

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Leflunomide ratiopharm 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg leflunomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 76 mg laktoosia ja 0,06 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on noin 6 mm.

## **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 leflunomidihoidon 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 verenkuvaa, 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).  
Suositeltu ylläpitoannos on 10–20 mg kerran päivässä taudin vaikeudesta (aktiivisuudesta).
- Psoriaasiartriitti: leflunomidihoito 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.

#### *Erityisryhmät*

Annosta ei suositella säädettäväksi lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Annosta ei tarvitse säätää yli 65-vuotiailla potilailla.

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### Antotapa

Leflunomide ratiopharm otetaan suun kautta. Tabletit on nieltävä kokonaisina riittävän nestemäärän kanssa.

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, maapähkinälle, soijalle 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 eitoivotun 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 hypoproteinemian sairastavilla potilailla. Leflunomide ratiopharm on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea hypoproteinemia tai maksan toiminnan häiriö (ks. kohta 4.3).

##### 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.

##### 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 Leflunomide ratiopharm 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 oraalisen kullan, 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 Leflunomide ratiopharm 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 leflunomidihoido 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 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 ilmoitettu leflunomidihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on ollut interstitiaalinen keuhkosairaus, voi olla suurempi riski niiden ilmenemiseen. Leflunomidin indusoima interstitiaalinen keuhkosairaus voi ohtaa kuolemaan, ja sitä voi esiintyä akuutisti hoidon aikana. Keuhko-oireiden, kuten yskän tai hengenahdistuksen, ilmeneminen saattaa vaatia hoidon keskeyttämistä ja tarkempia tutkimuksia.

### Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet leflunomidia. Useimmat potilaat toipuivat leflunomidihoidon 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 leflunomidia käyttävälle potilaalle kehittyy perifeerinen neuropatia, harkitse leflunomidihoidon lopettamista ja lääkkeen poistamista elimistöstä (ks. kohta 4.4).

### 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 analysaattorin tyypistä (esimerkiksi verikaasuanalysaattori). 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.

### Verenpaine

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

### Suosituksien muuttaminen 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

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

### **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 leflunomidihoitoa 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 Leflunomide ratiopharm 10 mg -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) seurantaa 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 keskeyttymisestä.

### *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 (CYP) 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 ehkäisytabletin kanssa (sisältäen 30 µg etinyliestradiolia) 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 keskimääräiset  $C_{max}$ - ja AUC-arvot nousivat (1,7- ja 2,4-kertaisiksi), 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 kofeiiniin (CYP1A2:n substraatti) 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 tisanidiini) on käytettävä varoen hoidon aikana, koska se saattaa johtaa näiden valmisteiden tehon heikkenemiseen.

Vaikutus OAT3:n (Organic Anion Transporter, orgaanisten anionien kuljettaja) substraatteihin Kefaklorin keskimääräiset  $C_{max}$ - ja AUC-arvot nousivat (1,43- ja 1,54-kertaisiksi), 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 keskimääräiset  $C_{max}$ - ja AUC-arvot nousivat (2,65- ja 2,51-kertaisiksi), 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, daunorubiisiini, doksorubiisiini) 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 keskimääräiset  $C_{\max}$ - ja  $AUC_{0-24}$ -arvot nousivat (1,58- ja 1,54-kertaisiksi) ja levonorgestreelin  $C_{\max}$ - ja  $AUC_{0-24}$ -arvot nousivat (1,33- ja 1,41-kertaisiksi), 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 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Leflunomidin aktiivisen metaboliitin, A771726, epäillään aiheuttavan vaikeita synnynnäisiä epämuodostumia, jos leflunomidia käytetään raskauden aikana. Leflunomide ratiopharm 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 ”elimistöä 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 elimistöä 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).

##### *Elimistöä 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 ehkäisy menetelmän 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 ehkäisy pillereillä ei voida taata kolestyramiinin tai jauhemaisen lääkehiilen elimistöstä poistamismenetelmän käytön aikana luotettavaa ehkäisyä. Vaihtoehtoisten ehkäisy menetelmien käyttöä suositellaan.

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa leflunomidin ei todettu vaikuttavan miesten tai naisten hedelmällisyyteen, mutta toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa sillä todettiin olevan haittavaikutuksia miehen sukupuolielimiin (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: ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suun limakalvon sairaudet (esim. aftainen stomatiitti, suun haavaumat), vatsakivut; koliitti mukaan lukien mikroskooppinen koliitti, kuten lymfosyyttinen koliitti ja kollageenikoliitti  
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 kudokset*

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 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 Leflunomide ratiopharm -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

Eläinkoemalleissa 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 eläinmalleissa, 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 dehydrogenaasientsyymin (DHODH) toimintaa ja sillä on antiproliferatiivinen vaikutus.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Nivelreuma*

Leflunomide ratiopharm -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 vs. plasebo olivat 54,6 % vs. 28,6 % (MN301-tutkimus) ja 49,4 % vs. 26,3 % (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 % (tutkimukset MN301/303), 64,8 % (US301-tutkimus) sekä 43,9 % (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 puhkeamistyyppistä, 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*

Leflunomidin teho osoitettiin yhdessä kontrolloidussa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 3L01, jossa 188 psoriaasiartriitti-potilasta sai leflunomidia 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 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 tutkimuksessa 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 <sup>14</sup>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 Leflunomide ratiopharm -valmisteeseen *in vivo*-aktiivisuudesta.

### Imeytyminen

Eritymistä koskevat tiedot <sup>14</sup>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. Ulosteeassa pääkomponentti oli A771726.

Ihmisellä suun kautta otettu aktiivihiihiliuspensio 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 peritoneaalidialyysihoitoa (CAPD) saavalle potilaalle. A771726:n farmakokinetiikka CAPD-potilailla oli samankaltaista kuin terveillä vapaaehtoisilla. Hemodialyysi-potilailla A771726:n eliminaation todettiin olevan nopeampaa, mikä ei johtunut lääkkeen 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  $\leq 40$  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-Jollynkappaleita. 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-trifluorometyylianiini) 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 kliniseen 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. Fertilitaetti ei laskenut.



## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa  
Viinihappo  
Natriumlauryylisulfaatti  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Lesitiini (soijapavut)  
Poly(vinyylialkoholi)  
Talkki  
Titaanidioksidi (E171)  
Ksantaanikumi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

40 ml leveäkaulainen HDPE-pullo, jonka polypropyleenikierrekorkissa on integroitu kuiva-ainesäiliö (valkoinen silikageeli), ja joka sisältää joko 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/654/001  
EU/1/10/654/002

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29. marraskuuta 2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. kesäkuuta 2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Leflunomide ratiopharm 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg leflunomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 152 mg laktoosia ja 0,12 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8 mm ja jossa on jakourre tabletin yhdellä puolella. Tabletti voidaan puolittaa.

## **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: 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 taudin vaikeudesta (aktiivisuudesta).
- Psoriaasiartriitti: leflunomidihoito 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.

#### *Erityisryhmät*

Annosta ei suositella säädettäväksi lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Annosta ei tarvitse säätää yli 65-vuotiailla potilailla.

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### *Antotapa*

Leflunomide ratiopharm otetaan suun kautta. Tabletit on nieltävä riittävän nestemäärän kanssa. 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, pääasiassa aktiiviselle metaboliitille teriflunomidille, maapähkinälle, soijalle 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 eitoivotun 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 hypoproteinemian sairastavilla potilailla. Leflunomide ratiopharm on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea hypoproteinemia tai maksan toiminnan häiriö (ks. kohta 4.3).

##### 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.

##### 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 Leflunomide ratiopharm 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 oraalisen kullan, 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 Leflunomide ratiopharm 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 leflunomidihoido 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 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 ilmoitettu leflunomidihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on ollut interstitiaalinen keuhkosairaus, voi olla suurempi riski niiden ilmenemiseen. Leflunomidin indusoima interstitiaalinen keuhkosairaus voi ohtaa kuolemaan, ja sitä voi esiintyä akuutisti hoidon aikana. Keuhko-oireiden, kuten yskän tai hengenahdistuksen, ilmeneminen saattaa vaatia hoidon keskeyttämistä ja tarkempia tutkimuksia.

### Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet leflunomidia. Useimmat potilaat toipuivat leflunomidihoidon 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 leflunomidia käyttävälle potilaalle kehittyy perifeerinen neuropatia, harkitse leflunomidihoidon lopettamista ja lääkkeen poistamista elimistöstä (ks. kohta 4.4).

### Verenpaine

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

### 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 analysaattorin tyypistä (esimerkiksi verikaasuanalysaattori). 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.

### Suosituksukset 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

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

### **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 leflunomidihoitoa 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 Leflunomide ratiopharm 20 mg -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* 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 (CYP) 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 ehkäisytabletin kanssa (sisältäen 30 µg etinyliestradiolia) 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 keskimääräiset  $C_{max}$ - ja AUC-arvot nousivat (1,7- ja 2,4-kertaisiksi), 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 (CYP1A2:n substraatti) 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 tizanidiini) on käytettävä varoen hoidon aikana, koska se saattaa johtaa näiden valmisteiden tehon heikkenemiseen.

Vaikutus OAT3:n (Organic Anion Transporter, orgaanisten anionien kuljettaja) substraatteihin Kefaklorin keskimääräiset  $C_{max}$ - ja AUC-arvot nousivat (1,43- ja 1,54-kertaisiksi), 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 keskimääräiset  $C_{max}$ - ja AUC-arvot nousivat (2,65- ja 2,51-kertaisiksi), 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, daunorubiisiini, doksorubiisiini) 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 keskimääräiset  $C_{max}$ - ja  $AUC_{0-24}$ -arvot nousivat (1,58- ja 1,54-kertaisiksi) ja levonorgestreelin  $C_{max}$ - ja  $AUC_{0-24}$ -arvot nousivat (1,33- ja 1,41-kertaisiksi), 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 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Leflunomidin aktiivisen metaboliitin, A771726, epäillään aiheuttavan vaikeita synnynnäisiä epämuodostumia, jos leflunomidia käytetään raskauden aikana. Leflunomide ratiopharm 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 ”elimistöä 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 elimistöä 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).

##### *Elimistöä 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 ehkäisy menetelmän 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 ehkäisy pillereillä ei voida taata kolestyramiinin tai jauhemaisen lääkehiilen elimistöstä poistamismenetelmän käytön aikana luotettavaa ehkäisyä. Vaihtoehtoisten ehkäisy menetelmien käyttöä suositellaan.

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

**Eläimillä tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa leflunomidin ei todettu vaikuttavan miesten tai naisten hedelmällisyyteen, mutta toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa sillä todettiin olevan haittavaikutuksia miehen sukupuolielimiin (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 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: ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suun limakalvon sairaudet (esim. aftainen stomatiitti, suun haavaumat), vatsakivut; koliitti mukaan lukien mikroskooppinen koliitti, kuten lymfosyyttinen koliitti ja kollageenikoliitti  
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 kudokset*

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 merkityksettömiä), 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 Leflunomide ratiopharm -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

Eläinkoemalleissa 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 eläinmalleissa, 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 dehydrogenaasientsyymin (DHODH) toimintaa ja sillä on antiproliferatiivinen vaikutus.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Nivelreuma*

Leflunomide ratiopharm -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 vs. plasebo olivat 54,6 % vs. 28,6 % (MN301-tutkimus) ja 49,4 % vs. 26,3 % (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 % (tutkimukset MN301/303), 64,8 % (US301-tutkimus) sekä 43,9 % (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 puhkeamistyyppistä, 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*

Leflunomidin teho osoitettiin yhdessä kontrolloidussa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 3L01, jossa 188 psoriaasiartriitti-potilasta sai leflunomidia 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 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 tutkimuksessa 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 <sup>14</sup>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 Leflunomide ratiopharm -valmisteen *in vivo*-aktiivisuudesta.

### Imeytyminen

Eritymistä koskevat tiedot <sup>14</sup>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. Ulosteeassa pääkomponentti oli A771726.



Ihmisellä suun kautta otettu aktiivihiihiliuspensio 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 peritoneaalidialyysihoitoa (CAPD) saavalle potilaalle. A771726:n farmakokinetiikka CAPD-potilailla oli samankaltaista kuin terveillä vapaaehtoisilla. Hemodialyysi-potilailla A771726:n eliminaation todettiin olevan nopeampaa, mikä ei johtunut lääkkeen 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  $\leq 40$  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-Jollynkappaleita. 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-trifluorometyylianiini) 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. Fertilititeetti ei laskenut.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa  
Viinihappo  
Natriumlauryylisulfaatti  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Lesitiini (soijapavut)  
Poly(vinyylialkoholi)  
Talkki  
Titaanidioksidi (E171)  
Ksantaanikumi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

40 ml leveäkaulainen HDPE-pullo, jonka polypropyleenikierrekorkissa on integroitu kuiva-ainesäiliö (valkoinen silikageeli), ja joka sisältää joko 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/654/003  
EU/1/10/654/004

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29. marraskuuta 2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. kesäkuuta 2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimi ja osoite

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Saksa

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Str. 3  
89143 Blaubeuren  
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

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

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### *Lääketurvajärjestelmä*

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.1 kuvattu lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen lääkevalmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin lääkevalmiste on markkinoilla.

### *Riskinhallintasuunnitelma (RMP)*

Myyntiluvan haltijan on tehtävä lääketurvasuunnitelmassa kuvatut lääketurvatoimet siten kuin ne on esitetty myyntiluvan moduulin 1.8.2 riskinhallintasuunnitelmassa sekä kaikissa ihmislääkevalmistekomitean (CHMP) hyväksymissä RMP:n myöhemmissä päivityksissä.

CHMP:n ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetty RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa:

- kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification), lääketurvasuunnitelmaan tai riskinminimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa merkittävän (lääketurvatoimintaan tai riskien minimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

### *PSUR:t*

PSUR-syklin tulee noudattaa referenssivalmisteen PSUR-sykliä.

## **• LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

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

- Valmisteyhteenveto
- Lääkärikirje

Lääkärikirjeen tulee sisältää seuraavat avainasiat:

- Vaikean maksavaurion riski on olemassa ja siksi säännöllinen ALAT (SGPT)-pitoisuuksien mittaaminen maksan toiminnan seuraamiseksi on tärkeää. Lääkärikirjeen tulee sisältää tiedot annoksen pienentämisestä, hoidon keskeyttämisestä ja lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmästä ALAT-pitoisuuksien ollessa kohonneita.
- 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
- Infektoiden riski, mukaan lukien opportunistinen infektio, ja vasta-aiheena käyttö potilaille, joilla on immuunijärjestelmän puutostila
- Potilaille tulee kertoa tärkeimmät leflunomidihoidon liittyvät riskit ja olennaiset varotoimet lääkettä käytettäessä.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että viitelääkevalmisteen turvallisuusprofiiliin tehdyt muutokset, jotka vaativat muutoksia riskinhallintasuunnitelmaan tai tuotetietoihin, pannaan välittömästi täytäntöön Leflunomide ratiopharman osalta.

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**RASIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Leflunomide ratiopharm 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
leflunomidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg leflunomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia ja soijalesitiiniä. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kalvopäällysteinen tabletti  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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. Herkkä kosteudelle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/654/001 30 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/10/654/002 100 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Leflunomide ratiopharm 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**

**PURKKI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Leflunomide ratiopharm 10 mg tabletit  
leflunomidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 10 mg leflunomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia ja soijalesitiiniä. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti  
30 tablettia  
100 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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. Herkkä kosteudelle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

ratiopharm GmbH

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/654/001 30 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/10/654/002 100 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**RASIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Leflunomide ratiopharm 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
leflunomidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg leflunomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia ja soijalesitiiniä. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kalvopäällysteinen tabletti  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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. Herkkä kosteudelle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/654/003 30 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/10/654/004 100 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Leflunomide ratiopharm 20 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnusteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKKI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Leflunomide ratiopharm 20 mg tabletit  
leflunomidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 20 mg leflunomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia ja soijalesitiiniä. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti  
30 tablettia  
100 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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. Herkkä kosteudelle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

ratiopharm GmbH

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/654/003 30 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/10/654/004 100 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

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

#### **1. Mitä Leflunomide ratiopharm on ja mihin sitä käytetään**

Leflunomide ratiopharm –valmisteen vaikuttava aine on leflunomidi, joka kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan reumalääkkeiksi.

Leflunomide ratiopharm -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 Leflunomide ratiopharm -valmistetta**

##### **Älä käytä Leflunomide ratiopharm -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), maapähkinästä, soijasta tai tämän lääkkeen jostain muusta aineesta (lueteltu kohdassa 6)
- 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 Leflunomide ratiopharm -valmistetta.

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

Leflunomide ratiopharm voi joskus aiheuttaa sinulle vereen, maksaan tai 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 kasvohottumana. 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 Leflunomide ratiopharm -hoidon aikana sekä ennen hoidon aloittamista. Samoin verenpainettasi tullaan seuraamaan säännöllisesti, koska Leflunomide ratiopharm saattaa nostaa verenpainetta.

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

## Lapset ja nuoret

**Leflunomide ratiopharm -valmisteen käyttöä ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.**

## Muut lääkevalmisteet ja Leflunomide ratiopharm

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 lääkevalmisteita (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 topotekaa syövän hoitoon
- duloksetiinia masennukseen, virtsanpidätykseen tai diabeetikon munuaissairauteen
- alosetronia vaikean ripulin hoitoon
- theofylliiniä astmaan
- titaanidinia lihasten rentouttamiseen
- ehkäisytabletteja (jotka sisältävät etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia)

- kefakloria, bentsyyliipenisilliiniä (G-penisilliini), siprofloksasiinia infektioihin
- indometasiinia, ketoprofeenia kipuun tai tulehdukseen
- furosemidia sydäntautiin (nesteenoistolääke)
- 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-lääkettä) ja/tai kortikosteroideja, voit jatkaa niiden käyttöä Leflunomide ratiopharm -hoidon aloittamisen jälkeen.

### **Rokotukset**

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

### **Leflunomide ratiopharm ruuan, juoman ja alkoholin kanssa**

Leflunomide ratiopharm voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

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

### **Raskaus ja imetys**

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

Kerro lääkäriillesi, jos suunnittelet raskautta Leflunomide ratiopharm -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 Leflunomide ratiopharm -valmisteen poistumista elimistöstäsi.

Kummassakin tapauksessa täytyy verikokein varmistua siitä, että Leflunomide ratiopharm 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 Leflunomide ratiopharm -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 Leflunomide ratiopharm -valmiste poistuu nopeasti ja riittävästi elimistöstäsi ja mahdollisesti lapsen kohdistuva vaara pienenee.

**Älä** käytä Leflunomide ratiopharm -valmistetta **imetysten** aikana, sillä leflunomidia erittyy rintamaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

### **Leflunomide ratiopharm sisältää laktoosia.**

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

### **Leflunomide ratiopharm sisältää soijalesitiiniä.**

Jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle, älä käytä tätä lääkettä.

### 3. Miten Leflunomide ratiopharm -valmistetta käytetään

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

Tavallinen Leflunomide ratiopharm -tablettien aloitusannos on 100 mg kerran päivässä ensimmäiset kolme vuorokautta. Sen jälkeen useimmille potilaille tarvittava annos on

- Nivelreuman hoidossa: 10 tai 20 mg Leflunomide ratiopharm -valmistetta kerran vuorokaudessa riippuen taudin vaikeudesta.
- Aktiivisen psoriaasiartriitin hoidossa: 20 mg Leflunomide ratiopharm -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 - kuukautta hoidon alkamisesta.

Tavallisesti Leflunomide ratiopharm -hoito on pitkäaikaista.

#### **Jos otat enemmän Leflunomide ratiopharm -valmistetta kuin sinun pitäisi**

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

#### **Jos unohdat ottaa Leflunomide ratiopharm -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 valmisteen 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 Leflunomide ratiopharm -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
- ripuli
- koliitti
- 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, keuhkoverenpainetautiä, miesten infertiliiteettiä 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 lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Leflunomide ratiopharm -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pidä pullo tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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 Leflunomide ratiopharm sisältää**

- Vaikuttava aine on leflunomidi.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg leflunomidia.
- Muut aineet ovat: laktoosimonohydraatti, matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa, viinihappo, natriumlayryylisulfaatti ja magnesiumstearaatti tabletin ytimessä sekä lesitiini (soijapavut), poly(vinyylialkoholi), talkki, titaanidioksidi (E171) ja ksantaanikumi tabletin kalvopäällysteessä.

#### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Leflunomide ratiopharm 10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia ja pyöreitä, niiden läpimitta on noin 6 mm.

Tabletit on pakattu purkkeihin.

Saatavilla on pakkaukset, joissa on 30 tai 100 tablettia/purkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole kaupan.

#### **Myyntiluvan haltija**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Saksa

#### **Valmistaja**

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Saksa

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 731 402 02

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

ratiopharm España, S.A.  
Tel: +34 91 567 29 70

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 (0)51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy, Finland  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 0203

**Luxembourg/Luxemburg**

ratiopharm GmbH, Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +35 731 402 02

**Magyarország**

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

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda  
Tel: +353 51 321 740

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0)800 0228 400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97 007 0

**Polska**

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

**Portugal**

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos  
Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 21 230 65 24

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 57 26 79 11

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy



Tel: +39 02 891 798 1

Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 (0)42 12 11 00

**Latvija**

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā  
Tel: +371 673 236 66

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 (0)1977 628500

**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

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

#### **1. Mitä Leflunomide ratiopharm on ja mihin sitä käytetään**

Leflunomide ratiopharm –valmisteen vaikuttava aine on leflunomidi, joka kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan reumalääkkeiksi.

Leflunomide ratiopharm -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 Leflunomide ratiopharm -valmistetta**

##### **Älä käytä Leflunomide ratiopharm -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), maapähkinästä, soijasta tai jostain tämän lääkkeen jostain muusta aineesta (lueteltu kohdassa 6)
- 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 Leflunomide ratiopharma -valmistetta.

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

Leflunomide ratiopharm voi joskus aiheuttaa sinulle vereen, maksaan tai 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 kasvohottumana. 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 Leflunomide ratiopharm -hoidon aikana sekä ennen hoidon aloittamista. Samoin verenpainettasi tullaan seuraamaan säännöllisesti, koska Leflunomide ratiopharm saattaa nostaa verenpainetta.

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

## Lapset ja nuoret

**Leflunomide ratiopharm -valmisteen käyttöä ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.**

## Muut lääkevalmisteet ja Leflunomide ratiopharm

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 lääkevalmisteita (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 topotekaa syövän hoitoon
- duloksetiinia masennukseen, virtsanpidätykseen tai diabeetikon munuaissairauteen
- alosetronia vaikean ripulin hoitoon
- theofylliiniä astmaan
- titaanidinia lihasten rentouttamiseen
- ehkäisytabletteja (jotka sisältävät etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia)

- kefakloria, bentsyyliipenisilliiniä (G-penisilliini), siprofloksasiinia infektioihin
- indometasiinia, ketoprofeenia kipuun tai tulehdukseen
- furosemidia sydäntautiin (nesteenoistolääke)
- 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-lääkettä) ja/tai kortikosteroideja, voit jatkaa niiden käyttöä Leflunomide ratiopharm -hoidon aloittamisen jälkeen.

### **Rokotukset**

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

### **Leflunomide ratiopharm ruun, juoman ja alkoholin kanssa**

Leflunomide ratiopharm voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

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

### **Raskaus ja imetys**

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

Kerro lääkäriillesi, jos suunnittelet raskautta Leflunomide ratiopharm -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 Leflunomide ratiopharm -valmisteen poistumista elimistöstäsi.

Kummassakin tapauksessa täytyy varmistua siitä, että Leflunomide ratiopharm 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 Leflunomide ratiopharm -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 Leflunomide ratiopharm -valmiste poistuu nopeasti ja riittävästi elimistöstäsi ja mahdollisesti lapsen kohdistuva vaara pienenee.

**Älä** käytä Leflunomide ratiopharm -valmistetta **imetysten** aikana, sillä leflunomidia erittyy rintamaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

### **Leflunomide ratiopharm sisältää laktoosia.**

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

### **Leflunomide ratiopharm sisältää soijalesitiiniä.**

Jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle, älä käytä tätä lääkettä.

### 3. Miten Leflunomide ratiopharm -valmistetta käytetään

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

Tavallinen Leflunomide ratiopharm -tablettien aloitusannos on 100 mg kerran päivässä ensimmäiset kolme vuorokautta. Sen jälkeen useimmille potilaille tarvittava annos on

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

Ota tabletti runsaan vesimäärän kanssa.

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

Tavallisesti Leflunomide ratiopharm -hoito on pitkäaikaista.

#### Jos otat enemmän Leflunomide ratiopharm -valmistetta kuin sinun pitäisi

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

#### Jos unohdat ottaa Leflunomide ratiopharm -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 valmisteen 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 Leflunomide ratiopharm -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 keuhkoverenpaineauti).
- epätavallista pistelyä, heikkoutta tai kipua käsissä tai jaloissa, sillä nämä voivat olla merkkejä hermoihin kohdistuvista ongelmista (perifeerinen neuropatia).

### **Yleisiä hättävää vaikutuksia (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
- ripuli
- koliitti
- 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 hättävää vaikutuksia (esiintyy alle 1 potilaalla 100:sta)**

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

### **Harvinaisia hättävää 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 hättävää 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 hättävää vaikutuksia, kuten munuaisten vajaatoimintaa, veren virtsahappopitoisuuden laskua, keuhkoverenpainetautiä, miesten infertiliiteettiä 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 lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Leflunomide ratiopharm -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pida pullo tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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 Leflunomide ratiopharm sisältää**

- Vaikuttava aine on leflunomidi.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg leflunomidia.
- Muut aineet ovat: laktoosimonohydraatti, matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa, viinihappo, natriumlayryylisulfaatti ja magnesiumstearaatti tabletin ytimessä sekä lesitiini (soijapavut), poly(vinyylialkoholi), talkki, titaanidioksidi (E171) ja ksantaanikumi tabletin kalvopäällysteessä.

#### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Leflunomide ratiopharm 20 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia ja pyöreitä, niiden läpimitta on noin 8 mm ja niissä on jakouurre yhdellä puolella. Tabletti voidaan puolittaa.

Tabletit on pakattu purkkeihin.

Saatavilla on pakkaukset, joissa on 30 ja 100 tablettia/purkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole kaupan.

#### **Myyntiluvan haltija**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Saksa

#### **Valmistaja**

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Saksa

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 731 402 02

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

ratiopharm España, S.A.  
Tel: +34 91 567 29 70

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 (0)51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy, Finland  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 0203

**Luxembourg/Luxemburg**

ratiopharm GmbH, Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +35 731 402 02

**Magyarország**

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

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda  
Tel: +353 51 321 740

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0)800 0228 400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97 007 0

**Polska**

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

**Portugal**

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 21 230 65 24

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 57 26 79 11

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy



Tel: +39 02 891 798 1

Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 (0)42 12 11 00

**Latvija**

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā  
Tel: +371 673 236 66

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 (0)1977 628500

**Tämä seloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}**

**Muut tiedonlähteet**

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