä tekijöistä tai laboratorioarvoista.

Laktoosi

Arava sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla ilmenevä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tulisi käyttää tätä lääkevalmistetta.

Häiriö ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden määrittämisessä

Ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden mittaustulokset saattavat olla virheellisen matalia leflunomidi- ja/tai teriflunomidi- (leflunomidin aktiivinen aineenvaihduntatuote) –hoidon aikana riippuen ionisoidun kalsiumin mittaamisessa käytetyn analyysointimen tyylistä (esimerkiksi verikaasuanalyysointimen). Siksi havaitun matalan ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden uskottavuutta on epäiltävä potilailla, jotka saavat leflunomidi- tai teriflunomidihoidoa. Jos mittaustulokset epäilyttävät, suositellaan määrittämään seerumin kalsiumin pitoisuus suhteutettuna kokonaisalbumiiniin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

Haittavaikutukset saattavat lisääntyä äskettäisen tai samanaikaisen maksa- tai hematotoksisten lääkevalmisteiden käytön kanssa tai kun leflunomidihoidoa seuraa hoito tällaisilla lääkevalmisteilla ilman elimistöä poistamismenetelmän käyttöä (ks. myös ohjeet koskien yhdistämistä muihin hoitoihin, kohta 4.4). Tämän vuoksi suositellaan maksaentsyymien ja veriarvojen tarkkaa seuraamista välittömästi lääkkeen vaihdon jälkeen.

Metotreksaatti

Pienessä tutkimuksessa (n=30), jossa leflunomidia (10 – 20 mg vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti metotreksaatin (10 – 25 mg viikossa) kanssa, havaittiin maksa-arvojen kaksin- tai kolminkertaistuvan viidellä potilaalla kolmestakymmenestä. Kaikki maksa-arvot korjautuivat, 2:lla molempien lääkehoitojen jatkuessa ja 3:lla leflunomidin keskeyttämisen jälkeen. Viidellä muulla potilaalla havaittiin yli kolminkertaiset arvot. Myös nämä korjautuivat, 2:lla molempien hoitojen jatkuessa ja 3:lla leflunomidin keskeyttämisen jälkeen.

Nivelreumapotilailla ei esiintynyt farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia leflunomidin (10 – 20 mg/vrk) ja metotreksaatin (10 – 25 mg/viikko) välillä.

Rokotukset

Leflunomidihoidon aikana saatujen rokotusten tehosta tai turvallisuudesta ei ole kliinistä tietoa. Eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöä ei kuitenkaan suositella. Leflunomidin pitkä puoliintumisaika on otettava huomioon harkittaessa rokottamista eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävällä rokotteella Arava-hoidon lopettamisen jälkeen.

Varfariini ja muut kumariiniantikoagulantit

Protrombiiniajan pidentymisestä on raportoitu, kun leflunomidia ja varfariinia on käytetty samanaikaisesti. Kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa A771726:lla havaittiin farmakodynaaminen yhteisvaikutus varfariinin kanssa (ks. jäljempänä). Siksi varfariinin tai muun kumariiniantikoagulantin samanaikaisen käytön yhteydessä suositellaan tarkkaa INR-arvon (International Normalised Ratio) seuranta ja mittauksia.

Tulehduskipuläkkeet (NSAIDit)/kortikosteroidit

Potilaan jo saadessa tulehduskipuläkkeitä (NSAIDit) ja/tai kortikosteroideja voidaan näitä jatkaa leflunomidihoidon aikana.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus leflunomidiin:

Kolestyramiini tai lääkehiili

Leflunomidia ei suositella käytettäväksi potilailla, joita hoidetaan kolestyramiinilla tai jauhemaisella lääkehiilellä, koska tämä johtaa nopeaan ja merkittävään plasman A771726:n (leflunomidin aktiivinen metaboliitti; ks. myös kohta 5) pitoisuuden laskuun. Mekanismin oletetaan johtuvan A771726:n enterohepaattisen kierron ja/tai suolen dialyysin keskeytymisestä.

CYP450:n estäjät ja induktorit

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* inhibitiotutkimukset viittaavat siihen, että sytokromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 ja 3A4 osallistuvat leflunomidin metaboliaan. *In vivo* interaktiotutkimuksessa leflunomidilla ja simetidiinillä (epäspesifinen heikko sytokromi P450:n estäjä) ei voitu osoittaa merkittävää vaikutusta altistukseen A771726:lle. Samanaikainen kerta-annos leflunomidia toistuvasti rifampisiinia (epäspesifinen sytokromi P450:n induktori) saavilla henkilöillä johti A771726:n huippupitoisuuksien kohoamiseen noin 40 %, kun taas AUC ei merkittävästi muuttunut. Tämän vaikutuksen mekanismi ei ole tiedossa.

Leflunomidin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin:

Oraaliset ehkäisyvalmisteet

Tutkimuksessa, jossa leflunomidia annettiin samanaikaisesti kolmivaiheisen ehkäisytablettien kanssa (sisältäen 30 µg etinyliestradiolia) terveille vapaaehtoisille, ei pillereiden ehkäisyteho todettu laskevan ja A771726:n farmakokinetiikka oli ennustetuissa rajoissa. Farmakokineettinen yhteisvaikutus havaittiin oraalisten ehkäisyvalmisteiden ja A771726:n välillä (ks. jäljempänä).

Seuraavat farmakokineettiset ja farmakodynaamiset yhteisvaikutustutkimukset tehtiin A771726:lla (leflunomidin pääasiallinen aktiivinen metaboliitti). Koska vastaavia lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia ei voida poissulkea leflunomidin suositelluilla annoksilla, seuraavat tutkimustulokset ja suositukset pitää ottaa huomioon leflunomidilla hoidetuille potilaille:

Vaikutus repaglinidiin (CYP2C8:n substraatti)

Repaglinidin keskimääräinen C_{max} -arvo nousi 1,7-kertaiseksi ja AUC-arvo 2,4-kertaiseksi, kun A771726:ta annettiin toistuvina annoksina, viitaten siihen, että A771726 on CYP2C8:n estäjä *in vivo*. Siksi suositellaan niiden potilaiden tarkkaa seuranta, jotka käyttävät samanaikaisesti CYP2C8:n välityksellä metaboloituvia lääkkeitä kuten repaglinidia, paklitakselia, pioglitatsonia tai rosiglitatsonia, koska he voivat saada suuremman altistuksen.

Vaikutus kofeiiniin (CYP1A2:n substraatti)

Toistuvat annokset A771726:ta pienensivät kofeiinin keskimääräistä C_{max} -arvoa 18 %:lla ja AUC-arvoa 55 %:lla, mikä viittaa siihen, että A771726 voi olla heikko CYP1A2:n induktori *in vivo*. Siksi CYP1A2:n välityksellä metaboloituvia lääkkeitä (kuten duloksetiini, alosetroni, teofylliini ja titsanidiini) on käytettävä varoen hoidon aikana, koska se saattaa johtaa näiden valmisteiden teho heikkenemiseen.

Vaikutus OAT3:n (Organic Anion Transporter, orgaanisten anionien kuljettaja) substraatteihin
Kefaklorin keskimääräinen C_{max} -arvo nousi 1,43-kertaiseksi ja AUC-arvo 1,54-kertaiseksi, kun A771726:ta annettiin toistuvina annoksina, viitaten siihen, että A771726 on OAT3:n estäjä *in vivo*. Siksi varovaisuutta suositellaan samanaikaisessa käytössä OAT3:n substraattien, kuten kefaklorin, bentsyylipenisilliinin, siprofloksasiinin, indometasiinin, ketoprofeenin, furosemidin, simetidiinin, metotreksaatin ja tsidovudiinin kanssa.

Vaikutus BCRP:n (Breast Cancer Resistance Protein) ja/tai OATP1B1/B3 :n (Organic Anion Transporting Polypeptide B1 and B3, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi B1 ja B3) substraatteihin

Rosuvastatiinin keskimääräinen C_{max} -arvo nousi 2,65-kertaiseksi ja AUC-arvo 2,51-kertaiseksi, kun A771726:ta annettiin toistuvina annoksina. Tällä plasman rosuvastatiinialtistuksen nousulla ei ollut kuitenkaan selvää vaikutusta HMG-CoA-reduktaasin aktiivisuuteen. Yhteiskäytössä rosuvastatiinin annoksen pitää olla korkeintaan 10 mg kerran vuorokaudessa. Varovaisuutta on noudatettava myös samanaikaisessa käytössä muiden BCRP:n substrattien (esim. metotreksaatti, topotekaani, sulfasalatsiini, daunorubisiini, doksorubisiini) ja OATP-ryhmän, erityisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjien (esim. simvastatiini, atorvastatiini, pravastatiini, metotreksaatti, nateglinidi, repaglinidi, rifampisiini) kanssa. Potilaita pitää seurata huolellisesti lääkevalmisteiden liiallisen altistuksen merkkien ja oireiden varalta ja näiden lääkevalmisteiden annoksen pienentämistä pitää harkita.

Vaikutus oraalisiin ehkäisyvalmisteisiin (etinyyliestradioli 0,03 mg ja levonorgestreeli 0,15 mg) Etinyyliestradiolin keskimääräinen C_{max} -arvo nousi 1,58-kertaiseksi ja AUC_{0-24} -arvo 1,54-kertaiseksi ja levonorgestreelin C_{max} -arvo nousi 1,33-kertaiseksi ja AUC_{0-24} -arvo 1,41-kertaiseksi, kun A771726:ta annettiin toistuvina annoksina. Vaikka tällä yhteisvaikutuksella ei odoteta olevan haitallista vaikutusta oraalisten ehkäisyvalmisteiden tehoon, oraalisen ehkäisyvalmisteen tyyppiä on syytä harkita.

Vaikutus varfariiniin (CYP2C9:n substraatti)

Toistuvina annoksina annettuna A771726:lla ei ollut vaikutusta S-varfariinin farmakokinetiikkaan, mikä osoittaa, että A771726 ei ole CYP2C9:n estäjä tai induktori. INR-huippuarvossa havaittiin kuitenkin 25 %:n pieneneminen, kun A771726:ta annettiin samanaikaisesti varfariinin kanssa verrattuna varfariinin antoon yksinään. Siksi tarkkaa INR-arvon seurantaa ja mittauksia suositellaan, kun varfariinia annetaan samanaikaisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Leflunomidin aktiivisen metaboliitin, A771726, epäillään aiheuttavan vaikeita synnynnäisiä epämuodostumia, jos leflunomidia käytetään raskauden aikana.

Arava on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää luotettavaa ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 2 vuotta sen jälkeen (ks. ”lääkkeetön jakso” alla) tai 11 päivän ajan hoidon jälkeen (ks. nopeutettu ”elimistöistä poistamismenetelmä”, alla).

Potilaita tulee neuvota ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi raskaustestin suorittamiseksi, jos kuukautiset ovat vähänkin myöhässä tai on muita syitä epäillä raskautta. Jos testi on positiivinen, tulee lääkärin ja potilaan keskustella sikiölle aiheutuvista riskeistä. On mahdollista, että kuukautisten myöhästyessä nopea aktiivisen metaboliitin veripitoisuuksien alentaminen lääkkeen eliminaatiota kiihdyttämällä alla kuvatuin menetelmin, saattaa laskea leflunomidin sikiölle aiheuttamaa riskiä.

Pienessä tutkimuksessa naisilla (n=64), jotka tulivat vahingossa raskaaksi leflunomidihoidon aikana ja lääkitys jatkui vielä enintään kolme viikkoa hedelmöityksen jälkeen, ja jota seurasi lääkkeen elimistöistä poistaminen, ei havaittu merkittäviä eroja (p=0,13) vakavien epämuodostumien kokonaismäärässä (5,4 %) verrattuna kumpaankin vertailuryhmään (4,2 % sairailta potilailla [n=108] ja 4,2 % terveillä raskaana olevilla naisilla [n=78]).

Raskautta suunnitteleville leflunomidihoidoa saaville naisille suositellaan toista seuraavista menetelmistä sen varmistamiseksi, että sikiö ei altistu toksisille A771726-pitoisuuksille (tavoitetaso alle 0,02 mg/ml):

Lääkkeetön jakso

A771726:n plasmapitoisuudet saattavat olla pitkään yli 0,02 mg/l. Konsentraation voidaan olettaa laskevan alle 0,02 mg/l noin kahden vuoden jälkeen leflunomidihoidon loppumisesta.

Kahden vuoden lääkkeettömän jakson jälkeen A771726:n plasmapitoisuudet mitataan ensimmäisen kerran. Tämän jälkeen A771726:n plasmapitoisuus tulee mitata uudelleen aikaisintaan 14 vuorokauden kuluttua. Teratogeenisuuden riskiä ei ole odotettavissa, jos molemmat plasmapitoisuudet ovat alle 0,02 mg/l.

Jos haluat lisätietoja näytteiden ottamisesta ota ystävällisesti yhteyttä myyntiluvan haltijaan tai sen paikalliseen edustajaan (ks. kohta 7).

Elimistöstä poistamismenetelmä

Leflunomidihoidon lopettamisen jälkeen:

- 8 g kolestyramiinia 3 kertaa vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan,
- vaihtoehtoisesti 50 g jauhemaista lääkehiiltä 4 kertaa vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan.

Kuitenkin myös kummankin menetelmän jälkeen tarvitaan varmennus kahdella testillä aikaisintaan 14 päivän välein sekä puolentoista kuukauden lääkkeetön jakso ensimmäisestä 0,02 mg/l pitoisuuden alittavasta plasmapitoisuudesta fertilisaatioon.

Hedelmällisessä iässä oleville naisille tulee kertoa, että hoidon päättymisen jälkeen tarvitaan kahden vuoden lääkkeetön jakso ennen kuin he saavat tulla raskaaksi. Mikäli luotettavan ehkäisymenetelmän käyttö noin kahden vuoden lääkkeettömän jakson ajan tuntuu epäkäytännölliseltä, voidaan suositella ennaltaehkäisevää elimistöstä poistamismenetelmää.

Sekä kolestyramiini että jauhemainen lääkehiili saattavat vaikuttaa estrogeenien ja progesteriinin imeytymiseen siten, että ehkäisypillereillä ei voida taata kolestyramiinin tai jauhemaisen lääkehiilen elimistöstä poistamismenetelmän käytön aikana luotettavaa ehkäisyä. Vaihtoehtoisten ehkäisymenetelmien käyttöä suositellaan.

Imetys

Eläinkokeet viittaavat siihen, että leflunomidi tai sen metaboliitit erittyvät äidinmaitoon. Imetyksen aikana ei siksi tule käyttää leflunomidia.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä hedelmällisyyskokeissa ei havaittu vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen, mutta urosten lisääntymiselimien haittavaikutuksia havaittiin toistetuilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Haittavaikutusten, kuten huimauksen, vuoksi potilaan keskittymis- ja reaktiokyky saattavat heikentyä. Tällöin potilaiden tulisi pidättäytyä ajamasta autoa tai käyttämästä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Useimmiten leflunomidin käytön yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat: lievä verenpaineen nousu, leukopenia, parestesia, päänsärky, huimaus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suun limakalvon vauriot (esim. aftainen stomatiitti, suun haavaumat), vatskipu, lisääntynyt hiustenlähtö, ekseema, ihottuma (mukaan lukien makulopapulaarinen ihottuma), kutina, kuiva iho, jännetupen tulehdus, kohonnut kreatiinifosfokinaasi, ruokahaluttomuus, laihtuminen (tavallisesti vähäpätöinen), astenia, lievät allergiset reaktiot ja maksa-arvojen nousu (transaminaasit [erityisesti ALAT], harvemmin gamma-GT, alkaliinifosfataasi, bilirubiini).

Esiintymistiheyksien luokittelu:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

Harvinainen: vaikeat infektiot mukaan lukien sepsis, joka voi johtaa kuolemaan.

Kuten muutkin immunosuppressiiviset aineet, leflunomidi voi lisätä infektioherkkyyttä mukaan lukien opportunistiset infektiot (ks. myös kohta 4.4). Siten infektioiden esiintyvyys saattaa lisääntyä (erityisesti riniitti, bronkiitti ja pneumonia).

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Joidenkin immunosuppressiivisten aineiden käytön yhteydessä tiedetään maligniteetin, erityisesti lymfoproliferatiivisten sairauksien, vaaran kasvavan.

Veri ja imukudos

Yleinen: leukopenia (leukosyytit $>2 \times E9/l$)

Melko harvinainen: anemia, lievä trombosytopenia (trombosyytit $<100 \times E9/l$)

Harvinainen: pansytopenia (mahdollisesti antiproliferatiivisesta mekanismista aiheutuva), leukopenia (leukosyytit $<2 \times E9/l$), eosinofilia

Hyvin harvinainen: agranulosytoosi

Äskettäiseen, samanaikaiseen tai peräkkäiseen potentiaalisesti myelotoksisten lääkkeiden käyttöön saattaa liittyä suurempi hematologisten vaikutusten riski.

Immuunijärjestelmä

Yleinen: lievät allergiset reaktiot

Hyvin harvinainen: vaikeat anafylaktiset/anafylaktista sokkia muistuttavat reaktiot, vaskuliitti, mukaan lukien ihoalueen nekrotisoiva vaskuliitti

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: kohonnut kreatiinifosfokinaasi

Melko harvinainen: hypokalemia, hyperlipidemia, hypofosfatemia

Harvinainen: kohonnut LDH

Tuntematon: hypourikemia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: ahdistuneisuus

Hermosto

Yleinen: parestesiat, päänsärky, huimaus, perifeerinen neuropatia

Sydän

Yleinen: lievä verenpaineen nousu

Harvinainen: vaikea verenpaineen nousu

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: interstitiaali keuhkosairaus (mukaan lukien interstitiaali pneumonia), joka saattaa johtaa kuolemaan

Tuntematon: keuhkoverenpainetauti

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: koliitti mukaan lukien mikroskooppinen koliitti, kuten lymfosyyttinen koliitti ja kollageenikoliitti, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suun limakalvon sairaudet (esim. aftainen stomatiitti, suun haavaumat), vatsakivut

Melko harvinainen: makuaistin häiriöt

Hyvin harvinainen: haimatulehdus

Maksa ja sappi

Yleinen:	maksa-arvojen kohoaminen (transaminaasit [erityisesti ALAT], harvemmin gamma-GT, alkalinen fosfataasi, bilirubiini)
Harvinainen:	maksatulehdus, ikterus/kolestaasi
Hyvin harvinainen:	vaikea maksavaurio, kuten maksan vajaatoiminta ja äkillinen maksanekroosi, joka saattaa johtaa kuolemaan

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen:	lisääntynyt hiustenlähtö, ekseema, ihottuma (mukaan lukien makulopapulaarinen ihottuma), kutina, kuiva iho
Melko harvinainen:	urtikaria
Hyvin harvinainen:	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme
Tuntematon:	ihon lupus erythematosus, märkärakkulainen psoriaasi tai psoriaasin paheneminen, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen:	jännetupen tulehdus
Melko harvinainen:	jänteen repeämä

Munuaiset ja virtsatiet

Tuntematon:	munuaisten vajaatoiminta
-------------	--------------------------

Sukupuolielimet ja rinnat

Tuntematon:	marginaalinen (palautuva) lasku sperman siittiöpitoisuuksissa, kokonaissperman määrässä ja siittiöiden nopeassa kokonaisliikkuvuudessa
-------------	--

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen:	ruokahaluttomuus, painon lasku (tavallisesti merkityksetöntä), heikotus
----------	---

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Pitkäkestoista yliannostusta on raportoitu potilaista, jotka ovat käyttäneet jopa 5 kertaa suositeltua suurempia Arava-valmisteen päiväannoksia. Akuuttia yliannostusta on raportoitu aikuisilla ja lapsilla. Useimpiin yliannostustapauksiin ei liittynyt raportoituja haittatapahtumia. Haittatapahtumat olivat yhdenmukaisia leflunomidin turvallisuusprofiilin kanssa: vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, kohonneet maksa-arvot, anemia, leukopenia, kutina ja ihottuma.

Hoito

Yliannoksen tai toksisen tilan yhteydessä suositellaan annettavaksi kolestyramiinia tai lääkehiiltä kiihdyttämään eliminaatiota. Kolestyramiinia on annettu kolmelle vapaaehtoiselle oralisesti annoksena 8 g kolmesti vuorokaudessa 24 tunnin ajan. Plasman A771726-pitoisuus laski noin 40 % vuorokaudessa ja 49 – 65 % 48 tunnissa.

Suun tai nenä-maha-letkun kautta annetun (50 g joka 6. tunti 24 tunnin ajan) lääkehiilen (jauheesta tehty suspensio) on osoitettu vähentävän aktiivisen metaboliitin, A771726, pitoisuuksia plasmassa 37 % 24 tunnissa ja 48 % 48 tunnissa.

Nämä toimenpiteet voidaan toistaa, jos ne ovat kliinisesti tarpeen.

Tutkimukset sekä hemodialyysistä että CAPD-hoidosta (peritoneaalidialyysi) osoittavat, että A771726, leflunomidin primäärimetaboliitti ei ole dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA13.

Ihmisfarmakologia

Leflunomidi on sairauden kulkuun vaikuttava reumalääke, jolla on antiproliferatiivisia ominaisuuksia.

Eläinfarmakologia

Eläinlääkinnässä leflunomidi on todettu tehokkaaksi hoidoksi reumassa ja muissa autoimmuunisairauksissa, sekä elinsiirroissa, pääosin annettaessa herkistysvaiheen aikana. Sillä on immunomoduloivia/immunosuppressiivisia sekä tulehdusta ehkäiseviä ominaisuuksia ja se toimii antiproliferatiivisesti. Leflunomidin suojaavat vaikutukset tulevat parhaiten esiin autoimmuunisairauksien eläinlääkinnässä, kun sitä annetaan sairauden etenemisen varhaisessa vaiheessa. *In vivo* leflunomidi metaboloituu nopeasti ja lähes täydellisesti A771726:ksi, joka on *in vitro* aktiivinen ja jonka oletetaan vastaavan terapeuttisesta tehosta.

Vaikutusmekanismi

A771726, leflunomidin aktiivinen metaboliitti, estää ihmisen dihydro-orotaatti dehydrogenaasi-entsyymin (DHODH) toimintaa ja sillä on antiproliferatiivinen vaikutus.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma

Arava-valmisteen kliininen teho nivelreuman hoidossa osoitettiin neljässä kontrolloidussa tutkimuksessa (1 faasissa II ja 3 faasissa III). Faasin II tutkimus, YU203, satunnaisti 402 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta saamaan plaseboa (n=102), leflunomidia 5 mg/vrk (n=95), 10 mg/vrk (n=101) tai 25 mg/vrk (n=104). Hoidon pituus oli 6 kuukautta.

Kaikki leflunomidia saaneet potilaat käyttivät faasin III tutkimuksissa aloitusannosta 100 mg 3 vuorokautta.

MN301-tutkimus satunnaisti 358 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta saamaan joko leflunomidia 20 mg/vrk (n=133), sulfasalatsiinia 2 g/vrk (n=133) tai plaseboa (n=92). Hoito kesti 6 kuukautta. MN303-tutkimuksessa oli vapaaehtoinen kuusi kuukautta kestävä sokkoutettu jatko-osa MN301-tutkimukselle ilman plaseboryhmää tuottaen 12 kuukauden vertailun leflunomidin ja sulfasalatsiinin välillä.

MN302-tutkimus satunnaisti 999 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta saamaan joko leflunomidia 20 mg/vrk (n=501) tai metotreksaattia 7,5 – 15 mg/viikko (n=498). Folaattihoito oli vapaaehtoista ja sitä käytti vain 10 % potilaista. Hoidon kesto oli 12 kuukautta.

US301-tutkimus satunnaisti 482 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta saamaan leflunomidia 20 mg/vrk (n=182), metotreksaattia 7,5 – 15 mg/viikko (n=182), tai plaseboa (n=118). Kaikki potilaat saivat folaattia 1 mg kahdesti vuorokaudessa. Hoidon kesto oli 12 kuukautta.

Kaikissa kolmessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa leflunomidi oli päivittäisellä annoksella vähintään 10 mg (10 – 25 mg tutkimuksessa YU203, 20 mg tutkimuksissa MN301 ja US301)

tilastollisesti merkittävästi parempi kuin plasebo vähentämään nivelreuman oireita ja merkkejä. ACR:n mukaiset (American College of Rheumatology) hoitovasteet YU203-tutkimuksessa olivat plasebolle 27,7 % sekä leflunomidille 5 mg/vrk, 10 mg/vrk ja 25 mg/vrk 31,9 %, 50,5 % ja 54,5 %. Faasin III tutkimuksissa ACR:n mukaiset hoitovasteet leflunomidille 20 mg/vrk verrattuna plaseboon olivat 54,6 % verrattuna 28,6 %:iin (MN301-tutkimus) ja 49,4 % verrattuna 26,3 %:iin (US301-tutkimus). 12 kuukauden aktiivisen hoidon jälkeen ACR:n hoitovasteet leflunomidipotilailla olivat 52,3 % (tutkimukset MN301/303), 50,5 % (MN302-tutkimuksessa) sekä 49,4 % (US301-tutkimus) verrattuna sulfasalatsiinipotilailla todettuun 53,8 %:iin (tutkimukset MN301/303), 64,8 %:iin (US301-tutkimus) sekä 43,9 %:iin (US301-tutkimus) metotreksaattipotilailla. MN302-tutkimuksessa leflunomidi oli merkittävästi vähemmän tehokas kuin metotreksaatti. Kuitenkaan US301-tutkimuksessa ei todettu merkittävää eroa leflunomidin ja metotreksaatin välillä primääreissä tehoa mittaavissa parametreissa. Eroa ei havaittu leflunomidin ja sulfasalatsiinin välillä (MN301-tutkimus). Leflunomidihoidon teho ilmeni yhden kuukauden ja vakiintui 3 – 6 kuukauden kuluttua ja jatkui koko hoidon ajan.

Yhdessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa verrattiin kahden leflunomidin päivittäisen ylläpitoannoksen, 10 mg ja 20 mg suhteellista tehokkuutta. Tulosten perusteella voidaan todeta, että 20 mg ylläpitoannoksen teho oli parempi, mutta toisaalta turvallisuutta kuvaavat tulokset olivat paremmat 10 mg ylläpitoannoksella.

Pediatriset potilaat

Leflunomidia tutkittiin yhdessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa monikeskustutkimuksessa 94 potilaalla (47 potilasta tutkimushaaraa kohti), jotka sairastivat monen nivelen lastenreumaa. Potilaat olivat 3 – 17-vuotiaita, heillä oli monen nivelen lastenreuma riippumatta puhkeamistypistä, ja he eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattia tai leflunomidia. Tässä tutkimuksessa leflunomidin aloitusannos ja ylläpitoannos perustuivat kolmeen painoluokkaan: < 20 kg, 20 – 40 kg, ja > 40 kg. Erot vasteluvuissa 16 viikon hoidon jälkeen olivat tilastollisesti merkitseviä metotreksaatin eduksi, lastenreuman lieventymisen määritelmä oli (DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Vasteen saaneilla potilailla tämä vaste säilyi 48 viikkoa, (ks. kohta 4.2). Leflunomidin ja metotreksaatin haittavaikutusmalli vaikuttaa samantyyppiseltä, mutta kevyemmillä potilailla käytetty annos johti suhteellisen alhaiseen altistumiseen (ks. kohta 5.2). Tehokkaan ja turvallisen annossuosituksen antaminen näiden tulosten perusteella ei ole mahdollista.

Psoriaasiartriitti

Arava-valmisteen teho osoitettiin yhdessä kontrolloidussa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 3L01, jossa 188 psoriaasiartriitti-potilasta sai Arava-valmistetta 20 mg/vrk. Hoito kesti 6 kuukautta.

Leflunomidi 20 mg/vrk vähensi psoriaasiartriitin oireita merkittävästi paremmin kuin lumelääke: PsARC-vasteen saaneita (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) oli 59 % leflunomidiryhmässä ja 29,7 % lume-ryhmässä 6 kk mennessä ($p<0,0001$). Leflunomidin teho toimintakyvyn paranemiseen ja iholeesioiden pienenemiseen oli vaatimaton.

Markkinoilletulon jälkeiset tutkimukset

Kliinisen tehon vastetta arvioivassa satunnaistetussa tutkimuksessa potilaat ($n=121$), jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet DMARD-valmisteita, ja joilla oli alkuvaiheen nivelreuma, saivat joko 20 mg tai 100 mg leflunomidia kahdessa rinnakkaisryhmässä kaksoissokkoutettuna tutkimuksen kolmena ensimmäisenä päivänä. Alkuvaihetta seurasi kolmen kuukauden ylläpitovaihe avoimena tutkimuksena, jonka aikana molemmat ryhmät saivat leflunomidia 20 mg päivässä. Kyllästysannoksesta saatavaa lisähyötyä ei havaittu tutkitussa potilasryhmässä. Molemmista hoitoryhmistä saadut lääketurvallisuuteen liittyvät tiedot olivat yhdenmukaiset leflunomidin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Ruoansulatuskanavan haittavaikutusten ja kohonneiden maksaentsyymien esiintyvyys oli kuitenkin suurempi potilailla, jotka saivat kyllästysannoksena 100 mg leflunomidia.

5.2 Farmakokinetiikka

Leflunomidi muuttuu nopeasti suolen seinämän ja maksan ensikierron metaboliassa (renkaan avautuminen) aktiiviseksi metaboliitiksi A771726. Kolmella terveellä vapaaehtoisella ei havaittu muuttumatonta radioaktiivisesti merkittyä ¹⁴C-leflunomidia plasmasta, virtsasta tai ulosteista. Muissa tutkimuksissa muuttumattoman leflunomidin pitoisuuksia plasmassa on harvoin todettu, kuitenkin ng/ml -pitoisuuksina. Plasmassa ainoa radioaktiivisesti merkitty metaboliitti oli A771726. Tämä metaboliitti vastaa pääasiallisesti kaikesta Arava-valmistein *in vivo* -aktiivisuudesta.

Imeytyminen

Eritymistä koskevat tiedot ¹⁴C-tutkimuksista viittaavat siihen, että ainakin 82 – 95 % annoksesta imeytyy. A771726:n maksimipitoisuuksien saavuttamiseen kuluva aika vaihtelee suuresti; maksimipitoisuudet voidaan saavuttaa 1 – 24 h kerta-annoksesta. Leflunomidia voidaan annostella ruokailun yhteydessä, koska ruoka ei vaikuta imeytymiseen. Johtuen A771726:n hyvin pitkistä puoliintumisajasta (noin 2 viikkoa) käytettiin kliinisissä tutkimuksissa kyllästysannosta 100 mg/vrk kolmen vuorokauden ajan helpottamaan nopeaa A771726:n pitoisuuksien vakaan tilan saavuttamista. On arvioitu, että ilman kyllästysannosta vakaan tilan plasmapitoisuuksien saavuttaminen vaatisi lähes kahden kuukauden annostelun. Moniannostutkimuksissa reumapotilaille farmakokineettiset parametrit olivat lineaarisia annosalueella 5 – 25 mg. Näissä tutkimuksissa kliininen teho liittyi läheisesti plasman A771726-pitoisuuteen ja leflunomidin päivittäiseen annokseen. Annostasolla 20 mg/vrk keskimääräinen A771726:n plasmapitoisuus vakaassa tilassa oli 35 µg/ml. Kerta-annokseen verrattuna plasmapitoisuudet kasvavat vakaassa tilassa 33 – 35 -kertaisiksi.

Jakautuminen

Ihmisen plasmassa A771726 on laajasti sitoutuneena proteiiniin (albumiiniin). A771726:n sitoutumaton fraktio on noin 0,62 %. A771726:n sitoutuminen on lineaarista terapeuttisella pitoisuusalueella. Reumapotilaille sekä kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla A771726:n sitoutuminen plasmassa näytti olevan hieman vähäisempää sekä vaihtelevampaa. A771726:n laaja proteiiniin sitoutuminen saattaa johtaa muiden laajasti sitoutuvien lääkeaineiden syrjäyttämiseen. *In vitro* plasman proteiiniin sitoutumisen interaktiotutkimuksissa varfariinin kanssa kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla ei kuitenkaan voitu osoittaa yhteisvaikutuksia. Vastaavat tutkimukset osoittivat, että ibuprofeeni ja diklofenaakki eivät syrjäyttäneet A771726:a, kun taas tolbutamidi aiheutti A771726:n vapaan fraktion kasvun 2 – 3-kertaiseksi. A771726 syrjäytti ibuprofeenin, diklofenaakin ja tolbutamidin, mutta niiden vapaan fraktion osuus kasvoi vain 10 – 50 %. Näiden vaikutusten kliinistä merkitystä ei ole osoitettu. Yhtenevästi laajan proteiineihin sitoutumisen kanssa on A771726:lla pieni jakaantumistilavuus (noin 11 litraa). Kertymistä erityisesti erytrosyytteihin ei ole havaittu.

Biotransformaatio

Leflunomidi metaboloituu yhdeksi päämetaboliitiksi (A771726) sekä useiksi vähäisemmiksi metaboliiteiksi mukaanlukien TFMA (4-trifluorometyylianiiliini). Metabolinen biotransformaatio leflunomidista A771726:ksi ei ole vain yhden entsyymin kontrolloimaa, ja sen on osoitettu tapahtuvan mikrosomaalisessa ja sytosolisessa solufraktiossa. Interaktiotutkimukset simetidiinillä (epäspesifinen sytokromi P450-estäjä) ja rifampisiinilla (epäspesifinen sytokromi P450-indusoija) viittaavat siihen, että *in vivo* CYP-entsyymit osallistuvat leflunomidin metaboliaan vain vähäisessä määrin.

Eliminaatio

Leflunomidin eliminaatio on hidasta ja sitä kuvaava näennäinen puhdistuma on noin 31 ml/h. Eliminaation puoliintumisaika potilailla on noin 2 viikkoa. Radiomerkityn leflunomidiannoksen jälkeen radioaktiivisuus erittyi samassa suhteessa ulosteeseen, ilmeisesti eliminoitumalla sapen kautta, sekä virtsaan. A771726:a oli havaittavissa virtsasta ja ulosteesta 36 vuorokautta kerta-annoksen jälkeen. Virtsan pääasialliset leflunomidimetaboliitit olivat glukuronideja (pääosin 0 – 24 h näytteissä) ja A771726:n oksaniilihapon johdoksia. Ulosteeassa pääkomponentti oli A771726.

Ihmisellä suun kautta otettu aktiivihiihlisuspensio tai kolestyramiini johtavat merkittävään plasman A771726:n eliminaationopeuden kasvuun ja plasmapitoisuuksien laskuun (ks. kohta 4.9). Tämän oletetaan tapahtuvan suolen dialyysin ja/tai enterohepaattisen kierron estymisen välityksellä.

Munuaisten vajaatoiminta

Leflunomidia annettiin kerta-annoksena 100 mg kolmelle hemodialyysi- ja kolmelle jatkuvaa peritoneaalidialyysihoidoa (CAPD) saavalle potilaalle. A771726:n farmakokinetiikka CAPD-potilailla oli samankaltaista kuin terveillä vapaaehtoisilla. Hemodialyysi-potilailla A771726:n eliminaation todettiin olevan nopeampaa, mikä ei johtunut lääkeaineen erottumisesta dialyysiliuokseen.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilaiden hoidosta ei ole käytettävissä tietoja. Aktiivinen metaboliitti A771726 sitoutuu laajasti proteiineihin ja poistuu maksan metabolian ja sapen erityksen kautta. Maksan vajaatoiminta saattaa vaikuttaa näihin tapahtumiin.

Pediatriset potilaat

A771726:n farmakokinetiikkaa on tutkittu leflunomidin suun kautta tapahtuvan annostuksen jälkeen 73 lapsipotilaalla, jotka sairastivat monen nivelen lastenreumaa (JRA). Lapset olivat iältään 3 – 17-vuotiaita. Näiden tutkimusten populaatioiden farmakokineettisten analyysien tulokset ovat osoittaneet, että korkeintaan 40 kiloa painavilla lapsipotilailla A771726:n systeeminen altistus on pienempi (mitattuna C_{ss} :llä), verrattuna aikuisiin reumapotilaisiin (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät potilaat

Tiedot farmakokinetiikasta vanhuksilla (> 65 vuotta) ovat vähäisiä, mutta yhteneväisiä nuoremmilla saatujen tulosten kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia toksisuutta on tutkittu antamalla leflunomidia suun kautta ja intraperitoneaalisesti hiirille ja rotille. Annosteltaessa leflunomidia toistuvasti suun kautta hiirillä 3 kk:n, rotilla ja koirilla 6 kk:n sekä apinoilla 1 kk:n ajan osoitettiin, että toksisuuden pääasialliset kohde-elimet olivat luuydin, veri, ruoansulatuskanava, iho, perna, kateenkorva sekä imusolmukkeet. Päävaikutukset olivat anemia, leukopenia, alentunut verihiutaleiden määrä ja pansytopenia, jotka heijastavat yhdisteen pääasiallista vaikutusmekanismia (DNA-synteesin estoa). Rotilla ja koirilla todettiin Heinzin- ja/tai Howell-Jollyn-kappaleita. Muiden sydämeen, maksaan, sarveiskalvoon ja hengitysteihin kohdistuvien vaikutusten voidaan katsoa olevan immunosuppressiosta johtuvia infektioita. Eläintoksisuus ilmeni ihmisille terapeuttisilla annoksilla.

Leflunomidi ei ollut mutageeninen. Kuitenkin vähäisempi metaboliitti TFMA (4-trifluorometyylianiiliini) aiheutti klastogeenisyyttä ja pistemutaatioita *in vitro*, mutta riittävää tietoa ei ole saatavissa sen mahdollisesta vaikutuksesta *in vivo*.

Karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla leflunomidi ei osoittautunut karsinogeeniseksi. Karsinogeenisuustutkimuksessa hiirillä malignin lymfooman insidenssi kasvoi koirilla suurimmalla annostasolla. Tämän katsottiin johtuvan leflunomidin immunosuppressiivisesta vaikutuksesta. Naarashiirillä todettiin annoksesta riippuvasti bronkiolialveolaaristen adenoomien ja keuhkokarsinoomien insidenssin kohoamista. Hiirillä todettujen löydösten merkityksestä leflunomidin kliiniseen käyttöön ei ole varmuutta.

Leflunomidi ei ollut antigeeninen eläinmalleissa.

Leflunomidi oli alkiotoksinen ja teratogeeninen rotilla ja kaneilla annoksilla, jotka ovat terapeuttisella annosalueella ja toistuvan annostelun toksisuuskokeissa sen havaittiin vaikuttavan haitallisesti urosten lisääntymiselimiin. Hedelmällisyys ei laskenut.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Maissitärkkelys

Povidoni (E1201)

Krosopovidoni (E1202)

Talkki (E553b)

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti (E470b)

Laktoosimonohydraatti

Kalvopäällyste:

Talkki (E553b)

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 8000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus. Pakkauskoko: 3 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi-aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Saksa.

8. NUMERO YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ

EU/1/99/118/009

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. syyskuuta 1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. syyskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite:

Sanofi Winthrop Industrie
56, Route de Choisy au Bac
F-60205 Compiègne Cedex
Ranska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I, valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikille lääkäreille, jotka tulevat määräämään/käyttämään Arava-valmistetta toimitetaan koulutuspaketti, joka sisältää seuraavat tiedot:

- Valmisteyhteenvedo
- Lääkärikirje

Lääkärikirjeeseen tulee sisältää seuraavat avainasiat:

- Vaikean maksavaurion riski on olemassa ja siksi säännöllinen ALAT (SGPT)-pitoisuuksien mittaaminen maksan toiminnan seuraamiseksi on tärkeää. Lääkärikirjeeseen tulee sisältää tiedot annoksen pienentämisestä, hoidon keskeyttämisestä ja lääkkeen elimistöä poistamismenetelmästä
- Todettu riski synergistisestä maksa- tai hematotoksisuudesta yhdistettynä toiseen DMARD-valmisteeseen (esim. metotreksaatti)
- On olemassa teratogeeninen riski ja siten raskautta on vältettävä, kunnes leflunomidin pitoisuus plasmassa on sopivalla tasolla. Lääkäreille ja potilaille tulee kertoa, että saatavilla on asiantuntijapalvelu leflunomidin plasmapitoisuuden määrittämisestä

- Infektioiden riski, mukaan lukien opportunistinen infektio, ja vasta-aiheena käyttö potilaille, joilla on immuunijärjestelmän puutostila
- Potilaille tulee kertoa tärkeimmät leflunomidihoitoon liittyvät riskit ja olennaiset varotoimet lääkettä käytettäessä.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS/LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arava 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
leflunomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg leflunomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia (katso lisätietoja pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/118/001 30 tablettia
EU/1/99/118/002 100 tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Arava 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arava 10 mg tabl.
leflunomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi-Aventis

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS/PURKKI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arava 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
leflunomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg leflunomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia (katso lisätietoja pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/118/003 30 tablettia
EU/1/99/118/004 100 tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Arava 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arava 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
leflunomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää 10 mg leflunomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/118/003 30 tablettia
EU/1/99/118/004 100 tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS/LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arava 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
leflunomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg leflunomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia (katso lisätietoja pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/118/005 30 tablettia
EU/1/99/118/006 100 tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Arava 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arava 20 mg tabl.
leflunomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi-Aventis

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS/PURKKI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arava 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
leflunomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg leflunomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia (katso lisätietoja pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/118/007 30 tablettia
EU/1/99/118/010 50 tablettia
EU/1/99/118/008 100 tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

4. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Arava 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arava 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
leflunomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää 20 mg leflunomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/118/007 30 tablettia
EU/1/99/118/010 50 tablettia
EU/1/99/118/008 100 tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS/LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arava 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
leflunomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg leflunomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia (katso lisätietoja pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

3 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/118/009 3 tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Arava 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arava 100 mg tabl.
leflunomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi-Aventis

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Arava 10 mg kalvopäällysteiset tabletit leflunomidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Arava on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Arava-valmistetta
3. Miten Arava-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Arava-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Arava on ja mihin sitä käytetään

Arava kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan reumalääkkeiksi. Se sisältää vaikuttavana aineena leflunomidia.

Arava-valmistetta käytetään aktiivisen nivelreuman tai aktiivisen psoriaasiartriitin hoitoon aikuisille.

Nivelreuman oireita ovat nivel tulehdus, turvotus, liikkumisvaikeudet ja kipu. Muita koko kehoon vaikuttavia oireita ovat ruokahaluttomuus, kuume, voimattomuus ja anemia (veren punasolujen puute).

Aktiivisen psoriaasiartriitin oireita ovat nivel tulehdus, turvotus, liikkumisvaikeudet, kipu ja punoittavat, hilseilevät läikät iholla (ihovauriot).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Arava-valmistetta

Älä käytä Arava-valmistetta

- jos olet joskus saanut **allergisen** reaktion leflunomidista (erityisesti vakavan ihoreaktion, johon usein liittyy kuume, nivelkipu, punaiset läikät iholla tai rakkulat, esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä) tai tämän lääkkeen jostain muusta aineesta (lueteltu kohdassa 6), tai jos olet allerginen teriflunomidille (käytetään MS-taudin hoitoon)
- jos sinulla on **maksavaivoja**
- jos sinulla on kohtalaisia tai vaikeita **munuaisvaivoja**
- jos sinulla on voimakas **veren proteiinipitoisuuden** lasku (hypoproteinemia)
- jos kärsit sairauksista, jotka heikentävät **immuunijärjestelmääsi** (esim. AIDS)
- jos **luuytimesi** ei toimi kunnolla, tai jos veresi puna- tai valkosolujen määrä on pieni tai verihiutaleiden määrä on alentunut
- jos sinulla on **vaikkea infektio**
- jos olet tai saatat olla **raskaana** tai imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Arava-valmistetta.

- jos olet sairastanut **keuhkotulehduksen** (interstitiaalisen keuhkosairauden)
- jos olet sairastanut **tuberkuloosin** tai olet ollut läheisessä yhteydessä tuberkuloosin sairastaneen tai sairastavan kanssa. Lääkärisi voi tehdä sinulle tuberkuloosikokeen.
- jos olet **miespotilas** ja suunnittelet perheenisäystä. Koska ei voida sulkea pois Aravan erittymistä siemennesteeseen, on Arava-hoidon aikana käytettävä luotettavaa ehkäisyä. Perheenisäystä suunnittelevien miesten tulisi ottaa yhteyttä lääkäriin. Hän saattaa neuvoa lopettamaan Arava-valmisteen käytön ja käyttämään tiettyjä lääkkeitä Arava-valmisteen poistamiseen elimistöstä nopeasti ja riittävästi. Arava-valmisteen riittävä poistuminen elimistöstä tulee varmistaa verikokein ja tämän lisäksi on vielä odotettava vähintään 3 kuukautta ennen hedelmöitystä.
- jos olet menossa tiettyyn verikokeeseen (kalsiumin pitoisuus). Mittaustulokset saattavat olla virheellisen matalia.

Arava voi joskus aiheuttaa sinulle vereen, maksaan, keuhkoihin tai käsien tai jalkojen hermoihin kohdistuvia vaivoja. Se voi myös aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita (kuten lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää [DRESS-oireyhtymä]) tai lisätä vaikean infektion mahdollisuutta. Lue lisätietoja tämän pakkausselosteen kohdasta 4 (Mahdolliset haittavaikutukset).

DRESS-oireyhtymä alkaa flunssan kaltaisina oireina ja kasvoihottumana. Ihottuma laajenee, nousee korkea kuume, verikokeissa havaitaan kohonneita maksaentsyymien arvoja ja tiettyntyyppisten valkosolujen lisääntymistä (eosinofilia) sekä imusolmukkeet suurenevat.

Lääkärisi tulee seuraamaan maksa- ja verisoluarvojasi ottamalla **verikokeita** säännöllisin väliajoin Arava-hoidon aikana sekä ennen hoidon aloittamista. Samoin verenpainettasi tullaan seuraamaan säännöllisesti, koska Arava saattaa nostaa verenpainetta.

Kerro lääkäriille, jos sinulla on tuntemattomasta syystä johtuvaa kroonista ripulia. Lääkäri saattaa määrätä sinulle lisäkokeita erotusdiagnoosin tekemiseksi.

Lapset ja nuoret

Arava-valmisteen käyttöä ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Arava

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä.

Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät

- muita **reumalääkkeitä**, kuten malarialääkkeitä (esim. klorokiini ja hydroksiklorokiini), lihaksensisäisesti tai suun kautta annosteltavaa kultaa, D-penisillamiinia, atsatiopriinia ja muita immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä (esim. metotreksaatti), sillä nämä yhdistelmät eivät ole suositeltavia
- varfariinia tai muuta suun kautta otettavaa lääkettä, jota käytetään veren ohentamiseen. Seuranta on tarpeen, jotta vähennetään tämän lääkkeen aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.
- teriflunomidia MS-taudin hoitoon
- repaglinidia, pioglitatsonia, nateglinidia tai rosiglitatsonia diabetekseen
- daunorubisiinia, doksorubisiinia, paklitakselia tai topotekaania syövän hoitoon
- duloksetiinia masennukseen, virtsanpidätykseen tai diabeetikon munuaissairauteen
- alosetronia vaikean ripulin hoitoon
- theofylliiniä astmaan
- titaanidinia lihasten rentouttamiseen
- ehkäisytabletteja (jotka sisältävät etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia)
- kefakloria, bentsyylipenisilliiniä (G-penisilliini), siprofloksasiinia infektioihin
- indometasiinia, ketoprofeenia kipuun tai tulehdukseen
- furosemidia sydäntautiin (nesteenoistolaäke)
- tsidovudiinia HIV-infektioon
- rosuvastatiinia, simvastatiinia, atorvastatiinia, pravastatiinia korkeaan kolesteroliin
- sulfasalatsiinia suolistotulehdukseen tai reumaan

- lääkettä nimeltä kolestyramiini (käytetään laskemaan korkeaa kolesterolia) tai aktiivihiltä, sillä nämä lääkkeet voivat vähentää elimistöön imeytyvän lääkeaineen määrää.

Jos käytät jo entuudestaan ei-steroidaalista **tulehduskipulääkettä** (ns. NSAID-läkettä) ja/tai **kortikosteroideja**, voit jatkaa niiden käyttöä Arava-hoidon aloittamisen jälkeen.

Rokotukset

Jos tarvitset rokotuksen, kysy lääkäriltäsi neuvoa. Tiettyjä rokotuksia ei pidä ottaa Arava-valmisteiden käytön aikana ja tiettyinä ajanjaksona hoidon lopettamisen jälkeen.

Arava ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Arava voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Alkoholin nauttimista Arava-hoidon aikana ei suositella; se saattaa lisätä maksavaurion vaaraa.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Arava-valmistetta, jos olet tai saatat olla **raskaana**. Jos olet raskaana tai tulet raskaaksi Arava-hoidon aikana, riski saada lapsi, jolla on vakavia synnynnäisiä epämuodostumia, on lisääntynyt. Hedelmällisessä iässä olevat naiset eivät saa käyttää Arava-valmistetta ilman luotettavaa ehkäisy menetelmää.

Kerro lääkärillesi, jos suunnittelet raskautta Arava-hoidon lopettamisen jälkeen, sillä on varmistettava, että lääkeaine on poistunut kokonaan elimistöstäsi ennen kuin yrität tulla raskaaksi. Se voi kestää jopa 2 vuotta, mutta tätä viivettä voidaan lyhentää muutama viikkoon käyttämällä tiettyjä lääkkeitä, jotka nopeuttavat Arava-valmisteiden poistumista elimistöstäsi.

Kummassakin tapauksessa täytyy varmistua siitä, että Arava on riittävässä määrin poistunut elimistöstäsi ja sen lisäksi sinun täytyy odottaa vielä vähintään kuukausi ennen raskaaksi tuloa.

Jos haluat lisätietoja laboratoriotutkimuksista, ota yhteyttä lääkäriisi.

Jos epäilet olevasi raskaana Arava-hoidon aikana tai 2 vuoden kuluessa hoidon päättymisestä, sinun on otettava **välittömästi** yhteys lääkäriisi raskaustestiä varten. Jos testin tulos on positiivinen, lääkärisi saattaa ehdottaa tiettyjen lääkkeiden käytön aloittamista, jotta Arava-valmiste poistuu nopeasti ja riittävästi elimistöstäsi ja mahdollisesti lapseen kohdistuva vaara pienenee.

Älä käytä Arava-valmistetta **imetyksen** aikana, sillä leflunomidia erittyy rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Arava voi aiheuttaa huimausta, joka saattaa heikentää kykyäsi keskittyä ja reagoida. Älä aja autoa tai käytä koneita, jos tunnet keskittymis- tai reaktiokykyäsi heikentyneen.

Arava sisältää laktoosia

Jos lääkärisi on kertonut sinulla olevan jokin sokeri-intoleranssi, ota yhteyttä lääkäriisi ennen tämän lääkkeen käyttöä.

3. Miten Arava-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavallinen Arava-tablettien aloitusannos on yksi 100 mg tabletti kerran päivässä ensimmäiset kolme vuorokautta. Sen jälkeen useimmille potilaille tarvittava annos on

- Nivelreuman hoidossa: 10 tai 20 mg Arava-valmistetta kerran vuorokaudessa riippuen taudin vaikeudesta.
- Aktiivisen psoriaasiartriitin hoidossa: 20 mg Arava-valmistetta kerran vuorokaudessa.

Niele tabletti **kokonaisena** riittävän **vesimäärän** kera.

Saattaa kestää noin neljä viikkoa tai kauemminkin ennen kuin alat tuntea voitisi paranevan. Joidenkin potilaiden olo saattaa kohentua vielä 4 – 6 kuukautta hoidon alkamisesta. Tavallisesti Arava-hoito on pitkäaikaista.

Jos otat enemmän Arava-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liikaa Arava-valmistetta, ota yhteyttä lääkäriisi tai sairaalaan. Jos mahdollista, ota lääkepakkaus mukaasi ja näytä lääkärille.

Jos unohdat ottaa Arava-valmistetta

Jos unohdat annoksen, ota se heti, kun muistat, jollei ole jo melkein seuraavan annoksen aika. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro **välittömästi** lääkärillesi ja lopeta Arava-valmisteen käyttäminen

- jos tunnet **heikotusta**, pyörrytystä tai huimausta tai jos sinulla on **hengitysvaikeuksia**, sillä nämä voivat olla vakavan allergisen reaktion merkkejä
- jos sinulle ilmaantuu **ihottumaa** tai **suun haavaumia**, sillä nämä voivat olla merkkejä vaikeista, joskus jopa henkeäuhkaavista reaktioista (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä [DRESS-oireyhtymä]), ks. kohta 2.

Kerro **välittömästi** lääkärillesi, jos sinulle ilmaantuu

- **ihon kalpeutta**, **väsymystä** tai **mustelmien muodostumista**. Nämä voivat viitata verisairauksiin, jotka aiheutuvat eri tyyppisten verisolujen määrän epätasapainosta veressäsi.
- **väsymystä**, **vatsakipua** tai **keltaisuutta** (silmän valkuaisten tai ihon värjäytymistä keltaiseksi). Nämä voivat olla merkkejä vaikeasta tai jopa kuolemaan johtavasta maksan vajaatoiminnasta.
- mitä tahansa **tulehdusoireita**, kuten **kuumetta**, **kurkkukipua** tai **yskää**. Tämä lääke voi lisätä vaikean, jopa henkeäuhkaavan, infektion vaaraa.
- **yskää** tai **hengitysvaikeuksia**. Nämä voivat olla merkkejä keuhko-ongelmista (interstitiaalinen keuhkosairaus tai keuhkoverenpainetauti).
- epätavallista pistelyä, heikkoutta tai kipua käsissä tai jaloissa, sillä nämä voivat olla merkkejä hermoihin kohdistuvista ongelmista (perifeerinen neuropatia).

Yleisiä haittavaikutuksia (esiintyy alle 1 potilaalla 10:stä)

- veren valkosolujen määrän vähäinen lasku (leukopenia)
- lievät allergiset reaktiot
- ruokahaluttomuus, painon lasku (yleensä merkityksetön)
- väsymys (heikotus)
- päänsärky, huimaus
- poikkeavat ihotuntemukset, kuten pistely (parestesiat)
- lievä verenpaineen kohoaminen
- koliitti
- ripuli
- pahoinvointi, oksentelu
- suutulehdus tai suun haavaumat
- vatsakipu
- tiettyjen maksa-arvojen kohoaminen

- lisääntynyt hiustenlähtö
- ekseema, kuiva iho, ihottuma, kutina
- jännetulehdus (jänteitä ympäröivän kalvon tulehduksen aiheuttama kipu yleensä jaloissa tai käsissä)
- tiettyjen entsyymien määrän lisääntyminen veressä (kreatiinifosfokinaasi)
- käsien tai jalkojen hermoihin kohdistuvia vaivoja (perifeerinen neuropatia).

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (esiintyy alle 1 potilaalla 100:sta)

- veren punasolujen määrän lasku (anemia) ja verihiutaleiden määrän lasku (trombosytopenia)
- veren kaliumpitoisuuden lasku
- ahdistuneisuus
- makuaistin häiriöt
- nokkosrokko (urtikaria)
- akillesjänteen repeämä
- veren rasva-arvojen (kolesterolin ja triglyseridien) nousu
- veren fosfaattien määrän lasku.

Harvinaisia haittavaikutuksia (esiintyy alle 1 potilaalla 1 000:sta)

- ns. eosinofiilisten verisolujen määrän kasvu (eosinofilia), lievä veren valkosolujen määrän lasku (leukopenia) ja kaikkien verisolujen määrän lasku (pansytopenia)
- vaikea verenpaineen nousu
- keuhkotulehdus (interstitiaali keuhkosairaus)
- tiettyjen maksa-arvojen kohoaminen, joka saattaa johtaa vaikeaan tilaan, kuten maksatulehdukseen ja keltatautiin
- vaikea infektio nimeltä sepsis (verenmyrkytys), joka saattaa olla hengenvaarallinen
- tiettyjen veren entsyymien (laktaattidehydrogenaasin) määrän nousu.

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia (esiintyy alle 1 potilaalla 10 000:sta)

- eräiden veren valkosolujen määrän merkittävä lasku (agranulosytoosi)
- vaikeat ja mahdollisesti vakavat allergiset reaktiot
- pienten verisuonten tulehdukset (vaskuliitti, mukaan lukien ihon verisuonitulehdus)
- haimatulehdus (pankreatiitti)
- vaikea maksavaurio, kuten maksan vajaatoiminta tai kuolio, joka saattaa johtaa kuolemaan
- vaikeat, joskus henkeäuhkaavat reaktiot (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme).

Muita haittavaikutuksia, kuten munuaisten vajaatoimintaa, veren virtsahappopitoisuuden laskua, keuhkoverenpainetautia, miesten infertiliteettiä eli siittiöiden määrän ja liikkuvuuden laskua (vaikutus on palautuva, kun hoito tällä lääkkeellä lopetetaan), iholupusta (ilmenee ihottumana/punoituksena ihoalueilla, jotka altistuvat valolle), psoriaasia (uusi tai paheneva) ja DRESS-oireyhtymää voi myös esiintyä, ja niiden esiintymistiheys on tuntematon.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteeseen turvallisuudesta.

5. Arava-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Purkki: Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Arava sisältää

- Vaikuttava aine on leflunomidi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg leflunomidia.
- Muut aineet ovat: maissitärkkelys, povidoni (E1201), krospovidoni (E1202), vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti (E470b) ja laktoosimonohydraatti tabletin ytimessä sekä talkki (E553b), hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171) ja makrogoli 8000 tabletin kalvopäällysteessä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkaukset

Arava 10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia ja pyöreitä. Tabletin toisella puolella on painatus: ZBN.

Tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin tai purkkeihin. Saatavilla on 30 ja 100 tabletin pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole kaupan.

Myyntiluvan haltija

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksa

Valmistaja

Sanofi Winthrop Industrie
56, Route de Choisy au Bac
F-60205 Compiègne Cedex
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος
sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom
Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Arava 20 mg kalvopäällysteiset tabletit leflunomidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Arava on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Arava-valmistetta
3. Miten Arava-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Arava-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Arava on ja mihin sitä käytetään

Arava kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan reumalääkkeiksi. Se sisältää vaikuttavana aineena leflunomidia.

Arava-valmistetta käytetään aktiivisen nivelreuman tai aktiivisen psoriaasiartriitin hoitoon aikuisille.

Nivelreuman oireita ovat nivel tulehdus, turvotus, liikkumisvaikeudet ja kipu. Muita koko kehoon vaikuttavia oireita ovat ruokahaluttomuus, kuume, voimattomuus ja anemia (veren punasolujen puute).

Aktiivisen psoriaasiartriitin oireita ovat nivel tulehdus, turvotus, liikkumisvaikeudet, kipu ja punoitavat, hilseilevät läikät iholla (ihovauriot).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Arava-valmistetta

Älä käytä Arava-valmistetta

- jos olet joskus saanut **allergisen** reaktion leflunomidista (erityisesti vakavan ihoreaktion, johon usein liittyy kuume, nivelkipu, punaiset läikät iholla tai rakkulat, esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä) tai tämän lääkkeen jostain muusta aineesta (lueteltu kohdassa 6), tai jos olet allerginen teriflunomidille (käytetään MS-taudin hoitoon)
- jos sinulla on **maksavaivoja**
- jos sinulla on kohtalaisia tai vaikeita **munuaisvaivoja**
- jos sinulla on voimakas **veren proteiinipitoisuuden** lasku (hypoproteinemia)
- jos kärsit sairauksista, jotka heikentävät **immuunijärjestelmääsi** (esim. AIDS)
- jos **luuytimesi** ei toimi kunnolla, tai jos veresi puna- tai valkosolujen määrä on pieni tai verihiutaleiden määrä on alentunut
- jos sinulla on **vaikkea infektio**
- jos olet tai saatat olla **raskaana** tai imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Arava-valmistetta.

- jos olet sairastanut **keuhkotulehduksen** (interstitiaalisen keuhkosairauden)
- jos olet sairastanut **tuberkuloosin** tai olet ollut läheisessä yhteydessä tuberkuloosin sairastaneen tai sairastavan kanssa. Lääkärisi voi tehdä sinulle tuberkuloosikokeen.
- jos olet **miespotilas** ja suunnittelet perheenisäystä. Koska ei voida sulkea pois Aravan erittymistä siemennesteeseen, on Arava-hoidon aikana käytettävä luotettavaa ehkäisyä. Perheenisäystä suunnittelevien miesten tulisi ottaa yhteyttä lääkäriin. Hän saattaa neuvoa lopettamaan Arava-valmisteen käytön ja käyttämään tiettyjä lääkkeitä Arava-valmisteen poistamiseen elimistöstä nopeasti ja riittävästi. Arava-valmisteen riittävä poistuminen elimistöstä tulee varmistaa verikokein ja tämän lisäksi on vielä odotettava vähintään 3 kuukautta ennen hedelmöitystä.
- jos olet menossa tiettyyn verikokeeseen (kalsiumin pitoisuus). Mittaustulokset saattavat olla virheellisen matalia.

Arava voi joskus aiheuttaa sinulle vereen, maksaan, keuhkoihin tai käsien tai jalkojen hermoihin kohdistuvia vaivoja. Se voi myös aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita (kuten lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofilista oireyhtymää [DRESS-oireyhtymä]) tai lisätä vaikean infektion mahdollisuutta. Lue lisätietoja tämän pakkausselosteen kohdasta 4 (Mahdolliset haittavaikutukset).

DRESS-oireyhtymä alkaa flunssan kaltaisina oireina ja kasvoihottumana. Ihottuma laajenee, nousee korkea kuume, verikokeissa havaitaan kohonneita maksaentsyymien arvoja ja tietyntyyppisten valkosolujen lisääntymistä (eosinofilia) sekä imusolmukkeet suurenevat.

Lääkärisi tulee seuraamaan maksa- ja verisoluarvojasi ottamalla **verikokeita** säännöllisin väliajoin Arava-hoidon aikana sekä ennen hoidon aloittamista. Samoin verenpainettasi tullaan seuraamaan säännöllisesti, koska Arava saattaa nostaa verenpainetta.

Kerro lääkärille, jos sinulla on tuntemattomasta syystä johtuvaa kroonista ripulia. Lääkäri saattaa määrätä sinulle lisäkokeita erotusdiagnoosin tekemiseksi.

Lapset ja nuoret

Arava-valmisteen käyttöä ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Arava Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä.

Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät

- muita reumalääkkeitä, kuten malarialääkkeitä (esim. klorokiini ja hydroksiklorokiini), lihaksensisäisesti tai suun kautta annosteltavaa kultaa, D-penisillamiinia, atsatiopriinia ja muita immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä (esim. metotreksaatti), sillä nämä yhdistelmät eivät ole suositeltavia
- varfariinia tai muuta suun kautta otettavaa lääkettä, jota käytetään veren ohentamiseen. Seuranta on tarpeen, jotta vähennetään tämän lääkkeen aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.
- teriflunomidia MS-taudin hoitoon
- repaglinidia, pioglitatsonia, nateglinidia tai rosiglitatsonia diabetekseen
- daunorubisiinia, doksorubisiinia, paklitakselia tai topotekaania syövän hoitoon
- duloksetiinia masennukseen, virtsanpidätykseen tai diabeetikon munuaissairauteen
- alosetronia vaikean ripulin hoitoon
- theofylliiniä astmaan
- titaanidinia lihasten rentouttamiseen
- ehkäisytabletteja (jotka sisältävät etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia)
- kefakloria, bentsyylipenisilliiniä (G-penisilliini), siprofloksasiinia infektioihin
- indometasiinia, ketoprofeenia kipuun tai tulehdukseen
- furosemidia sydäntautiin (nesteenoistolaäke)

- tsidovudiinia HIV-infektioon
- rosuvastatiinia, simvastatiinia, atorvastatiinia, pravastatiinia korkeaan kolesteroliin
- sulfasalatsiinia suolistotulehdukseen tai reumaan
- lääkettä nimeltä kolestyramiini (käytetään laskemaan korkeaa kolesterolia) tai aktiivihiihtä, sillä nämä lääkkeet voivat vähentää elimistöön imeytyvän lääkeaineen määrää

Jos käytät jo entuudestaan ei-steroidaalista **tulehduskipulääkettä** (ns. NSAID-lääkettä) ja/tai **kortikosteroideja**, voit jatkaa niiden käyttöä Arava-hoidon aloittamisen jälkeen.

Rokotukset

Jos tarvitset rokotuksen, kysy lääkäriltäsi neuvoa. Tiettyjä rokotuksia ei pidä ottaa Arava-valmisteen käytön aikana ja tiettyinä ajanjaksona hoidon lopettamisen jälkeen.

Arava ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Arava voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Alkoholin nauttimista Arava-hoidon aikana ei suositella; se saattaa lisätä maksavaurion vaaraa.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Arava-valmistetta, jos olet tai saatat olla **raskaana**. Jos olet raskaana tai tulet raskaaksi Arava-hoidon aikana, riski saada lapsi, jolla on vakavia synnynnäisiä epämuodostumia, on lisääntynyt. Hedelmällisessä iässä olevat naiset eivät saa käyttää Arava-valmistetta ilman luotettavaa ehkäisy menetelmää.

Kerro lääkärillesi, jos suunnittelet raskautta Arava-hoidon lopettamisen jälkeen, sillä on varmistettava, että lääkeaine on poistunut kokonaan elimistöstäsi ennen kuin yrität tulla raskaaksi. Se voi kestää jopa 2 vuotta, mutta tätä viivettä voidaan lyhentää muutama viikkoon käyttämällä tiettyjä lääkkeitä, jotka nopeuttavat Arava-valmisteen poistumista elimistöstäsi.

Kummassakin tapauksessa täytyy verikokein varmistua siitä, että Arava on riittävässä määrin poistunut elimistöstäsi ja sen lisäksi sinun täytyy odottaa vielä vähintään kuukausi ennen raskaaksi tuloa.

Jos haluat lisätietoja laboratoriotutkimuksista, ota yhteyttä lääkäriisi.

Jos epäilet olevasi raskaana Arava-hoidon aikana tai 2 vuoden kuluessa hoidon päättymisestä, sinun on otettava **välittömästi** yhteys lääkäriisi raskaustestiä varten. Jos testin tulos on positiivinen, lääkärisi saattaa ehdottaa tiettyjen lääkkeiden käytön aloittamista, jotta Arava-valmiste poistuu nopeasti ja riittävästi elimistöstäsi ja mahdollisesti lapsen kohdistuva vaara pienenee.

Älä käytä Arava-valmistetta **imetyksen** aikana, sillä leflunomidia erittyy rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Arava voi aiheuttaa huimausta, joka saattaa heikentää kykyäsi keskittyä ja reagoida. Älä aja autoa tai käytä koneita, jos tunnet keskittymis- tai reaktiokykyäsi heikentyneen.

Arava sisältää laktoosia

Jos lääkärisi on kertonut sinulla olevan jokin sokeri-intoleranssi, ota yhteyttä lääkäriisi ennen tämän lääkkeen käyttöä.

3. Miten Arava-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavallinen Arava-tablettien aloitusannos on yksi 100 mg tabletti kerran päivässä ensimmäiset kolme vuorokautta. Sen jälkeen useimmille potilaille tarvittava annos on

- Nivelreuman hoidossa: 10 tai 20 mg Arava-valmistetta kerran vuorokaudessa riippuen taudin vaikeudesta.
- Aktiivisen psoriaasiartriitin hoidossa: 20 mg Arava-valmistetta kerran vuorokaudessa.

Niele tabletti **kokonaisena** riittävän **vesimäärän** kera.

Saattaa kestää noin neljä viikkoa tai kauemminkin ennen kuin alat tuntea voitisi paranevan. Joidenkin potilaiden olo saattaa kohentua vielä 4 – 6 kuukautta hoidon alkamisesta.

Tavallisesti Arava-hoito on pitkäaikaista.

Jos otat enemmän Arava-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liikaa Arava-valmistetta, ota yhteyttä lääkäriisi tai sairaalaan. Jos mahdollista, ota lääkepakkaus mukaasi ja näytä lääkärille.

Jos unohdat ottaa Arava-valmistetta

Jos unohdat annoksen, ota se heti, kun muistat, jollei ole jo melkein seuraavan annoksen aika. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro **välittömästi** lääkärillesi ja lopeta Arava-valmisteen käyttäminen

- jos tunnet **heikotusta**, pyörrytystä tai huimausta tai jos sinulla on **hengitysvaikeuksia**, sillä nämä voivat olla vakavan allergisen reaktion merkkejä
- jos sinulle ilmaantuu **ihottumaa** tai **suun haavaumia**, sillä nämä voivat olla merkkejä vaikeista, joskus jopa henkeäuhkaavista reaktioista (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä [DRESS-oireyhtymä]), ks. kohta 2.

Kerro **välittömästi** lääkärillesi, jos sinulle ilmaantuu

- **ihon kalpeutta, väsymystä** tai **mustelmien muodostumista**. Nämä voivat viitata verisairauksiin, jotka aiheutuvat eri tyyppisten verisolujen määrän epätasapainosta veressäsi.
- **väsymystä, vatsakipua** tai **keltaisuutta** (silmän valkuaisten tai ihon värjäytymistä keltaiseksi). Nämä voivat olla merkkejä vaikeasta tai jopa kuolemaan johtavasta maksan vajaatoiminnasta.
- mitä tahansa **tulehdusoireita**, kuten **kuumetta, kurkkukipua** tai **yskää**. Tämä lääke voi lisätä vaikean, jopa henkeäuhkaavan, infektion vaaraa.
- **yskää** tai **hengitysvaikeuksia**. Nämä voivat olla merkkejä keuhko-ongelmista (interstitiaalinen keuhkosairaus tai keuhkoverenpainetauti).
- epätavallista pistelyä, heikkoutta tai kipua käsissä tai jaloissa, sillä nämä voivat olla merkkejä hermoihin kohdistuvista ongelmista (perifeerinen neuropatia).

Yleisiä haittavaikutuksia (esiintyy alle 1 potilaalla 10:stä)

- veren valkosolujen määrän vähäinen lasku (leukopenia)
- lievät allergiset reaktiot
- ruokahaluttomuus, painon lasku (yleensä merkityksetön)
- väsymys (heikotus)
- päänsärky, huimaus
- poikkeavat ihotuntemukset kuten pistely (parestesia)
- lievä verenpaineen kohoaminen
- koliitti
- ripuli

- pahoinvointi, oksentelu
- suutulehdus tai suun haavaumat
- vatsakipu
- tiettyjen maksa-arvojen kohoaminen
- lisääntynyt hiustenlähtö
- ekseema, kuiva iho, ihottuma, kutina
- jännetulehdus (jänteitä ympäröivän kalvon tulehduksen aiheuttama kipu yleensä jaloissa tai käsissä)
- tiettyjen entsyymien määrän lisääntyminen veressä (kreatiinifosfokinaasi)
- käsien tai jalkojen hermoihin kohdistuvia vaivoja (perifeerinen neuropatia).

Melko harvinaisia hättävaihtuksia (esiintyy alle 1 potilaalla 100:sta)

- veren punasolujen määrän lasku (anemia) ja verihiutaleiden määrän lasku (trombosytopenia)
- veren kaliumpitoisuuden lasku
- ahdistuneisuus
- makuaistin häiriöt
- nokkosrokko (urtikaria)
- akillesjänteen repeämä
- veren rasva-arvojen (kolesterolin ja triglyseridien) nousu
- veren fosfaattien määrän lasku.

Harvinaisia hättävaihtuksia (esiintyy alle 1 potilaalla 1 000:sta)

- ns. eosinofiilisten verisolujen määrän kasvu (eosinofilia), lievä veren valkosolujen määrän lasku (leukopenia) ja kaikkien verisolujen määrän lasku (pansytopenia)
- vaikea verenpaineen nousu
- keuhkotulehdus (interstitiaali keuhkosairaus)
- tiettyjen maksa-arvojen kohoaminen, joka saattaa johtaa vaikeaan tilaan, kuten maksatulehdukseen ja keltatautiin
- vaikea infektio nimeltä sepsis (verenmyrkytys), joka saattaa olla hengenvaarallinen
- tiettyjen veren entsyymien (laktaattidehydrogenaasin) määrän nousu.

Hyvin harvinaisia hättävaihtuksia (esiintyy alle 1 potilaalla 10 000:sta)

- eräiden veren valkosolujen määrän merkittävä lasku (agranulosytoosi)
- vaikeat ja mahdollisesti vakavat allergiset reaktiot
- pienten verisuonten tulehdukset (vaskuliitti, mukaan lukien ihon verisuonitulehdus)
- haimatulehdus (pankreatiitti)
- vaikea maksavaurio, kuten maksan vajaatoiminta tai kuolio, joka saattaa johtaa kuolemaan
- vaikeat, joskus henkeäuhkaavat reaktiot (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme).

Muita hättävaihtuksia, kuten munuaisten vajaatoimintaa, veren virtsahappopitoisuuden laskua, keuhkoverenpainetautia, miesten infertiliteettiä eli siittiöiden määrän ja liikkuvuuden laskua (vaikutus on palautuva, kun hoito tällä lääkkeellä lopetetaan), iholupusta (ilmenee ihottumana/punoituksena ihoalueilla, jotka altistuvat valolle), psoriaasia (uusi tai paheneva) ja DRESS-oireyhtymää voi myös esiintyä, ja niiden esiintymistiheys on tuntematon.

Hättävaihtuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättävaihtuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättävaihtuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättävaihtuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättävaihtuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Arava-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Purkki: Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Arava sisältää

- Vaikuttava aine on leflunomidi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg leflunomidia.
- Muut aineet ovat: maissitärkkelys, povidoni (E1201), krospovidoni (E1202), vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti (E470b) ja laktoosimonohydraatti tabletin ytimessä sekä talkki (E553b), hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), makrogoli 8000 ja keltainen rautaoksidi (E172) tabletin kalvopäällysteessä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Arava 20 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat kellertäviä tai okran värisiä ja kolmikulmaisia. Tabletin toisella puolella on painatus: ZBO.

Tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin tai purkkeihin. Saatavilla on 30, 50 ja 100 tabletin pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole kaupan.

Myyntiluvan haltija

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksa

Valmistaja

Sanofi Winthrop Industrie
56, Route de Choisy au Bac
F-60205 Compiègne Cedex
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Arava 100 mg kalvopäällysteiset tabletit leflunomidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Arava on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Arava-valmistetta
3. Miten Arava-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Arava-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Arava on ja mihin sitä käytetään

Arava kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan reumalääkkeiksi. Se sisältää vaikuttavana aineena leflunomidia.

Arava-valmistetta käytetään aktiivisen nivelreuman tai aktiivisen psoriaasiartriitin hoitoon aikuisille.

Nivelreuman oireita ovat nivel tulehdus, turvotus, liikkumisvaikeudet ja kipu. Muita koko kehoon vaikuttavia oireita ovat ruokahaluttomuus, kuume, voimattomuus ja anemia (veren punasolujen puute).

Aktiivisen psoriaasiartriitin oireita ovat nivel tulehdus, turvotus, liikkumisvaikeudet, kipu ja punoitavat, hilseilevät läikät iholla (ihovauriot).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Arava-valmistetta

Älä käytä Arava-valmistetta

- jos olet joskus saanut **allergisen** reaktion leflunomidista (erityisesti vakavan ihoreaktion, johon usein liittyy kuume, nivelkipu, punaiset läikät iholla tai rakkulat, esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä) tai tämän lääkkeen jostain muusta aineesta (lueteltu kohdassa 6), tai jos olet allerginen teriflunomidille (käytetään MS-taudin hoitoon)
- jos sinulla on **maksavaivoja**
- jos sinulla on kohtalaisia tai vaikeita **munuaisvaivoja**
- jos sinulla on voimakas **veren proteiinipitoisuuden** lasku (hypoproteinemia)
- jos kärsit sairauksista, jotka heikentävät **immuunijärjestelmääsi** (esim. AIDS)
- jos **luuytimesi** ei toimi kunnolla, tai jos veresi puna- tai valkosolujen määrä on pieni tai verihiutaleiden määrä on alentunut
- jos sinulla on **vaikea infektio**
- jos olet tai saatat olla **raskaana** tai imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Arava-valmistetta.

- jos olet sairastanut **keuhkotulehduksen** (interstitiaalisen keuhkosairauden)
- jos olet sairastanut **tuberkuloosin** tai olet ollut läheisessä yhteydessä tuberkuloosin sairastaneen tai sairastavan kanssa. Lääkärisi voi tehdä sinulle tuberkuloosikokeen.
- jos olet **miespotilas** ja suunnittelet perheenisäystä. Koska ei voida sulkea pois Aravan erittymistä siemennesteeseen, on Arava-hoidon aikana käytettävä luotettavaa ehkäisyä. Perheenisäystä suunnittelevien miesten tulisi ottaa yhteyttä lääkäriin. Hän saattaa neuvoa lopettamaan Arava-valmisteen käytön ja käyttämään tiettyjä lääkkeitä Arava-valmisteen poistamiseen elimistöstä nopeasti ja riittävästi. Arava-valmisteen riittävä poistuminen elimistöstä tulee varmistaa verikokein ja tämän lisäksi on vielä odotettava vähintään 3 kuukautta ennen hedelmöitystä.
- jos olet menossa tiettyyn verikokeeseen (kalsiumin pitoisuus). Mittaustulokset saattavat olla virheellisen matalia.

Arava voi joskus aiheuttaa sinulle vereen, maksaan, keuhkoihin tai käsien tai jalkojen hermoihin kohdistuvia vaivoja. Se voi myös aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita (kuten lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää [DRESS-oireyhtymä]) tai lisätä vaikean infektion mahdollisuutta. Lue lisätietoja tämän pakkausselosteen kohdasta 4 (Mahdolliset haittavaikutukset).

DRESS-oireyhtymä alkaa flunssan kaltaisina oireina ja kasvoihottumana. Ihottuma laajenee, nousee korkea kuume, verikokeissa havaitaan kohonneita maksaentsyymien arvoja ja tiettyntyyppisten valkosolujen lisääntymistä (eosinofilia) sekä imusolmukkeet suurenevat.

Lääkärisi tulee seuraamaan maksa- ja verisoluarvojasi ottamalla **verikokeita** säännöllisin väliajoin Arava-hoidon aikana sekä ennen hoidon aloittamista. Samoin verenpainettasi tullaan seuraamaan säännöllisesti, koska Arava saattaa nostaa verenpainetta.

Kerro lääkärille, jos sinulla on tuntemattomasta syystä johtuvaa kroonista ripulia. Lääkäri saattaa määrätä sinulle lisäkokeita erotusdiagnoosin tekemiseksi.

Lapset ja nuoret

Arava-valmisteen käyttöä ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Arava

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä.

Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät

- muita reumalääkkeitä, kuten malarialääkkeitä (esim. klorokiini ja hydroksiklorokiini), lihaksensisäisesti tai suun kautta annosteltavaa kultaa, D-penisillamiinia, atsatiopriinia ja muita immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä (esim. metotreksaatti), sillä nämä yhdistelmät eivät ole suositeltavia
- varfariinia tai muuta suun kautta otettavaa lääkettä, jota käytetään veren ohentamiseen. Seuranta on tarpeen, jotta vähennetään tämän lääkkeen aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.
- teriflunomidia MS-taudin hoitoon
- repaglinidia, pioglitatsonia, nateglinidia tai rosiglitatsonia diabetekseen
- daunorubisiinia, doksorubisiinia, paklitakselia tai topotekaania syövän hoitoon
- duloksetiinia masennukseen, virtsanpidätykseen tai diabeetikon munuaissairauteen
- alosetronia vaikean ripulin hoitoon
- theofylliiniä astmaan
- titaanidinia lihasten rentouttamiseen
- ehkäisytabletteja (jotka sisältävät etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia)
- kefakloria, bentsyylipenisilliiniä (G-penisilliini), siprofloksasiinia infektioihin
- indometasiinia, ketoprofeenia kipuun tai tulehdukseen
- furosemidia sydäntautiin (nesteenoistolaäke)
- tsidovudiinia HIV-infektioon
- rosuvastatiinia, simvastatiinia, atorvastatiinia, pravastatiinia korkeaan kolesteroliin
- sulfasalatsiinia suolistotulehdukseen tai reumaan

- lääkettä nimeltä kolestyramiini (käytetään laskemaan korkeaa kolesterolia) tai aktiivihiltä, sillä nämä lääkkeet voivat vähentää elimistöön imeytyvän lääkeaineen määrää

Jos käytät jo entuudestaan ei-steroidaalista **tulehduskipulääkettä** (ns. NSAID-läkettä) ja/tai **kortikosteroideja**, voit jatkaa niiden käyttöä Arava-hoidon aloittamisen jälkeen.

Rokotukset

Jos tarvitset rokotuksen, kysy lääkäriltäsi neuvoa. Tiettyjä rokotuksia ei pidä ottaa Arava-valmisteen käytön aikana ja tiettyinä ajanjaksona hoidon lopettamisen jälkeen.

Arava ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Arava voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Alkoholin nauttimista Arava-hoidon aikana ei suositella; se saattaa lisätä maksavaurion vaaraa.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Arava-valmistetta, jos olet tai saatat olla **raskaana**. Jos olet raskaana tai tulet raskaaksi Arava-hoidon aikana, riski saada lapsi, jolla on vakavia synnynnäisiä epämuodostumia, on lisääntynyt. Hedelmällisessä iässä olevat naiset eivät saa käyttää Arava-valmistetta ilman luotettavaa ehkäisy menetelmää.

Kerro lääkärillesi, jos suunnittelet raskautta Arava-hoidon lopettamisen jälkeen, sillä on varmistettava, että lääkeaine on poistunut kokonaan elimistöstäsi ennen kuin yrität tulla raskaaksi. Se voi kestää jopa 2 vuotta, mutta tätä viivettä voidaan lyhentää muutama viikkoon käyttämällä tiettyjä lääkkeitä, jotka nopeuttavat Arava-valmisteen poistumista elimistöstäsi.

Kummassakin tapauksessa täytyy varmistua siitä, että Arava on riittävässä määrin poistunut elimistöstäsi ja sen lisäksi sinun täytyy odottaa vielä vähintään kuukausi ennen raskaaksi tuloa.

Jos haluat lisätietoja laboratoriotutkimuksista, ota yhteyttä lääkäriisi.

Jos epäilet olevasi raskaana Arava-hoidon aikana tai 2 vuoden kuluessa hoidon päättymisestä, sinun on otettava **välittömästi** yhteys lääkäriisi raskaustestiä varten. Jos testin tulos on positiivinen, lääkärisi saattaa ehdottaa tiettyjen lääkkeiden käytön aloittamista, jotta Arava-valmiste poistuu nopeasti ja riittävästi elimistöstäsi ja mahdollisesti lapsen kohdistuva vaara pienenee.

Älä käytä Arava-valmistetta **imetyksen** aikana, sillä leflunomidia erittyy rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Arava voi aiheuttaa huimausta, joka saattaa heikentää kykyäsi keskittyä ja reagoida. Älä aja autoa tai käytä koneita, jos tunnet keskittymis- tai reaktiokykyäsi heikentyneen.

Arava sisältää laktoosia

Jos lääkärisi on kertonut sinulla olevan jokin sokeri-intoleranssi, ota yhteyttä lääkäriisi ennen tämän lääkkeen käyttöä.

3. Miten Arava-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavallinen Arava-tablettien aloitusannos on yksi 100 mg tabletti kerran päivässä ensimmäiset kolme vuorokautta. Sen jälkeen useimmille potilaille tarvittava annos on

- Nivelreuman hoidossa: 10 tai 20 mg Arava-valmistetta kerran vuorokaudessa riippuen taudin vaikeudesta.
- Aktiivisen psoriaasiartriitin hoidossa: 20 mg Arava-valmistetta kerran vuorokaudessa.

Niele tabletti **kokonaisena** riittävän **vesimäärän** kera.

Saattaa kestää noin neljä viikkoa tai kauemminkin ennen kuin alat tuntea vointisi paranevan. Joidenkin potilaiden olo saattaa kohentua vielä 4 – 6 kuukautta hoidon alkamisesta. Tavallisesti Arava-hoito on pitkäaikaista.

Jos otat enemmän Arava-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liikaa Arava-valmistetta, ota yhteyttä lääkäriisi tai sairaalaan. Jos mahdollista, ota lääkepakkaus mukaasi ja näytä lääkärille.

Jos unohdat ottaa Arava-valmistetta

Jos unohdat annoksen, ota se heti, kun muistat, jollei ole jo melkein seuraavan annoksen aika. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro **välittömästi** lääkärillesi ja lopeta Arava-valmisteen käyttäminen

- jos tunnet **heikotusta**, pyörrytystä tai huimausta tai jos sinulla on **hengitysvaikeuksia**, sillä nämä voivat olla vakavan allergisen reaktion merkkejä
- jos sinulle ilmaantuu **ihottumaa** tai **suun haavaumia**, sillä nämä voivat olla merkkejä vaikeista, joskus jopa henkeäuhkaavista reaktioista (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä [DRESS-oireyhtymä]), ks kohta 2.

Kerro **välittömästi** lääkärillesi, jos sinulle ilmaantuu

- **ihon kalpeutta**, **väsymystä** tai **mustelmien muodostumista**. Nämä voivat viitata verisairauksiin, jotka aiheutuvat eri tyyppisten verisolujen määrän epätasapainosta veressäsi.
- **väsymystä**, **vatsakipua** tai **keltaisuutta** (silmän valkuaisten tai ihon värjäytymistä keltaiseksi). Nämä voivat olla merkkejä vaikeasta tai jopa kuolemaan johtavasta maksan vajaatoiminnasta.
- mitä tahansa **tulehdusoireita**, kuten **kuumetta**, **kurkkukipua** tai **yskää**. Tämä lääke voi lisätä vaikean, jopa henkeäuhkaavan, infektion vaaraa.
- **yskää** tai **hengitysvaikeuksia**. Nämä voivat olla merkkejä keuhko-ongelmista (interstitiaalinen keuhkosairaus tai keuhkoverenpainetauti).
- epätavallista pistelyä, heikkoutta tai kipua käsissä tai jaloissa, sillä nämä voivat olla merkkejä hermoihin kohdistuvista ongelmista (perifeerinen neuropatia).

Yleisiä haittavaikutuksia (esiintyy alle 1 potilaalla 10:stä)

- veren valkosolujen määrän vähäinen lasku (leukopenia)
- lievät allergiset reaktiot
- ruokahaluttomuus, painon lasku (yleensä merkityksetön)
- väsymys (heikotus)
- päänsärky, huimaus
- poikkeavat ihotuntemukset kuten pistely (parestesiat)
- lievä verenpaineen kohoaminen
- koliitti
- ripuli
- pahoinvointi, oksentelu
- suutulehdus tai suun haavaumat
- vatsakipu
- tiettyjen maksa-arvojen kohoaminen

- lisääntynyt hiustenlähtö
- ekseema, kuiva iho, ihottuma, kutina
- jännetulehdus (jänteitä ympäröivän kalvon tulehduksen aiheuttama kipu yleensä jaloissa tai käsissä)
- tiettyjen entsyymien määrän lisääntyminen veressä (kreatiinifosfokinaasi)
- käsien tai jalkojen hermoihin kohdistuvia vaivoja (perifeerinen neuropatia).

Melko harvinaisia häiritseviä vaikutuksia (esiintyy alle 1 potilaalla 100:sta)

- veren punasolujen määrän lasku (anemia) ja verihiutaleiden määrän lasku (trombosytopenia)
- veren kaliumpitoisuuden lasku
- ahdistuneisuus
- makuaistin häiriöt
- nokkosrokko (urtikaria)
- akillesjänteen repeämä
- veren rasva-arvojen (kolesterolin ja triglyseridien) nousu
- veren fosfaattien määrän lasku.

Harvinaisia häiritseviä vaikutuksia (esiintyy alle 1 potilaalla 1 000:sta)

- ns. eosinofiilisten verisolujen määrän kasvu (eosinofilia), lievä veren valkosolujen määrän lasku (leukopenia) ja kaikkien verisolujen määrän lasku (pansytopenia)
- vaikea verenpaineen nousu
- keuhkotulehdus (interstitiaali keuhkosairaus)
- tiettyjen maksa-arvojen kohoaminen, joka saattaa johtaa vaikeaan tilaan, kuten maksatulehdukseen ja keltatautiin
- vaikea infektio nimeltä sepsis (verenmyrkytys), joka saattaa olla hengenvaarallinen
- tiettyjen veren entsyymien (laktaattidehydrogenaasin) määrän nousu.

Hyvin harvinaisia häiritseviä vaikutuksia (esiintyy alle 1 potilaalla 10 000:sta)

- eräiden veren valkosolujen määrän merkittävä lasku (agranulosytoosi)
- vaikeat ja mahdollisesti vakavat allergiset reaktiot
- pienten verisuonten tulehdukset (vaskuliitti, mukaan lukien ihon verisuonitulehdus)
- haimatulehdus (pankreatiitti)
- vaikea maksavaurio, kuten maksan vajaatoiminta tai kuolio, joka saattaa johtaa kuolemaan
- vaikeat, joskus henkeäuhkaavat reaktiot (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme).

Muita häiritseviä vaikutuksia, kuten munuaisten vajaatoimintaa, veren virtsahappopitoisuuden laskua, keuhkoverenpainetautiä, miesten infertiliteettiä eli siittiöiden määrän ja liikkuvuuden laskua (vaikutus on palautuva, kun hoito tällä lääkkeellä lopetetaan), iholupusta (ilmenee ihottumana/punoituksena ihoalueilla, jotka altistuvat valolle), psoriaasia (uusi tai paheneva) ja DRESS-oireyhtymää voi myös esiintyä, ja niiden esiintymistiheys on tuntematon.

Häiritsevä vaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset häiritseviä vaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia häiritseviä vaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa häiritsevä vaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla häiritsevä vaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Arava-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Arava sisältää

- Vaikuttava aine on leflunomidi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg leflunomidia.
- Muut aineet ovat: maissitärkkelys, povidoni (E1201), krospovidoni (E1202), talkki (E553b), vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti (E470b) ja laktoosimonohydraatti tabletin ytimessä sekä talkki (E553b), hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171) ja makrogoli 8000 tabletin kalvopäällysteessä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Arava 100 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia ja pyöreitä. Tabletin toisella puolella on painatus: ZBP.

Tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin. Saatavilla on 3 tabletin pakkaus.

Myyntiluvan haltija

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksa

Valmistaja

Sanofi Winthrop Industrie
56, Route de Choisy au Bac
F-60205 Compiègne Cedex
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.

Τηλ: +357 22 871600

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom

Sanofi

Tel: +44 (0) 845 372 7101

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>.