

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leflunomide Teva 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg leflunomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 97,25 mg laktoosimonohydraattia ja 3,125 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu 10 ja vastakkaiselle puolelle L.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Leflunomidi on tarkoitettu aikuisten aktiivisen nivelreuman hoitoon sairauden kulkuun vaikuttavana reumalääkkeenä (DMARD).

Äskettäinen tai samanaikainen hoito maksa- tai hematotoksisilla DMARD-valmisteilla (esim. metotreksaatilla) saattaa johtaa vakavien haittavaikutusten riskin lisääntymiseen. Tämä hyöty/haittanäkökohta on huomioitava tarkoin leflunomidihoidon aloitettaessa.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon ja sen aloittamisen tulee tapahtua nivelreuman hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.

Alaniiniammotransferaasi (ALAT) eli seerumin glutamaattipyruvaattitransferaasi (SGPT) ja täydellinen verenkuvatarkistus, mukaan lukien veren valkosolujen erittelylaskenta ja verihiutalemäärä, on tarkistettava samanaikaisesti ja yhtä usein:

- ennen leflunomidihoidon aloittamista
- kahden viikon välein hoidon ensimmäisten kuuden kuukauden aikana, ja
- sen jälkeen kahdeksan viikon välein (ks. kohta 4.4).

Annostus

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

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

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen säätämistä ei suositella.

Yli 65-vuotiaiden potilaiden annosta ei tarvitse säätää.

Pediatriset potilaatLeflunomide Teva -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 Teva -tabletit tulee niellä kokonaisina riittävän nestemäärän kanssa. Ruoka ei vaikuta leflunomidin imeytymiseen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (erityisesti jos aiemmin on esiintynyt Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä tai erythema multiformea) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta.
- Potilaat, joilla on vaikea immuunijärjestelmän puutostila, esim. AIDS.
- Potilaat, joiden luuytimen toiminta on merkittävästi heikentynyt tai joilla on merkittävä anemia, leukopenia, neutropenia tai trombosytopenia jonkin muun syyn kuin nivelreuman aiheuttamana.
- Potilaat, joilla on vakava 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 hypoproteïnemia, esim. nefroottinen oireyhtymä.
- Raskaana olevat tai hedelmällisessä iässä olevat naiset, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä leflunomidihoidon aikana sekä sen jälkeen niin kauan, kun aktiivisen metaboliitin pitoisuudet plasmassa ylittävät 0,02 mg/l (ks. kohta 4.6). Raskauden mahdollisuus on suljettava 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. metotreksaatilla) 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. jäljempänä), vaikka hoito leflunomidilla olisi lopetettukin. Jos tällaista toksisuutta ilmenee tai jos A771726 on jostain muusta syystä tarpeen poistaa elimistöstä nopeasti, on käytettävä elimistöstä poistamismenetelmää (washout). Toimenpide voidaan toistaa, jos se on kliinisesti tarpeen.

Elimistöstä poistamismenetelmä ja muut suositeltavat toimenpiteet raskautta suunniteltaessa tai suunnittelemattoman raskauden osalta, ks. kohta 4.6.

Maksareaktiot

Leflunomidihoidon aikana on raportoitu harvinaisia vaikeita maksavauriotapauksia, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia. Useimmat tapaukset ilmenivät 6 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Potilaalla sai usein samanaikaisesti hoitoa muilla maksatoksisilla lääkevalmisteilla. Seurantasuosittelujen tarkka noudattaminen on tärkeää.

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

Jos ALAT (SGPT) -arvo on 2–3-kertainen viitearvojen ylärajaan verrattuna, annoksen pienentämistä 20 mg:sta 10 mg:aan voidaan harkita, 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, leflunomidihoito on keskeytettävä ja elimistöstä poistamismenetelmän käyttö on aloitettava. Leflunomidihoidon keskeyttämisen jälkeen suositellaan maksaentsyymien seurannan jatkamista, kunnes maksaentsyymipitoisuudet ovat normalisoituneet.

Alkoholin käyttöä suositellaan välttämään leflunomidihoidon aikana mahdollisten additiivisten maksatoksisen vaikutusten vuoksi.

Koska leflunomidin aktiivinen metaboliitti, A771726, sitoutuu voimakkaasti proteiineihin ja koska se erittyy maksametabolian ja sapen erityksen kautta, hypoproteinemiamia sairastavien potilaiden plasman A771726:n pitoisuuksien odotetaan suurenevan. Leflunomide Teva on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea hypoproteinemiamia tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Hematologiset reaktiot

Ennen leflunomidihoidon aloittamista yhdessä ALAT-määrityksen kanssa on otettava täydellinen verenkuvat, johon sisältyy veren valkosolujen erittelylaskenta ja verihiutaleiden kokonaismäärän määrittäminen. Määritykset on toistettava 2 viikon välein ensimmäisten kuuden kuukauden aikana ja sen jälkeen 8 viikon välein.

Hematologisten häiriöiden vaara on lisääntynyt potilailla, joilla on ennestään 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. jäljempänä) plasman A771726-pitoisuuden pienentämiseksi.

Vaikeiden hematologisten reaktioiden yhteydessä, pansytopenia mukaan lukien, Leflunomide Teva ja muu samanaikainen myelosuppressiivinen hoito on keskeytettävä ja leflunomidin elimistöstä poistamismenetelmän käyttö on aloitettava.

Yhdistäminen muihin hoitoihin

Leflunomidin käyttöä samanaikaisesti reumasairauksissa käytettyjen malarialääkkeiden (esim. klorokiini ja hydroksiklorokiini), intramuskulaarisen tai oraalisen kullin, D-penisillamiinin, atsatiopriinin ja muiden immunosuppressiivisten aineiden kuten tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) estäjien kanssa ei ole vielä riittävästi tutkittu satunnaistetuissa tutkimuksissa (poikkeuksena metotreksaatti, ks. kohta 4.5). Erityisesti pitkäaikaisen yhdistelmähoiton riskiä ei tunneta. Koska sellainen hoito saattaa johtaa additiiviseen tai jopa synergistiseen toksisuuteen (esim. maksa- tai hematotoksisuus), käyttö yhdistelmänä toisen DMARDin (esim. metotreksaatin) kanssa ei ole suositeltavaa.

Tulehduskipulääkkeitä lukuun ottamatta on noudatettava varovaisuutta, kun leflunomidia käytetään samanaikaisesti muiden CYP2C9-entsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden, kuten fenytoiinin, varfariinin, fenpropromonin ja tolbutamidin, kanssa.

Vaihto muihin hoitoihin

Koska leflunomidi säilyy elimistössä pitkään, vaihto toiseen DMARDiin (esim. metotreksaattiin) ilman elimistöstä poistamismenetelmän käyttöä (ks. jäljempänä) saattaa pitkänkin ajanjakson jälkeen lisätä hoidon riskiä (esim. kineettinen yhteisvaikutus, elintoksisuus).

Äskettäinen hoito maksa- tai hematotoksisilla lääkevalmisteilla (esim. metotreksaatti) saattaa myös lisätä haittavaikutuksia. Leflunomidihoitoa aloitettaessa on siksi harkittava tarkkaan näitä hyöty/haittanäkökohtia, ja potilaan tarkkaa seurantaa suositellaan välittömästi lääkkeen vaihdon jälkeen.

Ihoreaktiot

Haavaisen suutulehduksen yhteydessä leflunomidilääkitys on keskeytettävä.

Leflunomidilla hoidetuilla potilailla on hyvin harvoin raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä. Jos epäilyn tällaisista vaikeista reaktioista herättäviä iho- tai limakalvoreaktioita havaitaan, Leflunomide Teva ja reaktioihin mahdollisesti liittyvä muu hoito on keskeytettävä välittömästi ja leflunomidin elimistöstä poistamismenetelmä on käynnistettävä. Täydellinen elimistöstä poistaminen on näissä tilanteissa välttämätöntä ja uudelleen altistus leflunomidille on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

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

Infektiot

Monet immunosuppressiiviset lääkevalmisteet, kuten leflunomidi, voivat tunnetusti altistaa potilaita infektioille, opportunistiset infektiot mukaan lukien. Infektiot voivat olla tavanomaista vaikeampia, joten niiden varhainen ja tehokas hoito on tärkeää. Vaikean kontrolloimattoman infektion esiintyessä saattaa olla tarpeen keskeyttää leflunomidihoito ja käyttää elimistöstä poistamismenetelmää, kuten jäljempänä on kuvattu.

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

Tuberkuloosin riski pitäisi ottaa huomioon. Tuberkuliinikoetta pitäisi harkita niille potilaille, joilla on muita tuberkuloosin riskitekijöitä.

Keuhkoreaktiot

Leflunomidihoidon aikana on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on ollut interstitiaalinen keuhkosairaus, on suurempi riski sen ilmenemiseen.

Interstitiaalinen keuhkosairaus saattaa johtaa potilaan kuolemaan ja se saattaa ilmaantua äkillisesti hoidon aikana.

Keuhko-oireiden, kuten yskän tai hengenahdistuksen, ilmaantuminen saattavat vaatia hoidon keskeyttämistä ja tarkempia tutkimuksia.

Perifeerinen neuropatia

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

Verenpaine

Verenpaine on tarkistettava ennen leflunomidihoidon aloittamista ja verenpainetta on sen jälkeen seurattava säännöllisesti.

Suosituksot miehille, jotka suunnittelevat perheenisäystä

Miespotilaiden tulee tietää mahdollisesta siittiövälitteisestä sikiötoksisuudesta. Leflunomidihoidon ajan on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää.

Siittiövälitteisen sikiötoksisuuden riskistä ei ole saatavilla erityistä tietoa. Tämän erityisen riskin arvioimiseksi ei ole tehty eläinkokeita. Jotta perheenisäystä suunnittelevien miesten riski voitaisiin minimoida, leflunomidihoidon lopettamista on harkittava ja potilaan on käytettävä kolestyramiinia 8 g kolmesti vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan tai 50 g jauhettua lääkehiiltä 4 kertaa vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan.

Tämän jälkeen kummassakin tapauksessa mitataan plasman A771726-pitoisuus ensimmäisen kerran. Plasman A771726-pitoisuus on tämän jälkeen mitattava uudelleen, kun edellisestä mittauksesta on kulunut vähintään 14 vuorokautta. Jos pitoisuus plasmassa on kummallakin mittauksella alle 0,02 mg/l ja sen lisäksi on ollut vähintään 3 kuukauden lääkkeetön jakso, sikiötoksisuuden vaara on hyvin pieni.

Elimistöistä poistamismenetelmä (washout)

8 g kolestyramiinia 3 kertaa vuorokaudessa. Vaihtoehtoisesti voidaan ottaa 50 g jauhettua lääkehiiltä 4 kertaa vuorokaudessa. Täydellinen elimistöistä poistaminen kestää yleensä 11 vuorokautta, mutta tätä voidaan muuttaa kliinisten tekijöiden tai laboratorioarvojen mukaan.

Laktoosi

Leflunomide Teva sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosigalaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Haittavaikutukset saattavat lisääntyä maksa- tai hematotoksisten lääkkeiden äskettäisen tai samanaikaisen käytön yhteydessä tai kun leflunomidihoidoa seuraa hoito tällaisilla lääkkeillä ilman elimistöistä poistamismenetelmän käyttöä (ks. myös ohjeet käytöstä yhdessä muiden hoitojen kanssa, kohta 4.4). Tämän vuoksi maksaentsyymipitoisuutta ja veri-arvoja suositellaan seuraamaan tarkoin välittömästi lääkkeen vaihdon jälkeen.

Pienessä tutkimuksessa (n = 30), jossa leflunomidia (10–20 mg vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti metotreksaatin (10–25 mg viikossa) kanssa, havaittiin maksaentsyymipitoisuuksien kaksin- tai kolminkertaistuneen viidellä potilaalla kolmestakymmenestä. Kaikki suurentuneet maksaentsyymipitoisuudet korjautuivat, kahdella potilaalla molempien hoitojen jatkuessa ja kolmella potilaalla leflunomidihoidon keskeyttämisen jälkeen. Viidellä muulla potilaalla havaittiin yli kolminkertaiset arvot. Myös nämä korjautuivat, kahdella potilaalla molempien hoitojen jatkuessa ja kolmella potilaalla leflunomidihoidon keskeyttämisen jälkeen.

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

Leflunomidihoidoa saaville potilaille ei suositella kolestyramiinin tai jauhetun lääkehiilen käyttöä, koska tämä johtaa A771726:n (leflunomidin aktiivinen metaboliitti, ks. myös kohta 5) pitoisuuden nopeaan ja merkittävään pienenemiseen plasmassa. Mekanismin oletetaan johtuvan A771726:n

enterohepaattisen kierron keskeytymisestä ja/tai A771726:n puhdistumasta suolistossa (gastrointestinal dialysis, GID).

Jos potilas saa jo ennestään tulehduskipulääkkeitä (NSAIDeja) ja/tai kortikosteroideja, näitä hoitoja voidaan jatkaa leflunomidihoidon aikana.

Leflunomidin ja sen metaboliittien metaboliaan osallistuvia entsyymejä ei tunneta tarkasti. *In vivo* -yhteisvaikutustutkimuksessa simetidiinillä (epäspesifinen sytokromi P450:n estäjä) ei voitu osoittaa, ettei merkittäviä yhteisvaikutuksia esiinny. Samanaikainen leflunomidikerta-annos rifampisiinia (epäspesifinen sytokromi P450:n indusoija) toistuvasti saaville tutkimuspotilaille johti A771726:n huippupitoisuuksien suurenemiseen noin 40 %, kun taas AUC ei muuttunut merkittävästi. Tämän vaikutuksen mekanismi ei ole tiedossa.

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että A771726 estää sytokromi P450C9:n (CYP2C9) aktiivisuutta. Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu turvallisuuteen liittyviä ongelmia, kun samanaikaisesti annettiin leflunomidia ja tulehduskipulääkkeitä, jotka metaboloituvat CYP2C9:n kautta. Tulehduskipulääkkeitä lukuun ottamatta on noudatettava varovaisuutta, kun leflunomidia käytetään samanaikaisesti CYP2C9-entsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden, kuten fenytoiinin, varfariinin, fenprokumonin ja tolbutamidin, kanssa.

Tutkimuksessa, jossa leflunomidia annettiin samanaikaisesti kolmivaiheisten ehkäisytablettien kanssa (sisälsivät 30 µg etinyyliestradiolia) terveille vapaaehtoisille naisille, tablettien ehkäisyteho ei todettu heikkenevän, ja A771726:n farmakokinetiikka oli ennalta oletetuissa rajoissa.

Rokotukset

Leflunomidihoidon aikana annettavien rokotusten tehosta tai turvallisuudesta ei ole kliinistä tietoa. Eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöä ei kuitenkaan suositella. Leflunomidin pitkä puoliintumisaika on otettava huomioon, kun harkitaan rokottamista eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävällä rokotteella Leflunomide Teva -hoidon lopettamisen jälkeen.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Leflunomidin aktiivisen metaboliitin, A771726:n, epäillään aiheuttavan vakavia synnynnäisiä epämuodostumia, jos leflunomidia käytetään raskauden aikana. Leflunomide Teva on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 2 vuotta sen jälkeen (ks. Lääkkeetön jakso jäljempänä) tai noin 11 päivän ajan hoidon jälkeen (ks. Elimistöistä poistamismenetelmä jäljempänä).

Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin raskaustestin tekemiseksi, jos kuukautiset ovat vähänkin myöhässä tai on muita syitä epäillä raskautta. Jos testi on positiivinen, potilaan ja lääkärin on keskusteltava sikiölle aiheutuvista riskeistä. On mahdollista, että kuukautisten myöhästyessä nopea aktiivisen metaboliitin pitoisuuden pienentäminen veressä lääkkeen eliminaatiota kiihdyttämällä jäljempänä kuvatuin menetelmin saattaa pienentää leflunomidista sikiölle aiheutuvaa riskiä.

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

Raskautta suunnitteleville leflunomidihoitoa saaville naisille suositellaan seuraavia menetelmiä sen varmistamiseksi, että sikiö ei altistu toksisille A771726-pitoisuuksille (tavoitepitoisuus alle 0,02 mg/ml):

Lääkkeetön jakso

A771726:n pitoisuuden plasmassa voidaan odottaa olevan pitkään yli 0,02 mg/l. Pitoisuuden voidaan odottaa pienenevän alle pitoisuuden 0,02 mg/l noin kahden vuoden kuluttua leflunomidihoidon lopettamisesta.

Plasman A771726-pitoisuus mitataan ensimmäisen kerran kahden vuoden lääkkeettömän jakson jälkeen. Tämän jälkeen plasman A771726-pitoisuus on mitattava uudelleen, kun edellisestä mittauksesta on kulunut vähintään 14 vuorokautta. Teratogeenisuuden riskiä ei ole odotettavissa, jos pitoisuus plasmassa on molemmilla mittauskerroilla alle 0,02 mg/l.

Lisätietoja näytteiden ottamisesta saat ottamalla yhteyttä myyntiluvan haltijaan tai sen paikalliseen edustajaan (ks. kohta 7).

Elimistöstä poistamismenetelmä (washout)

Leflunomidihoidon lopettamisen jälkeen:

- 8 g kolestyramiinia 3 kertaa vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan
- vaihtoehtoisesti voidaan antaa 50 g jauhettua lääkehiiltä 4 kertaa vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan.

Kummankin lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmän tulos on kuitenkin varmennettava kahdella erillisellä testillä siten, että testien välinen aika on vähintään 14 vuorokautta, ja ensimmäisen plasmassa todettavan alle 0,02 mg/l pitoisuuden jälkeen on pidettävä puolentoista kuukauden lääkkeetön jakso ennen hedelmöitymistä.

Hedelmällisessä iässä oleville naisille on kerrottava, että hoidon päättymisen jälkeen on oltava kahden vuoden lääkkeetön jakso ennen kuin he saavat tulla raskaaksi. Jos luotettavan ehkäisymenetelmän käyttö noin kahden vuoden lääkkeettömän jakson ajan ei ole mahdollista, voidaan suositella elimistöstä poistamismenetelmän käyttöä ennaltaehkäisevästi.

Sekä kolestyramiini että jauhettu lääkehiili saattavat vaikuttaa estrogeenien ja progestiinien imeytymiseen siten, että ehkäisytableteilla ei voida taata luotettavaa ehkäisyä kolestyramiinilla tai jauhetulla lääkehiilellä toteutetun elimistöstä poistamismenetelmän käytön aikana. Vaihtoehtoisten ehkäisymenetelmien käyttöä suositellaan.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaan keskittymis- ja reaktiokyky saattavat heikentyä haittavaikutusten, kuten huimauksen, vuoksi. Potilaat eivät saa tällöin ajaa autoa eivätkä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Leflunomidin käytön yhteydessä useimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat lievä verenpaineen nousu, leukopenia, parestesiat, päänsärky, huimaus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suun limakalvovauriot (esim. aftainen stomatiitti, suun haavaumat), vatsakipu, lisääntynyt hiustenlähtö,

ekseema, ihottuma (mukaan lukien makulopapulaarinen ihottuma), kutina, kuiva iho, jännetupen tulehdus, kohonnut kreatiinifosfokinaasipitoisuus, ruokahaluttomuus, laihtuminen (tavallisesti vähäinen), astenia, lievät allergiset reaktiot ja maksa-arvojen suureneminen (transaminaasit [erityisesti ALAT], harvemmin gamma-GT, alkalinen fosfataasi, 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 saattaa lisätä infektiokerkkyyttä, opportunistiset infektiot mukaan lukien (ks. myös kohta 4.4). Infektioiden kokonaisilmaantuvuus saattaa siten lisääntyä (erityisesti nuha, keuhkoputkitulehdus ja keuhkokuume).

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

Pahanlaatuisten kasvainten, erityisesti lymfoproliferatiivisten sairauksien, vaaran tiedetään lisääntyvän joidenkin immunosuppressiivisten aineiden käytön yhteydessä.

Veri ja imukudos

Yleinen: leukopenia (leukosyytit $< 2 \times 10^9/l$)
Melko harvinainen: anemia, lievä trombosytopenia (trombosyytit $< 100 \times 10^9/l$)
Harvinainen: pansytopenia (mahdollisesti antiproliferatiivisesta mekanismista aiheutuva), leukopenia (leukosyytit $< 2 \times 10^9/l$), eosinofilia
Hyvin harvinainen: agranulosytoosi

Äskettäiseen, samanaikaiseen tai peräkkäiseen mahdollisesti 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 ihon nekrotisoiva vaskuliitti

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: suurentunut kreatiinifosfokinaasipitoisuus
Melko harvinainen: hypokalemia, hyperlipidemia, hypofosfatemia
Harvinainen: kohonnut laktaattidehydrogenaasipitoisuus
Tuntematon: hypourikemia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: ahdistuneisuus

Hermosto

Yleinen: parestesiat, päänsärky, heitehuimaus, perifeerinen neuropatia

Sydän

Yleinen: lievä verenpaineen nousu
Harvinainen: vaikea verenpaineen nousu

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: interstitiaalinen keuhkosairaus (interstitiaalipneumonia mukaan lukien), joka saattaa johtaa kuolemaan

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suun limakalvon sairaudet (esim. aftainen stomatiitti, suun haavaumat), vatsakipu
Melko harvinainen: makuaistin häiriöt
Hyvin harvinainen: haimatulehdus

Maksa ja sappi

Yleinen: maksa-arvojen suureneminen (transaminaasit [erityisesti ALAT], harvemmin gamma-GT, alkalinen fosfataasi, bilirubiini)
Harvinainen: hepatiitti, 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 (makulopapulaarinen ihottuma mukaan lukien), 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

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: jännetupen tulehdus
Melko harvinainen: jänteen repeämä

Munuaiset ja virtsatie

Tuntematon: munuaisten vajaatoiminta

Sukupuolielimet ja rinnat

Tuntematon: marginaalinen (korjautuva) siemennesteen siittiöpitoisuuden ja siittiöiden kokonaismäärän pieneneminen sekä nopeasti liikkuvien siittiöiden väheneminen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: ruokahaluttomuus, painon lasku (tavallisesti merkityksetön), astenia

4.9 Yliannostus

Oireet

Pitkäkestoisia yliannostuksia on raportoitu potilailla, jotka ovat ottaneet leflunomidia suositeltuihin vuorokausiannoksiin nähden jopa 5-kertaisina annoksina. Akuutteja yliannostuksia on raportoitu aikuisilla ja lapsilla. Useimpiin raportoituihin yliannostustapauksiin ei liittynyt haittatapahtumia. Haittatapahtumat olivat yhdenmukaisia leflunomidin turvallisuusprofiilin kanssa: vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, kohonneet maksaentsyymiarvot, anemia, leukopenia, kutina ja ihottuma.

Hoito

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

Suun tai nenä-mahaletkun kautta annetun lääkehiilen (50 g joka 6. tunti 24 tunnin ajan) (jauheesta tehty suspensio) on osoitettu pienentävän aktiivisen metaboliitin, A771726:n, pitoisuutta plasmassa 24 tunnissa 37 % ja 48 tunnissa 48 %.

Nämä toimenpiteet voidaan toistaa, jos se on kliinisesti tarpeen.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Farmakologia ihmisellä

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

Farmakologia eläimillä

Leflunomidi on todettu eläinmalleissa tehokkaaksi hoidoksi artritissa ja muissa autoimmuunisairauksissa sekä elinsiirroissa, pääosin herkistysvaiheen aikana annettaessa. Sillä on immunomoduloivia/immunosuppressiivisia sekä tulehdusta ehkäiseviä ominaisuuksia ja se vaikuttaa 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

Leflunomidin aktiivinen metaboliitti, A771726, estää ihmisen dihydro-orotaattidehydrogenaasientsyymien (DHODH) toimintaa ja sillä on antiproliferatiivinen vaikutus.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma

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

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

MN301-tutkimuksessa 358 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan leflunomidia 20 mg/vrk (n = 133), sulfasalatsiinia 2 g/vrk (n = 133) tai lumelääkettä (n = 92). Hoito kesti 6 kuukautta.

MN303-tutkimus oli vapaaehtoinen kuusi kuukautta kestänyt sokkoutettu MN301-tutkimuksen jatkovaihe ilman lumelääkeryhmää, ja tutkimuksesta saatiin 12 kuukauden vertailu leflunomidin ja sulfasalatsiinin välillä.

MN302-tutkimuksessa 999 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan leflunomidia 20 mg/vrk (n = 501) tai metotreksaattia 7,5 mg/viikko, mikä suurennettiin annokseen 15 mg/viikko (n = 498). Folaattilisän käyttö oli vapaaehtoista ja sitä käytti vain 10 % potilaista. Hoidon kesto oli 12 kuukautta.

US301-tutkimuksessa 482 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan leflunomidia 20 mg/vrk (n = 182), metotreksaattia 7,5 mg/viikko, mikä suurennettiin annokseen 15 mg/viikko (n = 182) tai lumelääkettä (n = 118). Kaikki potilaat saivat 1 mg:n folaattia kahdesti vuorokaudessa. Hoidon kesto oli 12 kuukautta.

Kaikissa kolmessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa leflunomidi vähensi nivelreuman oireita ja merkkejä päivittäisellä annoksella vähintään 10 mg (10–25 mg tutkimuksessa YU203, 20 mg tutkimuksissa MN201 ja US301) tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin lumelääke. ACR:n (American College of Rheumatology) mukaiset hoitovasteet YU203-tutkimuksessa olivat lumelääkkeen yhteydessä 27,7 %, leflunomidiannosten 5 mg/vrk yhteydessä 31,9 %, leflunomidiannosten 10 mg/vrk yhteydessä 50,5 % ja leflunomidiannosten 25 mg/vrk yhteydessä 54,5 %. Faasin III tutkimuksissa ACR:n mukaiset hoitovasteet leflunomidiannoksiin 20 mg/vrk vs. lumelääkkeeseen olivat 54,6 % vs 28,6 % (MN301-tutkimus) ja 49,4 % vs 26,3 % (US301-tutkimus). 12 kuukauden aktiivisen hoidon jälkeen ACR:n hoitovasteet olivat leflunomidipotilailla 52,3 % (tutkimukset MN301/303), 50,5 % (tutkimus MN302) sekä 49,4 % (tutkimus US301) verrattuna sulfasalatsiinipotilailla todettuun 53,8 %:iin (tutkimukset MN301/303), 64,8 %:iin (tutkimus MN302) ja 43,9 %:iin (tutkimus US-301) metotreksaattipotilailla. MN302-tutkimuksessa leflunomidin teho oli merkittävästi heikompi kuin metotreksaatin. US301-tutkimuksessa ei ensisijaisissa tehoa kuvaavissa parametreissa kuitenkaan todettu merkittävää eroa leflunomidin ja metotreksaatin välillä. Leflunomidin ja sulfasalatsiinin välillä ei havaittu eroa (MN301-tutkimus). Leflunomidihoidon teho ilmeni yhden kuukauden kuluttua, vakiintui 3–6 kuukauden kuluessa ja säilyi koko hoidon ajan.

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa valmistaiden yhdenvertaisuuden (non-inferiority) osoittamiseen tähdänneessä tutkimuksessa verrattiin leflunomidin kahden päivittäisen ylläpitoannoksen, 10 mg ja 20 mg, suhteellista tehoa. Tulosten perusteella voidaan todeta, että 20 mg:n ylläpitoannoksen teho oli parempi, mutta turvallisuutta kuvaavat tulokset olivat toisaalta paremmat 10 mg:n ylläpitoannoksella.

Pediatriset potilaat

Leflunomidia tutkittiin yhdessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivisella aineella kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa 94 potilaalla (47 potilasta tutkimusryhmää kohti), jotka sairastivat usean nivelen lastenreumaa. Potilaat olivat 3–17-vuotiaita, heillä oli usean nivelen

aktiivinen lastenreuma riippumatta taudin puhkeamistyyppistä eivätkä he olleet aiemmin saaneet metotreksaattia tai leflunomidia. Leflunomidin latausannos ja ylläpitoannos perustuivat tässä tutkimuksessa kolmeen painoryhmään: < 20 kg, 20–40 kg ja > 40 kg. Erot vasteluvuissa 16 viikon hoidon jälkeen olivat tilastollisesti merkitseviä metotreksaatin eduksi niiden osalta, joilla todettiin $\geq 30\%$:n ($p = 0,02$) paraneminen lasten nivelreuman paranemista mittaavalla asteikolla (JRA Definition of Improvement, DOI). Vasteen saaneilla potilailla tämä vaste säilyi 48 viikon ajan (ks. kohta 4.2).

Leflunomidin ja metotreksaatin haittavaikutusmalli vaikuttaa samantyyppiseltä, mutta vähemmän painavilla potilailla käytetty annos johti suhteellisen pieneen altistukseen (ks. kohta 5.2). Tehokkaan ja turvallisen annossuosituksen antaminen näiden tulosten perusteella ei ole mahdollista.

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 latausvaihe avoimena tutkimuksena, jonka aikana molemmat ryhmät saivat leflunomidia 20 mg päivässä. Latausannoksesta saatavaa lisähyötyä ei havaittu tutkitussa potilasryhmässä. Molemmista hoitoryhmistä saadut lääketurvallisuuteen liittyvät tiedot olivat yhdenmukaiset leflunomidin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Ruoansulatuskanavan haittavaikutusten ja kohonneiden maksaentsyymien esiintyvyys oli kuitenkin suurempi potilailla, jotka saivat latausannoksena 100 mg leflunomidia.

5.2 Farmakokinetiikka

Leflunomidi muuttuu nopeasti suolen seinämän ja maksan ensikierron metaboliassa (renkaan avautuminen) aktiiviseksi metaboliitiksi A771726. Radioaktiivisesti merkityllä ^{14}C -leflunomidilla tehdyssä tutkimuksessa kolmella terveellä vapaaehtoisella ei havaittu muuttumatonta leflunomidia plasmassa, virtsassa eikä ulosteissa. Muissa tutkimuksissa muuttumattoman leflunomidin pitoisuuksia on todettu plasmassa harvoin, mutta kuitenkin ng/ml-pitoisuuksina. Ainoa plasmassa havaittu radioaktiivisesti merkitty metaboliitti oli A771726. Tämä metaboliitti vastaa pääasiallisesti leflunomidin kaikesta aktiivisuudesta *in vivo*.

Imeytyminen

Eritymistä koskevat tiedot ^{14}C -tutkimuksista viittaavat siihen, että ainakin noin 82–95 % annoksesta imeytyy. Aika A771726:n huippupitoisuuksien saavuttamiseen plasmassa vaihtelee huomattavasti, kun huippupitoisuudet voidaan saavuttaa 1–24 tunnin kuluttua kerta-annoksesta. Leflunomidi voidaan antaa ruokailun yhteydessä, koska imeytyminen oli samankaltaista ruokailun jälkeen ja paastotilassa. Koska A771726:n puoliintumisaika on hyvin pitkä (noin 2 viikkoa), kliinisissä tutkimuksissa käytettiin latausannosta 100 mg/vrk kolmen vuorokauden ajan nopeuttamaan A771726:n vakaan tilan pitoisuuksien saavuttamista. On arvioitu, että ilman latausannosta vakaan tilan pitoisuuksien saavuttaminen plasmassa vaatisi lääkkeen käyttöä lähes kahden kuukauden ajan.

Moniannostutkimuksissa nivelreumapotilaiden farmakokineettiset parametrit olivat lineaarisia annosalueella 5–25 mg. Näissä tutkimuksissa kliininen teho liittyi läheisesti plasman A771726-pitoisuuteen ja leflunomidin vuorokausiannokseen. Annostasolla 20 mg/vrk A771726:n keskimääräinen pitoisuus plasmassa on noin 35 $\mu\text{g/ml}$. Pitoisuus plasmassa suurenee vakaassa tilassa noin 33–35-kertaiseksi kerta-annokseen verrattuna.

Jakauntuminen

A771726 sitoutuu ihmisen plasmassa voimakkaasti proteiineihin (albumiiniin). A771726:n sitoutumaton fraktio on noin 0,62 %. A771726 sitoutuu lineaarisesti terapeutisella pitoisuusalueella. Nivelreumapotilailla ja kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla A771726:n sitoutuminen plasmassa näytti olevan hieman vähäisempää ja vaihtelevampaa. A771726:n voimakas

sitoutuminen proteiineihin saattaa johtaa muiden voimakkaasti sitoutuvien lääkeaineiden syrjäyttämiseen. Plasman proteiineihin sitoutumista *in vitro* varfariinin kanssa selvittäneissä yhteisvaikutustutkimuksissa kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla ei kuitenkaan voitu osoittaa yhteisvaikutuksia. Vastaavat tutkimukset osoittivat, että ibuprofeeni ja diklofenaakki eivät syrjäyttäneet A771726:ta, kun taas tolbutamidi suurensi A771726:n sitoutumattoman fraktion 2–3-kertaiseksi. A771726 syrjäytti ibuprofeenin, diklofenaakin ja tolbutamidin, mutta niiden sitoutumattoman fraktion osuus suureni vain 10–50 %, Näiden vaikutusten kliinistä merkitystä ei ole osoitettu. A771726:lla on yhtenevästi voimakkaan proteiineihin sitoutumisen kanssa pieni näennäinen jakaantumistilavuus (noin 11 litraa). Kertymistä erityisesti erytrosyytteihin ei ole havaittu.

Biotransformaatio

Leflunomidi metaboloituu yhdeksi päämetaboliitiksi (A771726) sekä useiksi vähäisemmiksi metaboliiteiksi, TFMA (4-trifluorometyylianiiliini) mukaan lukien. Metabolinen biotransformaatio leflunomidista A771726:ksi ja A771726:n tämän jälkeen tapahtuva metabolia eivät tapahdu vain yhden entsyymin kontrolloimana, ja sen on osoitettu tapahtuvan mikrosomaalisissa ja sytosolisissa solufrakzioissa. Yhteisvaikutustutkimukset simetidiinillä (epäspesifinen sytokromi P450:n estäjä) ja rifampisiinilla (epäspesifinen sytokromi P450:n indusoija) viittaavat siihen, että CYP-entsyymit osallistuvat leflunomidin metaboliaan *in vivo* vain vähäisessä määrin.

Eliminaatio

A771726:n eliminaatio on hidasta ja sille tyypillinen näennäinen puhdistuma on noin 31 ml/h. Eliminaation puoliintumisaika potilailla on noin 2 viikkoa. Radioaktiivisesti merkityn leflunomidiannoksen antamisen jälkeen radioaktiivisuus erittyi samassa suhteessa ulosteeseen, ilmeisesti eliminoitumalla sapen kautta, ja virtsaan. A771726:ta oli havaittavissa virtsassa ja ulosteessa vielä 36 vuorokautta kerta-annoksen jälkeen. Virtsaassa esiintyvät leflunomidin pääasialliset metaboliitit olivat glukuronideja (pääosin 0–24 tunnin aikana otetuissa näytteissä) ja A771726:n oksaniilihapon johdoksia. Ulosteeassa pääasiallinen komponentti oli A771726.

Ihmisellä suun kautta otettu jauhetusta aktiivihielestä valmistettu suspensio tai kolestyramiini johtavat A771726:n eliminaation merkittävään nopeutumiseen ja huomattavaan lisääntymiseen ja pitoisuuksien pienenemiseen plasmassa (ks. kohta 4.9). Tämän oletetaan tapahtuvan enterohepaattisen kierron keskeytymisen ja/tai suoliston puhdistumamekanismin välityksellä.

Munuaisten vajaatoiminta

Leflunomidia annettiin suun kautta kerta-annoksena 100 mg kolmelle hemodialyysihoidon ja kolmelle jatkuvaa peritoneaalidialyysihoidon (CAPD) saavalle potilaalle. A771726:n farmakokinetiikka CAPD-potilailla oli samankaltaista kuin terveillä vapaaehtoisilla. Hemodialyysipotilailla todettu A771726:n nopeampi eliminaatio ei johtunut lääkkeen erottumisesta dialyysiliuokseen.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilaista ei ole käytettävissä tietoja. Aktiivinen metaboliitti A771726 sitoutuu voimakkaasti proteiineihin ja poistuu maksametabolian ja sapen erityksen mukana. Maksan vajaatoiminta saattaa vaikuttaa näihin prosesseihin.

Pediatriiset potilaat

A771726:n farmakokinetiikkaa on tutkittu leflunomidin suun kautta tapahtuvan annon jälkeen 73 pediatriisella potilaalla, jotka sairastivat usean nivelen lastenreumaa (JRA). Lapset olivat iältään 3–17-vuotiaita. Näiden tutkimusten populaatiofarmakokineettisten analyysien tulokset osoittivat, että enintään 40 kg painavien lapsipotilaiden altistus on pienempi (C_{ss} :llä mitattuna) verrattuna aikuisiin nivelreumapotilaisiin (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät potilaat

Tiedot farmakokinetiikasta iäkkäillä (> 65-vuotiailla) ovat vähäisiä, mutta yhteneväisiä nuoremmilla aikuisilla saatujen tulosten kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia toksisuutta on tutkittu antamalla leflunomidia suun kautta ja intraperitoneaalisesti hiirille ja rotille. Annettaessa leflunomidia toistuvasti suun kautta hiirille enintään 3 kuukauden, rotille ja koirille enintään 6 kuukauden ja apinoille enintään 1 kuukauden ajan osoitettiin, että toksisuuden pääasialliset kohde-elimet olivat luuydin, veri, ruoansulatuskanava, iho, perna, kateenkorva sekä imusolmukkeet. Pääasialliset vaikutukset olivat anemia, leukopenia, verihiutaleiden vähentynyt määrä ja panmyelopatia, jotka heijastavat yhdisteen pääasiallista vaikutusmekanismia (DNA-synteesin estoa). Rotilla ja koirilla todettiin Heinzin kappaleita ja/tai Howell-Jollyn kappaleita. Muiden sydämeen, maksaan, sarveiskalvoon ja hengitysteihin kohdistuvien vaikutusten voidaan katsoa olevan immunosuppressiosta johtuvia infektioita. Eläimillä todettiin toksisuutta ihmisen terapeuttisia annoksia vastaavilla annoksilla.

Leflunomidi ei ollut mutageeninen. Vähäisempi metaboliitti TFMA (4-trifluorometyylianiiliini) aiheutti kuitenkin klastogeenisuutta ja pistemutaatioita *in vitro*, mutta tällaisten vaikutusten mahdollisuudesta *in vivo* ei ole saatavissa riittävää tietoa.

Leflunomidi ei osoittautunut karsinogeeniseksi karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla. Karsinogeenisuustutkimuksessa hiirillä malignin lymfooman ilmaantuvuus suureni uroksilla suurimmilla annoksilla. Tämän katsottiin johtuvan leflunomidin immunosuppressiivisesta vaikutuksesta. Naarashiirillä todettiin annosriippuvaista bronkiolialveolaaristen adenoomien ja keuhkokarsinoomien ilmaantuvuuden lisääntymistä. Hiirillä todettujen löydösten merkityksestä leflunomidin kliinisen käytön kannalta ei ole varmuutta.

Leflunomidi ei ollut eläinmalleissa antigeeninen.

Leflunomidi oli alkiotoksinen ja teratogeeninen rotilla ja kaniineilla ihmisen terapeuttisen annosalueen annoksilla, ja toistuvan annon toksisuustutkimuksissa sen havaittiin vaikuttavan haitallisesti urosten lisääntymiselimiin. Hedelmällisyys ei heikentynyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin:

Laktoosimonohydraatti
Povidoni
Krosopovidoni, tyyppi A
Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)
Talkki
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Laktoosi, vedetön
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällys:

Titaanidioksidi (E 171)
Polydekstroosi (E 1200)
Hypromelloosi (E 464)
Trietyylisitraatti (E 1505)
Makrogoli 8000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

HDPE-purkki: 2 vuotta.

Läpipainopakkaus: 2 vuotta.

6.4 Säilytys

HDPE-purkki: Säilytä alle 30 °C.

Läpipainopakkaus: Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-tablettipurkki, jossa polypropeenikierrekorkki. Pakkauskoot: 30 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

OPA/Alu/PVC-alumiiniläpipainopakkaus. Pakkauskoot: 28, 30 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/11/675/001-005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 10. maaliskuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leflunomide Teva 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg leflunomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 194,5 mg laktoosimonohydraattia ja 6,25 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Tumman beigenvärinen, kolmion muotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu 20 ja vastakkaiselle puolelle L.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Leflunomidi on tarkoitettu aikuisten aktiivisen nivelreuman hoitoon sairauden kulkuun vaikuttavana reumalääkkeenä (DMARD).

Äskettäinen tai samanaikainen hoito maksa- tai hematotoksisilla DMARD-valmisteilla (esim. metotreksaatilla) saattaa johtaa vakavien haittavaikutusten riskin lisääntymiseen. Nämä hyöty/haittanäkökohdat on huomioitava tarkoin leflunomidihoidoa aloitettaessa.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon ja sen aloittamisen tulee tapahtua nivelreuman hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.

Alaniiniammotransferaasi (ALAT) eli seerumin glutamaattipyruvaattitransferaasi (SGPT) ja täydellinen verenkuvatarkistus, mukaan lukien veren valkosolujen erittelylaskenta ja verihiutalemäärä, on tarkistettava samanaikaisesti ja yhtä usein:

- ennen leflunomidihoidon aloittamista
- kahden viikon välein hoidon ensimmäisten kuuden kuukauden aikana, ja
- sen jälkeen kahdeksan viikon välein (ks. kohta 4.4).

Annostus

- Nivelreuma: leflunomidihoido aloitetaan yleensä latausannoksella 100 mg kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan. Latausannoksen poisjättäminen voi vähentää haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 5.1).

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

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

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen säätämistä ei suositella.

Yli 65-vuotiaiden potilaiden annosta ei tarvitse säätää.

Pediatriset potilaat

Leflunomide Teva -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 Teva -tabletit tulee niellä kokonaisina riittävän nestemäärän kanssa. Ruoka ei vaikuta leflunomidin imeytymiseen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (erityisesti jos aiemmin on esiintynyt Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä tai erythema multiformea) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta.
- Potilaat, joilla on vaikea immuunijärjestelmän puutostila, esim. AIDS.
- Potilaat, joiden luuytimen toiminta on merkittävästi heikentynyt tai joilla on merkittävä anemia, leukopenia, neutropenia tai trombositopenia jonkin muun syyn kuin nivelreuman aiheuttamana.
- Potilaat, joilla on vakava infektio (ks. kohta 4.4).
- Potilaat, joiden munuaisten vajaatoiminta on keskivaikea tai vaikea, koska tästä potilasryhmästä ei ole riittävästi kliinistä kokemusta.
- Potilaat, joilla on vaikea hypoproteinemiamia, esim. nefroottinen oireyhtymä.
- Raskaana olevat tai hedelmällisessä iässä olevat naiset, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä leflunomidihoidon aikana sekä sen jälkeen niin kauan, kun aktiivisen metaboliitin pitoisuudet plasmassa ylittävät 0,02 mg/l (ks. kohta 4.6). Raskauden mahdollisuus on suljettava 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. metotreksaatilla) 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. jäljempänä), vaikka hoito leflunomidilla olisi lopetettukin. Jos tällaista toksisuutta ilmenee tai jos A771726 on jostain muusta syystä tarpeen poistaa elimistöstä nopeasti, on käytettävä elimistöstä poistamismenetelmää (washout). Toimenpide voidaan toistaa, jos se on kliinisesti tarpeen.

Elimistöstä poistamismenetelmä ja muut suositeltavat toimenpiteet raskautta suunniteltaessa tai suunnittelemattoman raskauden osalta, ks. kohta 4.6.

Maksareaktiot

Leflunomidihoidon aikana on raportoitu harvinaisia vaikeita maksavauriotapauksia, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia. Useimmat tapaukset ilmenivät 6 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Potilaalla sai usein samanaikaisesti hoitoa muilla maksatoksisilla lääkevalmisteilla. Seurantasuosittelujen 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.

Jos ALAT (SGPT) -arvo on 2–3-kertainen viitearvojen ylärajaan verrattuna, annoksen pienentämistä 20 mg:sta 10 mg:aan voidaan harkita, 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, leflunomidihoidon keskeytettävä ja elimistöstä poistamismenetelmän käyttö on aloitettava. Leflunomidihoidon keskeyttämisen jälkeen suositellaan maksaentsyymien seurannan jatkamista, kunnes maksaentsyymipitoisuudet ovat normalisoituneet.

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

Koska leflunomidin aktiivinen metaboliitti, A771726, sitoutuu voimakkaasti proteiineihin ja koska se erittyy maksametabolian ja sapen erityksen kautta, hypoproteinemiamia sairastavien potilaiden plasman A771726:n pitoisuuksien odotetaan suurenevan. Leflunomide Teva on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea hypoproteinemiamia tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Hematologiset reaktiot

Ennen leflunomidihoidon aloittamista yhdessä ALAT-määrityksen kanssa on otettava täydellinen verenkuvasta, johon sisältyy veren valkosolujen erittelylaskenta ja verihiutaleiden kokonaismäärän määrittäminen. Määritykset on toistettava 2 viikon välein ensimmäisten kuuden kuukauden aikana ja sen jälkeen 8 viikon välein.

Hematologisten häiriöiden vaara on lisääntynyt potilailla, joilla on ennestään 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. jäljempänä) plasman A771726-pitoisuuden pienentämiseksi.

Vaikeiden hematologisten reaktioiden yhteydessä, pansytopenia mukaan lukien, Leflunomide Teva ja muu samanaikainen myelosuppressiivinen hoito on keskeytettävä ja leflunomidin elimistöstä poistamismenetelmän käyttö on aloitettava.

Yhdistäminen muihin hoitoihin

Leflunomidin käyttöä samanaikaisesti reumasairauksissa käytettyjen malarialääkkeiden (esim. klorokiini ja hydroksiklorokiini), intramuskulaarisen tai oraalisen kullin, D-penisillamiinin, atsatiopriinin ja muiden immunosuppressiivisten aineiden kuten tuumorinekrositekin alfan (TNF- α) 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), käyttö yhdistelmänä toisen DMARDin (esim. metotreksaatin) kanssa ei ole suositeltavaa.

Tulehduskipulääkkeitä lukuun ottamatta on noudatettava varovaisuutta, kun leflunomidia käytetään samanaikaisesti muiden CYP2C9-entsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden, kuten fenytoiinin, varfariinin, fenpropakumonin ja tolbutamidin, kanssa.

Vaihto muihin hoitoihin

Koska leflunomidi säilyy elimistössä pitkään, vaihto toiseen DMARDiin (esim. metotreksaattiin) ilman elimistöstä poistamismenetelmän käyttöä (ks. jäljempänä) saattaa pitkänkin ajanjakson jälkeen lisätä hoidon riskiä (esim. kineettinen yhteisvaikutus, elintoksisuus).

Äskettäinen hoito maksa- tai hematotoksisilla lääkevalmisteilla (esim. metotreksaatti) saattaa myös lisätä haittavaikutuksia. Leflunomidihoitoa aloitettaessa on siksi harkittava tarkkaan näitä hyöty/haittanäkökohtia, ja potilaan tarkkaa seurantaa suositellaan välittömästi lääkkeen vaihdon jälkeen.

Ihoreaktiot

Haavaisen suutulehduksen yhteydessä leflunomidilääkitys on keskeytettävä.

Leflunomidilla hoidetuilla potilailla on hyvin harvoin raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä. Jos epäily on tällaisista vaikeista reaktioista herättäviä iho- tai limakalvoreaktioita havaitaan, Leflunomide Teva ja reaktioihin mahdollisesti liittyvä muu hoito on keskeytettävä välittömästi ja leflunomidin elimistöstä poistamismenetelmä on käynnistettävä. Täydellinen elimistöstä poistaminen on näissä tilanteissa välttämätöntä ja uudelleen altistus leflunomidille on vasta-aiheista (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

Monet immunosuppressiiviset lääkevalmisteet, kuten leflunomidi, voivat tunnetusti altistaa potilaita infektioille, opportunistiset infektiot mukaan lukien. Infektiot voivat olla tavanomaista vaikeampia, joten niiden varhainen ja tehokas hoito on tärkeää. Vaikean kontrolloimattoman infektion esiintyessä saattaa olla tarpeen keskeyttää leflunomidihoito ja käyttää elimistöstä poistamismenetelmää, kuten jäljempänä on kuvattu.

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

Tuberkuloosin riski pitäisi ottaa huomioon. Tuberkuliinikoetta pitäisi harkita niille potilaille, joilla on muita tuberkuloosin riskitekijöitä.

Keuhkoreaktiot

Leflunomidihoiton aikana on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on ollut interstitiaalinen keuhkosairaus, on suurempi riski sen ilmenemiseen.

Interstitiaalinen keuhkosairaus saattaa johtaa potilaan kuolemaan ja se saattaa ilmaantua äkillisesti hoidon aikana.

Keuhko-oireiden, kuten yskän tai hengenahdistuksen, ilmaantuminen saattavat vaatia hoidon keskeyttämistä ja tarkempia tutkimuksia.

Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet Leflunomide Teva -valmistetta. Useimmat potilaat toipuivat Leflunomide Teva -hoidon lopettamisen jälkeen. Tutkimustulokset osoittivat kuitenkin suurta vaihtelua; jotkut potilaat paranivat neuropatiasta ja joillakin oireet jatkuivat.

Yli 60 vuoden ikä, samanaikainen neurotoksinen lääkitys ja diabetes voivat lisätä perifeerisen neuropatian riskiä. Jos Leflunomide Teva -valmistetta käyttävälle potilaalle kehittyy perifeerinen neuropatia, harkitse Leflunomide Teva -hoidon lopettamista ja lääkkeen poistamista elimistöstä (ks. kohta 4.4).

Verenpaine

Verenpaine on tarkistettava ennen leflunomidihoidon aloittamista ja verenpainetta on sen jälkeen seurattava säännöllisesti.

Suosituksot miehille, jotka suunnittelevat perheenisäystä

Miespotilaiden tulee tietää mahdollisesta siittiövälitteisestä sikiötoksisuudesta. Leflunomidihoidon ajan on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää.

Siittiövälitteisen sikiötoksisuuden riskistä ei ole saatavilla erityistä tietoa. Tämän erityisen riskin arvioimiseksi ei ole tehty eläinkokeita. Jotta perheenisäystä suunnittelevien miesten riski voitaisiin minimoida, leflunomidihoidon lopettamista on harkittava ja potilaan on käytettävä kolestyramiinia 8 g kolmesti vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan tai 50 g jauhettua lääkehiiltä 4 kertaa vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan.

Tämän jälkeen kummassakin tapauksessa mitataan plasman A771726-pitoisuus ensimmäisen kerran. Plasman A771726-pitoisuus on tämän jälkeen mitattava uudelleen, kun edellisestä mittauksesta on kulunut vähintään 14 vuorokautta. Jos pitoisuus plasmassa on kummallakin mittauksella alle 0,02 mg/l ja sen lisäksi on ollut vähintään 3 kuukauden lääkkeetön jakso, sikiötoksisuuden vaara on hyvin pieni.

Elimistöstä poistamismenetelmä (washout)

8 g kolestyramiinia 3 kertaa vuorokaudessa. Vaihtoehtoisesti voidaan ottaa 50 g jauhettua lääkehiiltä 4 kertaa vuorokaudessa. Täydellinen elimistöstä poistaminen kestää yleensä 11 vuorokautta, mutta tätä voidaan muuttaa kliinisten tekijöiden tai laboratorioarvojen mukaan.

Laktoosi

Leflunomide Teva sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukooi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Haittavaikutukset saattavat lisääntyä maksa- tai hematotoksisten lääkkeiden äskettäisen tai samanaikaisen käytön yhteydessä tai kun leflunomidihoidoa seuraa hoito tällaisilla lääkkeillä ilman elimistöstä poistamismenetelmän käyttöä (ks. myös ohjeet käytöstä yhdessä muiden hoitojen kanssa, kohta 4.4). Tämän vuoksi maksaentsyymipitoisuutta ja veriarvoja suositellaan seuraamaan tarkoin välittömästi lääkkeen vaihdon jälkeen.

Pienessä tutkimuksessa (n = 30), jossa leflunomidia (10–20 mg vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti metotreksaatin (10–25 mg viikossa) kanssa, havaittiin maksaentsyymipitoisuuksien kaksin- tai kolminkertaistuneen viidellä potilaalla kolmestakymmenestä. Kaikki suurentuneet maksaentsyymipitoisuudet korjautuivat, kahdella potilaalla molempien hoitojen jatkuessa ja kolmella potilaalla leflunomidihoidon keskeyttämisen jälkeen. Viidellä muulla potilaalla havaittiin yli kolminkertaiset arvot. Myös nämä korjautuivat, kahdella potilaalla molempien hoitojen jatkuessa ja kolmella potilaalla leflunomidihoidon keskeyttämisen jälkeen.

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

Leflunomidihoitoa saaville potilaille ei suositella kolestyramiinin tai jauhetun lääkehiilen käyttöä, koska tämä johtaa A771726:n (leflunomidin aktiivinen metaboliitti, ks. myös kohta 5) pitoisuuden nopeaan ja merkittävään pienenemiseen plasmassa. Mekanismin oletetaan johtuvan A771726:n enterohepaattisen kierron keskeytymisestä ja/tai A771726:n puhdistumasta suolistossa (gastrointestinal dialysis, GID).

Jos potilas saa jo ennestään tulehduskipulääkkeitä (NSAIDeja) ja/tai kortikosteroideja, näitä hoitoja voidaan jatkaa leflunomidihoidon aikana.

Leflunomidin ja sen metaboliittien metaboliaan osallistuvia entsyymejä ei tunneta tarkasti. *In vivo* -yhteisvaikutustutkimuksessa simetidiinillä (epäspesifinen sytokromi P450:n estäjä) ei voitu osoittaa, ettei merkittäviä yhteisvaikutuksia esiinny. Samanaikainen leflunomidikerta-annos rifampisiinia (epäspesifinen sytokromi P450:n indusoija) toistuvasti saaville tutkimuspotilaille johti A771726:n huippupitoisuuksien suurenemiseen noin 40 %, kun taas AUC ei muuttunut merkittävästi. Tämän vaikutuksen mekanismi ei ole tiedossa.

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että A771726 estää sytokromi P450C9:n (CYP2C9) aktiivisuutta. Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu turvallisuuteen liittyviä ongelmia, kun samanaikaisesti annettiin leflunomidia ja tulehduskipulääkkeitä, jotka metaboloituvat CYP2C9:n kautta. Tulehduskipulääkkeitä lukuun ottamatta on noudatettava varovaisuutta, kun leflunomidia käytetään samanaikaisesti CYP2C9-entsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden, kuten fenytoiinin, varfariinin, fenprokumonin ja tolbutamidin, kanssa.

Tutkimuksessa, jossa leflunomidia annettiin samanaikaisesti kolmivaiheisten ehkäisytablettien kanssa (sisälsivät 30 µg etinyliestradiolia) terveille vapaaehtoisille naisille, tablettien ehkäisyteho ei todettu heikkenevän, ja A771726:n farmakokinetiikka oli ennalta oletetuissa rajoissa.

Rokotukset

Leflunomidihoidon aikana annettavien rokotusten tehosta tai turvallisuudesta ei ole kliinistä tietoa. Eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöä ei kuitenkaan suositella. Leflunomidin pitkä puoliintumisaika on otettava huomioon, kun harkitaan rokottamista eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävällä rokotteella Leflunomide Teva -hoidon lopettamisen jälkeen.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Leflunomidin aktiivisen metaboliitin, A771726:n, epäillään aiheuttavan vakavia synnynnäisiä epämuodostumia, jos leflunomidia käytetään raskauden aikana. Leflunomide Teva on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 2 vuotta sen jälkeen (ks. Lääkkeetön jakso jäljempänä) tai noin 11 päivän ajan hoidon jälkeen (ks. Elimistöä poistamismenetelmä jäljempänä).

Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin raskaustestin tekemiseksi, jos kuukautiset ovat vähänkin myöhässä tai on muita syitä epäillä raskautta. Jos testi on positiivinen, potilaan ja lääkärin on keskusteltava sikiölle aiheutuvista riskeistä. On mahdollista, että kuukautisten myöhästyessä nopea aktiivisen metaboliitin pitoisuuden pienentäminen veressä lääkkeen eliminaatiota kiihdyttämällä jäljempänä kuvatuin menetelmin saattaa pienentää leflunomidista sikiölle aiheutuvaa riskiä.

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

Raskautta suunnitteleville leflunomidihoidon saaville naisille suositellaan seuraavia menetelmiä sen varmistamiseksi, että sikiö ei altistu toksisille A771726-pitoisuuksille (tavoitepitoisuus alle 0,02 mg/ml):

Lääkkeetön jakso

A771726:n pitoisuuden plasmassa voidaan odottaa olevan pitkään yli 0,02 mg/l. Pitoisuuden voidaan odottaa pienenevän alle pitoisuuden 0,02 mg/l noin kahden vuoden kuluttua leflunomidihoidon lopettamisesta.

Plasman A771726-pitoisuus mitataan ensimmäisen kerran kahden vuoden lääkkeettömän jakson jälkeen. Tämän jälkeen plasman A771726-pitoisuus on mitattava uudelleen, kun edellisestä mittauksesta on kulunut vähintään 14 vuorokautta. Teratogeenisuuden riskiä ei ole odotettavissa, jos pitoisuus plasmassa on molemmilla mittauskerroilla alle 0,02 mg/l.

Lisätietoja näytteiden ottamisesta saat ottamalla yhteyttä myyntiluvan haltijaan tai sen paikalliseen edustajaan (ks. kohta 7).

Elimistöstä poistamismenetelmä (washout)

Leflunomidihoidon lopettamisen jälkeen:

- 8 g kolestyramiinia 3 kertaa vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan
- vaihtoehtoisesti voidaan antaa 50 g jauhetta lääkehiiltä 4 kertaa vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan.

Kummankin lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmän tulos on kuitenkin varmennettava kahdella erillisellä testillä siten, että testien välinen aika on vähintään 14 vuorokautta, ja ensimmäisen plasmassa todettavan alle 0,02 mg/l pitoisuuden jälkeen on pidettävä puolentoista kuukauden lääkkeetön jakso ennen hedelmöitymistä.

Hedelmällisessä iässä oleville naisille on kerrottava, että hoidon päättymisen jälkeen on oltava kahden vuoden lääkkeetön jakso ennen kuin he saavat tulla raskaaksi. Jos luotettavan ehkäisymenetelmän käyttö noin kahden vuoden lääkkeettömän jakson ajan ei ole mahdollista, voidaan suositella elimistöstä poistamismenetelmän käyttöä ennaltaehkäisevästi.

Sekä kolestyramini että jauhettu lääkehiili saattavat vaikuttaa estrogeenien ja progestiinien imeytymiseen siten, että ehkäisytableteilla ei voida taata luotettavaa ehkäisyä kolestyramiinilla tai jauhetulla lääkehiilellä toteutetun elimistöstä poistamismenetelmän käytön aikana. Vaihtoehtoisten ehkäisymenetelmien käyttöä suositellaan.

Imetyks

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaan keskittymis- ja reaktiokyky saattavat heikentyä haittavaikutusten, kuten huimauksen, vuoksi. Potilaat eivät saa tällöin ajaa autoa eivätkä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Leflunomidin käytön yhteydessä useimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat lievä verenpaineen nousu, leukopenia, parestesiat, päänsärky, huimaus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suun limakalvovauriot (esim. aftainen stomatiitti, suun haavaumat), vatsakipu, lisääntynyt hiustenlähtö, ekseema, ihottuma (mukaan lukien makulopapulaarinen ihottuma), kutina, kuiva iho, jännetupen tulehdus, kohonnut kreatiinifosfokinaasipitoisuus, ruokahaluttomuus, laihtuminen (tavallisesti vähäinen), astenia, lievät allergiset reaktiot ja maksa-arvojen suureneminen (transaminaasit [erityisesti ALAT], harvemmin gamma-GT, alkalinen fosfataasi, 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 saattaa lisätä infektioherkkyyttä, opportunistiset infektiot mukaan lukien (ks. myös kohta 4.4). Infektioiden kokonaisilmaantuvuus saattaa siten lisääntyä (erityisesti nuha, keuhkoputkitulehdus ja keuhkokuume).

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

Pahanlaatuisten kasvainten, erityisesti lymfoproliferatiivisten sairauksien, vaaran tiedetään lisääntyvän joidenkin immunosuppressiivisten aineiden käytön yhteydessä.

Veri ja imukudos

Yleinen: leukopenia (leukosyytit $> 2 \times 10^9/l$)
Melko harvinainen: anemia, lievä trombosytopenia (trombosyytit $< 100 \times 10^9/l$)
Harvinainen: pansytopenia (mahdollisesti antiproliferatiivisesta mekanismista aiheutuva), leukopenia (leukosyytit $< 2 \times 10^9/l$), eosinofilia
Hyvin harvinainen: agranulosytoosi

Äskettäiseen, samanaikaiseen tai peräkkäiseen mahdollisesti 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 ihon nekrotisoiva vaskuliitti

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: suurentunut kreatiinifosfokinaasipitoisuus
Melko harvinainen: hypokalemia, hyperlipidemia, hypofosfatemia
Harvinainen: kohonnut laktataattidehydrogenaasipitoisuus
Tuntematon: hypourikemia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: ahdistuneisuus

Hermosto

Yleinen: parestesiat, päänsärky, heitehuimaus, perifeerinen neuropatia

Sydän

Yleinen: lievä verenpaineen nousu
Harvinainen: vaikea verenpaineen nousu

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: interstitiaalinen keuhkosairaus (interstitiaalipneumonia mukaan lukien), joka saattaa johtaa kuolemaan

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suun limakalvon sairaudet (esim. aftainen stomatiitti, suun haavaumat), vatsakipu
Melko harvinainen: makuaistin häiriöt
Hyvin harvinainen: haimatulehdus

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: lisääntynyt hiustenlähtö, ekseema, ihottuma (makulopapulaarinen ihottuma mukaan lukien), 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

Luuusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: jännetupen tulehdus
Melko harvinainen: jänteen repeämä

Munuaiset ja virtsatiet

Tuntematon: munuaisten vajaatoiminta

Sukupuolielimet ja rinnat

Tuntematon: marginaalinen (korjautuva) siemennesteen siittiöpitoisuuden ja siittiöiden kokonaismäärän pieneneminen sekä nopeasti liikkuvien siittiöiden väheneminen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: ruokahaluttomuus, painon lasku (tavallisesti merkityksetön), astenia

4.9 Yliannostus

Oireet

Pitkäkestoisia yliannostuksia on raportoitu potilailla, jotka ovat ottaneet leflunomidia suositeltuihin vuorokausiannoksiin nähden jopa 5-kertaisina annoksina. Akuutteja yliannostuksia on raportoitu aikuisilla ja lapsilla. Useimpiin raportoituihin yliannostustapauksiin ei liittynyt haittatapahtumia. Haittatapahtumat olivat yhdenmukaisia leflunomidin turvallisuusprofiilin kanssa: vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, kohonneet maksaentsyymiarvot, anemia, leukopenia, kutina ja ihottuma.

Hoito

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

Suun tai nenä-mahaletkun kautta annetun lääkehiilen (50 g joka 6. tunti 24 tunnin ajan) (jauheesta tehty suspensio) on osoitettu pienentävän aktiivisen metaboliitin, A771726:n, pitoisuutta plasmassa 24 tunnissa 37 % ja 48 tunnissa 48 %.

Nämä toimenpiteet voidaan toistaa, jos se on kliinisesti tarpeen.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Farmakologia ihmisellä

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

Farmakologia eläimillä

Leflunomidi on todettu eläimille tehokkaaksi hoidoksi artritissa ja muissa autoimmuunisairauksissa sekä elinsiirroissa, pääosin herkistysvaiheen aikana annettaessa. Sillä on immunomoduloivia/immunosuppressiivisia sekä tulehdusta ehkäiseviä ominaisuuksia ja se vaikuttaa antiproliferatiivisesti. Leflunomidin suojaavat vaikutukset tulevat parhaiten esiin autoimmuunisairauksien eläimille, 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

Leflunomidin aktiivinen metaboliitti, A771726, estää ihmisen dihydro-orotaattidehydrogenaasientsyymin (DHODH) toimintaa ja sillä on antiproliferatiivinen vaikutus.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma

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

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

MN301-tutkimuksessa 358 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan leflunomidia 20 mg/vrk (n = 133), sulfasalatsiinia 2 g/vrk (n = 133) tai lumelääkettä (n = 92). Hoito kesti 6 kuukautta.

MN303-tutkimus oli vapaaehtoinen kuusi kuukautta kestänyt sokkoutettu MN301-tutkimuksen jatkovaihe ilman lumelääkeryhmää, ja tutkimuksesta saatiin 12 kuukauden vertailu leflunomidin ja sulfasalatsiinin välillä.

MN302-tutkimuksessa 999 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan leflunomidia 20 mg/vrk (n = 501) tai metotreksaattia 7,5 mg/viikko, mikä suurennettiin annokseen 15 mg/viikko (n = 498). Folaattilisän käyttö oli vapaaehtoista ja sitä käytti vain 10 % potilaista. Hoidon kesto oli 12 kuukautta.

US301-tutkimuksessa 482 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan leflunomidia 20 mg/vrk (n = 182), metotreksaattia 7,5 mg/viikko, mikä suurennettiin annokseen 15 mg/viikko (n = 182) tai lumelääkettä (n = 118). Kaikki potilaat saivat 1 mg:n folaattia kahdesti vuorokaudessa. Hoidon kesto oli 12 kuukautta.

Kaikissa kolmessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa leflunomidi vähensi nivelreuman oireita ja merkkejä päivittäisellä annoksella vähintään 10 mg (10–25 mg tutkimuksessa YU203, 20 mg tutkimuksissa MN201 ja US301) tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin lumelääke. ACR:n (American College of Rheumatology) mukaiset hoitovasteet YU203-tutkimuksessa olivat lumelääkkeen yhteydessä 27,7 %, leflunomidiannosten 5 mg/vrk yhteydessä 31,9 %, leflunomidiannosten 10 mg/vrk yhteydessä 50,5 % ja leflunomidiannosten 25 mg/vrk yhteydessä 54,5 %. Faasin III tutkimuksissa ACR:n mukaiset hoitovasteet leflunomidiannoksiin 20 mg/vrk vs. lumelääkkeeseen olivat 54,6 % vs 28,6 % (MN301-tutkimus) ja 49,4 % vs 26,3 % (US301-tutkimus). 12 kuukauden aktiivisen hoidon jälkeen ACR:n hoitovasteet olivat leflunomidipotilailla 52,3 % (tutkimukset MN301/303), 50,5 % (tutkimus MN302) sekä 49,4 % (tutkimus US301) verrattuna sulfasalatsiinipotilailla todettuun 53,8 %:iin (tutkimukset MN301/303), 64,8 %:iin (tutkimus MN302) ja 43,9 %:iin (tutkimus US-301) metotreksaattipotilailla. MN302-tutkimuksessa leflunomidin teho oli merkittävästi heikompi kuin metotreksaatin. US301-tutkimuksessa ei ensisijaisissa tehoa kuvaavissa parametreissa kuitenkaan todettu merkittävää eroa leflunomidin ja metotreksaatin välillä. Leflunomidin ja sulfasalatsiinin välillä ei havaittu eroa (MN301-tutkimus). Leflunomidihoidon teho ilmeni yhden kuukauden kuluttua, vakiintui 3–6 kuukauden kuluessa ja säilyi koko hoidon ajan.

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa valmisteiden yhdenvertaisuuden (non-inferiority) osoittamiseen tähdänneessä tutkimuksessa verrattiin leflunomidin kahden päivittäisen ylläpitoannoksen, 10 mg ja 20 mg, suhteellista tehoa. Tulosten perusteella voidaan

todeta, että 20 mg:n ylläpitoannoksen teho oli parempi, mutta turvallisuutta kuvaavat tulokset olivat toisaalta paremmat 10 mg:n ylläpitoannoksella.

Pediatriset potilaat

Leflunomidia tutkittiin yhdessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivisella aineella kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa 94 potilaalla (47 potilasta tutkimusryhmää kohti), jotka sairastivat usean nivelen lastenreumaa. Potilaat olivat 3–17-vuotiaita, heillä oli usean nivelen aktiivinen lastenreuma riippumatta taudin puhkeamistyyppistä eivätkä he olleet aiemmin saaneet metotreksaattia tai leflunomidia. Leflunomidin latausannos ja ylläpitoannos perustuivat tässä tutkimuksessa kolmeen painoryhmään: < 20 kg, 20–40 kg ja > 40 kg. Erot vasteluvuissa 16 viikon hoidon jälkeen olivat tilastollisesti merkitseviä metotreksaatin eduksi niiden osalta, joilla todettiin $\geq 30\%$:n ($p = 0,02$) paraneminen lasten nivelreuman paranemista mittaavalla asteikolla (JRA Definition of Improvement, DOI). Vasteen saaneilla potilailla tämä vaste säilyi 48 viikon ajan (ks. kohta 4.2).

Leflunomidin ja metotreksaatin haittavaikutusmalli vaikuttaa samantyyppiseltä, mutta vähemmän painavilla potilailla käytetty annos johti suhteellisen pieneen altistukseen (ks. kohta 5.2). Tehokkaan ja turvallisen annossuosituksen antaminen näiden tulosten perusteella ei ole mahdollista.

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 latausvaihe avoimena tutkimuksena, jonka aikana molemmat ryhmät saivat leflunomidia 20 mg päivässä. Latausannoksesta saatavaa lisähyötyä ei havaittu tutkitussa potilasryhmässä. Molemmista hoitoryhmistä saadut lääketurvallisuuteen liittyvät tiedot olivat yhdenmukaiset leflunomidin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Ruoansulatuskanavan haittavaikutusten ja kohonneiden maksaentsyymien esiintyvyys oli kuitenkin suurempi potilailla, jotka saivat latausannoksena 100 mg leflunomidia.

5.2 Farmakokinetiikka

Leflunomidi muuttuu nopeasti suolen seinämän ja maksan ensikierron metaboliassa (renkaan avautuminen) aktiiviseksi metaboliitiksi A771726. Radioaktiivisesti merkityllä ^{14}C -leflunomidilla tehdyssä tutkimuksessa kolmella terveellä vapaaehtoisella ei havaittu muuttumatonta leflunomidia plasmassa, virtsassa eikä ulosteissa. Muissa tutkimuksissa muuttumattoman leflunomidin pitoisuuksia on todettu plasmassa harvoin, mutta kuitenkin ng/ml-pitoisuuksina. Ainoa plasmassa havaittu radioaktiivisesti merkitty metaboliitti oli A771726. Tämä metaboliitti vastaa pääasiallisesti leflunomidin kaikesta aktiivisuudesta *in vivo*.

Imeytyminen

Eritymistä koskevat tiedot ^{14}C -tutkimuksista viittaavat siihen, että ainakin noin 82–95 % annoksesta imeytyy. Aika A771726:n huippupitoisuuksien saavuttamiseen plasmassa vaihtelee huomattavasti, kun huippupitoisuudet voidaan saavuttaa 1–24 tunnin kuluttua kerta-annoksesta. Leflunomidi voidaan antaa ruokailun yhteydessä, koska imeytyminen oli samankaltaista ruokailun jälkeen ja paastotilassa. Koska A771726:n puoliintumisaika on hyvin pitkä (noin 2 viikkoa), kliinisissä tutkimuksissa käytettiin latausannosta 100 mg/vrk kolmen vuorokauden ajan nopeuttamaan A771726:n vakaan tilan pitoisuuksien saavuttamista. On arvioitu, että ilman latausannosta vakaan tilan pitoisuuksien saavuttaminen plasmassa vaatisi lääkkeen käyttöä lähes kahden kuukauden ajan. Moniannostutkimuksissa nivelreumapotilaiden farmakokineettiset parametrit olivat lineaarisia annosalueella 5–25 mg. Näissä tutkimuksissa kliininen teho liittyi läheisesti plasman A771726-pitoisuuteen ja leflunomidin vuorokausiannokseen. Annostasolla 20 mg/vrk A771726:n

keskimääräinen pitoisuus plasmassa on noin 35 µg/ml. Pitoisuus plasmassa suurenee vakaassa tilassa noin 33–35-kertaiseksi kerta-annokseen verrattuna.

Jakauntuminen

A771726 sitoutuu ihmisen plasmassa voimakkaasti proteiineihin (albumiiniin). A771726:n sitoutumaton fraktio on noin 0,62 %. A771726 sitoutuu lineaarisesti terapeuttisella pitoisuusalueella. Nivelreumapotilailla ja kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla A771726:n sitoutuminen plasmassa näytti olevan hieman vähäisempää ja vaihtelevampaa. A771726:n voimakas sitoutuminen proteiineihin saattaa johtaa muiden voimakkaasti sitoutuvien lääkeaineiden syrjäyttämiseen. Plasman proteiineihin sitoutumista *in vitro* varfariinin kanssa selvittäneissä yhteisvaikutustutkimuksissa kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla ei kuitenkaan voitu osoittaa yhteisvaikutuksia. Vastaavat tutkimukset osoittivat, että ibuprofeeni ja diklofenaakki eivät syrjäyttäneet A771726:ta, kun taas tolbutamidi suurensi A771726:n sitoutumattoman fraktion 2–3-kertaiseksi. A771726 syrjäytti ibuprofeenin, diklofenaakin ja tolbutamidin, mutta niiden sitoutumattoman fraktion osuus suureni vain 10–50 %, Näiden vaikutusten kliinistä merkitystä ei ole osoitettu. A771726:lla on yhtenevästi voimakkaan proteiineihin sitoutumisen kanssa pieni näennäinen jakaantumistilavuus (noin 11 litraa). Kertymistä erityisesti erytrosyytteihin ei ole havaittu.

Biotransformaatio

Leflunomidi metaboloituu yhdeksi päämetaboliitiksi (A771726) sekä useiksi vähäisemmiksi metaboliiteiksi, TFMA (4-trifluorometyylianiiliini) mukaan lukien. Metabolinen biotransformaatio leflunomidista A771726:ksi ja A771726:n tämän jälkeen tapahtuva metabolia eivät tapahdu vain yhden entsyymin kontrolloimana, ja sen on osoitettu tapahtuvan mikrosomaalisissa ja sytosolisissa solufraktioissa. Yhteisvaikutustutkimukset simetidiinillä (epäspesifinen sytokromi P450:n estäjä) ja rifampisiinilla (epäspesifinen sytokromi P450:n indusoija) viittaavat siihen, että CYP-entsyymit osallistuvat leflunomidin metaboliaan *in vivo* vain vähäisessä määrin.

Eliminaatio

A771726:n eliminaatio on hidasta ja sille tyypillinen näennäinen puhdistuma on noin 31 ml/h. Eliminaation puoliintumisaika potilailla on noin 2 viikkoa. Radioaktiivisesti merkityn leflunomidiannoksen antamisen jälkeen radioaktiivisuus erittyi samassa suhteessa ulosteeseen, ilmeisesti eliminoitumalla sapen kautta, ja virtsaan. A771726:ta oli havaittavissa virtsassa ja ulosteessa vielä 36 vuorokautta kerta-annoksen jälkeen. Virtsassa esiintyvät leflunomidin pääasialliset metaboliitit olivat glukuronideja (pääosin 0–24 tunnin aikana otetuissa näytteissä) ja A771726:n oksaniilihapon johdoksia. Ulosteeassa pääasiallinen komponentti oli A771726.

Ihmisellä suun kautta otettu jauhetusta aktiivihielestä valmistettu suspensio tai kolestyramiini johtavat A771726:n eliminaation merkittävään nopeutumiseen ja huomattavaan lisääntymiseen ja pitoisuuksien pienenemiseen plasmassa (ks. kohta 4.9). Tämän oletetaan tapahtuvan enterohepaattisen kierron keskeytymisen ja/tai suoliston puhdistumamekanismin välityksellä.

Munuaisten vajaatoiminta

Leflunomidia annettiin suun kautta kerta-annoksena 100 mg kolmelle hemodialyysihoitoa ja kolmelle jatkuvaa peritoneaalidialyysihoitoa (CAPD) saavalle potilaalle. A771726:n farmakokinetiikka CAPD-potilailla oli samankaltaista kuin terveillä vapaaehtoisilla. Hemodialyysipotilailla todettu A771726:n nopeampi eliminaatio ei johtunut lääkkeen erottumisesta dialyysiliuokseen.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilaista ei ole käytettävissä tietoja. Aktiivinen metaboliitti A771726 sitoutuu voimakkaasti proteiineihin ja poistuu maksametabolian ja sapen erityksen mukana. Maksan vajaatoiminta saattaa vaikuttaa näihin prosesseihin.

Pediatriset potilaat

A771726:n farmakokinetiikkaa on tutkittu leflunomidin suun kautta tapahtuvan annon jälkeen 73 pediatriisella potilaalla, jotka sairastivat usean nivelen lastenreumaa (JRA). Lapset olivat iältään 3–17-vuotiaita. Näiden tutkimusten populaatiofarmakokineettisten analyysien tulokset osoittivat, että enintään 40 kg painavien lapsipotilaiden altistus on pienempi (C_{ss} :llä mitattuna) verrattuna aikuisiin nivelreumapotilaisiin (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät potilaat

Tiedot farmakokinetiikasta iäkkäillä (> 65-vuotiailla) ovat vähäisiä, mutta yhteneväisiä nuoremmilla aikuisilla saatujen tulosten kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia toksisuutta on tutkittu antamalla leflunomidia suun kautta ja intraperitoneaalisesti hiirille ja rotille. Annettaessa leflunomidia toistuvasti suun kautta hiirille enintään 3 kuukauden, rotille ja koirille enintään 6 kuukauden ja apinoille enintään 1 kuukauden ajan osoitettiin, että toksisuuden pääasialliset kohde-elimet olivat luuydin, veri, ruoansulatuskanava, iho, perna, kateenkorva sekä imusolmukkeet. Pääasialliset vaikutukset olivat anemia, leukopenia, verihiutaleiden vähentynyt määrä ja panmyelopatia, jotka heijastavat yhdisteen pääasiallista vaikutusmekanismia (DNA-synteesin estoa). Rotilla ja koirilla todettiin Heinzin kappaleita ja/tai Howell-Jollyn kappaleita. Muiden sydämeen, maksaan, sarveiskalvoon ja hengitysteihin kohdistuvien vaikutusten voidaan katsoa olevan immunosuppressiosta johtuvia infektioita. Eläimillä todettiin toksisuutta ihmisen terapeuttisia annoksia vastaavilla annoksilla.

Leflunomidi ei ollut mutageeninen. Vähäisempi metaboliitti TFMA (4-trifluorometyylianiiliini) aiheutti kuitenkin klastogeenisuutta ja pistemutaatioita *in vitro*, mutta tällaisten vaikutusten mahdollisuudesta *in vivo* ei ole saatavissa riittävää tietoa.

Leflunomidi ei osoittautunut karsinogeeniseksi karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla. Karsinogeenisuustutkimuksessa hiirillä malignin lymfooman ilmaantuvuus suureni uroksilla suurimmilla annoksilla. Tämän katsottiin johtuvan leflunomidin immunosuppressiivisesta vaikutuksesta. Naarashiirillä todettiin amosriippuvaista bronkiolialveolaaristen adenoomien ja keuhkokarsinoomien ilmaantuvuuden lisääntymistä. Hiirillä todettujen löydösten merkityksestä leflunomidin kliinisen käytön kannalta ei ole varmuutta.

Leflunomidi ei ollut eläinmalleissa antigeeninen.

Leflunomidi oli alkiotoksinen ja teratogeeninen rotilla ja kaniineilla ihmisen terapeuttisen annosalueen annoksilla, ja toistuvan annon toksisuustutkimuksissa sen havaittiin vaikuttavan haitallisesti urosten lisääntymiselimiin. Hedelmällisyys ei heikentynyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletoidin:

Laktoosimonohydraatti

Povidoni

Krosopovidoni, tyyppi A

Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)

Talkki

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Laktoosi, vedetön

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällys:

Titaanidioksidi (E 171)
Hyppromelloosi (E 464)
Makrogoli 400
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Polysorbaatti (E 433)
Kinoliinikeltainen alumiinilakka (E 110)
Indigokarmiinalumiinilakka (E 132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

HDPE-purkki: 2 vuotta.
Läpipainopakkaus: 18 kuukautta.

6.4 Säilytys

HDPE-purkki: Säilytä alle 30 °C.
Läpipainopakkaus: Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-tablettipurkki, jossa polypropeenikerrekorkki. Pakkauskoot: 30 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

OPA/Alu/PVC-alumiiniläpipainopakkaus. Pakkauskoot: 28, 30 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/11/675/006-010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 10. maaliskuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖNLIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Unkari

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Iso-Britannia

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Ranska

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa 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: valmisteyhteenvedon 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 ihmislääkevalmisteiden 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 riskin minimointitoimiin

- 60 päivän kuluessa merkittävän (lääketurvatoimintaan tai riskin minimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

PSUR:t

Leflunomide Tevan PSUR:ien toimitusajankohta noudattaa viitevalmisteen, Aravan, PSUR-aikataulua, ellei toisin ilmoiteta.

- **LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikille lääkäreille, jotka tulevat määräämään/käyttämään Arava-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 elimistöä poistamismenetelmästä
- Todettu riski synergistisestä maksa- tai hematotoksisuudesta yhdistettynä toiseen DMARD-valmisteseen (esim. metotreksaatti)
- On olemassa teratogeeninen riski ja siten raskautta on vältettävä, kunnes leflunomidin pitoisuus plasmassa on sopivalla tasolla. Lääkäreille ja potilaille tulee kertoa, että saatavilla on asiantuntijapalvelu leflunomidin plasmapitoisuuden määrittämisestä
- Infektioiden riski, mukaan lukien opportunistinen infektio, ja vasta-aiheena käyttö potilaille, joilla on immuunijärjestelmän puutostila
- Potilaille tulee kertoa tärkeimmät leflunomidihoidon liittyvät riskit ja olennaiset varotoimet lääkettä käytettäessä.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS/LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leflunomide Teva 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
leflunomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg leflunomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia (ks. lisätietoja pakkausselosteesta)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen.

28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Niele tabletit kokonaisina.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/675/003 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/675/004 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/675/005 100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Leflunomide Teva 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leflunomide Teva 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
leflunomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva Pharma B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS/PURKKI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leflunomide Teva 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
leflunomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg leflunomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia (ks. lisätietoja pakkausselosteesta)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen.

30 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Niele tabletit kokonaisina.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/675/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/675/002 100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Leflunomide Teva 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leflunomide Teva 10 mg tabletti
leflunomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 10 mg leflunomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia (ks. lisätietoja pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen.

30 tablettia
100 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva Pharma B.V.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/675/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/675/002 100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS/LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leflunomide Teva 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen
leflunomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg leflunomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia (ks. lisätietoja pakkausselosteesta)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen.

28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Niele tabletit kokonaisina.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/675/008 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/675/009 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/675/010 100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Leflunomide Teva 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leflunomide Teva 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen
leflunomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva Pharma B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS/PURKKI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leflunomide Teva 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen
leflunomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg leflunomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia (ks. lisätietoja pakkausselosteesta)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen.

30 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Niele tabletit kokonaisina.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/675/006 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/675/007 100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Leflunomide Teva 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leflunomide Teva 20 mg tabletti
leflunomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 20 mg leflunomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia (ks. lisätietoja pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen.

30 tablettia
100 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva Pharma B.V.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/675/006 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/675/007 100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Leflunomide Teva 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen leflunomidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, 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.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Leflunomide Teva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Leflunomide Tevaa
3. Miten Leflunomide Teva -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Leflunomide Tevan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. MITÄ LEFLUNOMIDE TEVA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Leflunomide Teva kuuluu reumalääkkeiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Se sisältää vaikuttavana aineena leflunomidia.

Leflunomide Tevaa käytetään aikuispotilaiden aktiivisen nivelreuman hoitoon.

Nivelreuma on niveltulehduksen toimintakykyä heikentävä muoto. Nivelreuman oireita ovat niveltulehdus, turvotus, liikkumisvaikeudet ja kipu. Muita koko elimistöön vaikuttavia oireita ovat ruokahaluttomuus, kuume, voimattomuus ja anemia (veren punasolujen vähyys).

2. MITÄ SINUN ON TIEDETTÄVÄ, ENNEN KUIN OTAT LEFLUNOMIDE TEVAA

Älä ota Leflunomide Tevaa

- jos olet **allerginen** leflunomidille (etenkin jos sinulle on ilmaantunut vakava ihoreaktio, johon liittyy usein kuumetta, nivelkipua, punaisia laikkuja tai rakkuloita iholla, esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä) tai tämän lääkkeen jostain muusta aineesta (lueteltu kohdassa 6)-jos sinulla on **maksan toimintahäiriöitä**
- jos sinulla on vaikea sairaus, joka vaikuttaa elimistösi **immuunipuolustusjärjestelmään**, esim. AIDS
- jos sinulla on **luuytimen toimintahäiriöitä** tai veresi puna- tai valkosolumäärä on pieni tai verihiutalemäärä on vähentynyt jonkin muun syyn kuin nivelreuman tai nivelpsoriaasin seurauksena
- jos sinulla on **vakava infektio**
- jos sinulla on **keskivaikea tai vaikea munuaisten toimintahäiriö**
- jos **veresi proteiinipitoisuus on hyvin pieni** (hypoproteinemia)
- jos olet tai saatat olla **raskaana, imetät** tai olet vielä hedelmällisessä iässä etkä käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää.

Varoitukset ja varotoimet

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

- jos sinulla on ennestään **veren puna- tai valkosolujen vähyttä** (anemia tai leukopenia), **verihituleiden vähyttä**, joka voi lisätä verenvuodon ja mustelmien muodostumisen vaaraa (trombosytopenia), **luuytimesi ei toimi kunnolla** tai jos sinulla on luuytimen toiminnan heikkenemisen vaara, lääkäri saattaa kehottaa sinua käyttämään tiettyä lääkitystä nopeuttamaan Leflunomide Tevan poistumista elimistöstä
- jos **ikenesi turpoavat ja muuttuvat sienimäisiksi**, sinulle kehittyy **haavaumia** ja **hampaiden kiinnitys löystyy** (tulehduksellinen suutulehdus, jota kutsutaan haavaiseksi suutulehdukseksi), ota yhteyttä lääkäriin, joka saattaa kehottaa sinua lopettamaan Leflunomide Teva -hoidon
- jos **vaihdat lääkityksesi toiseen** nivelreumalääkkeeseen tai jos olet äskettäin käyttänyt lääkkeitä, joilla saattaa olla haitallisia vaikutuksia maksaan tai vereen, lääkäri saattaa kehottaa sinua käyttämään tiettyä lääkitystä nopeuttamaan Leflunomide Tevan poistumista elimistöstä tai lääkäri saattaa seurata tilaasi tarkoin Leflunomide Teva -hoidon alussa
- jos sinulla on joskus ollut **tuberkuloosi** (keuhkosairaus) tai **interstitiaalinen keuhkosairaus**
- jos olet **mies** ja haluat siittää lapsen. Koska ei voida sulkea pois Leflunomide Tevan erittymistä siemennesteeseen, on Leflunomide Teva -hoidon aikana käytettävä luotettavaa ehkäisyä. Kun haluat siittää lapsen, käänny lääkärin puoleen. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Leflunomide Teva -hoidon ja käyttämään tiettyä lääkitystä nopeuttamaan Leflunomide Tevan poistamiseen elimistöstä nopeasti ja riittävästi, jotta syntymävikojen vaaraa voidaan vähentää. Tämän jälkeen sinulta otetaan verikokeita, joilla varmistetaan, että Leflunomide Teva on poistunut riittävästi elimistöstäsi, minkä jälkeen sinun on odotettava vielä vähintään kolme kuukautta ennen hedelmöitystä.

Leflunomide Teva saattaa toisinaan aiheuttaa sinulle vereen, maksaan tai keuhkoihin tai käsien ja jalkojen hermoihin kohdistuvia vaivoja. Valmiste saattaa aiheuttaa myös tiettyjä vakavia allergisia reaktioita tai lisätä vaikeiden infektioiden todennäköisyyttä. Ks. lisätietoja näistä kohdasta 4 (Mahdolliset haittavaikutukset).

Lääkäri ottaa **verikokeita** säännöllisesti ennen Leflunomide Teva -hoitoa ja sen aikana seurataksaan verisolujen määrää ja maksan toimintaa. Koska Leflunomide Teva saattaa kohottaa verenpainetta, lääkäri tarkistaa myös verenpaineen säännöllisesti.

Lapset ja nuoret

Leflunomide Tevaa ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Leflunomide Teva Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- **muita nivelreuman hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä**, esim. metotreksaattia ja atsatiopriinia (immunosuppressiivisia lääkkeitä), klorokiinia ja hydroksiklorokiinia (malarialääkkeitä), kulta (suun kautta tai pistoksina) ja D-penisillamiinia. Näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä Leflunomide Tevan kanssa ei suositella, koska haittavaikutukset saattavat lisääntyä.
 - **kolestyramiinia** (käytetään veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseen ja keltaisuuteen liittyvän kutinan hoitoon) tai lääkehiiltä, koska nämä lääkkeet saattavat vähentää elimistöön imeytyvän Leflunomide Tevan määrää.
- muita lääkkeitä, joita CYP2C9-niminen entsyymi hajottaa elimistössä esim. **fenytoini** (epilepsialääke), **varfariini** ja **fenprokumoni** (verenohentajia) ja **tolbutamidi** (tyypin 2 diabeteksen hoitoon). Kysy lääkäriltä, hajottaako CYP2C9 käyttämäsi lääkkeen elimistössäsi.

Jos käytät jo ennestään **tulehduskipulääkkeitä** (NSAIDeja) ja/tai **kortikosteroideja**, voit jatkaa niiden käyttöä Leflunomide Teva -hoidon aloittamisen jälkeen.

Rokotukset

Kysy lääkäriltä neuvoa, jos sinun on otettava jokin rokotus. Joitakin rokotuksia ei saa antaa Leflunomide Teva -hoidon aikana eikä tiettyinä ajanjaksona hoidon lopettamisen jälkeen.

Leflunomide Tevan käyttö ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Alkoholin käyttö Leflunomide Teva -hoidon aikana saattaa lisätä maksavaurion vaaraa. Alkoholin käyttöä hoidon aikana **ei** siksi **suositella**.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Leflunomide Tevaa, **jos olet tai epäilet olevasi raskaana**. Jos olet raskaana tai tulet raskaaksi Leflunomide Teva -hoidon aikana, riski saada lapsi, jolla on vakavia synnynnäisiä epämuodostumia, on lisääntynyt.

Jos olet vielä hedelmällisessä iässä, **et saa käyttää** Leflunomide Tevaa **ilman luotettavaa raskauden ehkäisyä, jota on jatkettava vähintään kahden vuoden ajan hoidon jälkeen**. Tämä kahden vuoden jakso voidaan lyhentää muutamaan viikkoon, jos käytät lääkärin määräämää hoitoa, joka nopeuttaa Leflunomide Tevan poistumista elimistöstä.

Jos epäilet, että **olet saattanut tulla raskaaksi** Leflunomide Teva -hoidon aikana, ota **heti** yhteyttä lääkäriin, jotta sinulle tehdään raskaustesti. Jos olet raskaana, lääkäri kertoo sinulle raskauteen liittyvistä vaaroista. Lääkäri saattaa suositella sinulle hoitoa, jotta Leflunomide Teva -valmiste poistuu nopeasti ja riittävästi elimistöstäsi. Tämä saattaa vähentää vauvalle aiheutuvaa vaaraa.

Jos suunnittelet raskautta Leflunomide Teva -hoidon **lopettamisen jälkeen**, sinun on varmistettava, että Leflunomide Teva on poistunut elimistöstäsi ennen kuin yrität tulla raskaaksi. Tämä on varmistettava verikokeen avulla. Jos Leflunomide Teva on poistunut riittävän hyvin elimistöstä, sinun on odotettava vielä vähintään 6 viikkoa ennen kuin raskaus voi alkaa.

Lisätietoja laboratorikokeista saat ottamalla yhteyttä lääkäriin.

Leflunomide Teva erittyy rintamaitoon. Siksi **et saa imettää** hoidon aikana.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Leflunomide Teva saattaa aiheuttaa huimausta. Tämä saattaa vaikuttaa keskittymis- tai reaktiokykyyn.

Jos sinulla esiintyy tällaista, älä aja autoa äläkä käytä koneita.

Leflunomide Teva sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. MITEN LEFLUNOMIDE TEVA -VALMISTETTA OTETAAN

Ota tätä lääketta juuri sitenkuin lääkäri on määrännyt tai . apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Leflunomide Teva -hoidon aloittavalla ja tilaasi seuraavalla lääkrillä on oltava kokemusta nivelreuman hoidosta.

Tavanomainen aloitusannos on 100 mg kerran päivässä kolmen päivän ajan. Tämän jälkeen annos on 10 mg tai 20 mg nivelreuman vaikeusasteen mukaan.

Leflunomide Teva -tabletit **niellään kokonaisina** runsaan **vesimäärän** kanssa. Leflunomide Teva voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Voit havaita tilassasi paranemista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Osalla potilaista tila paranee edelleen 4–6 kuukauden hoidon jälkeen.

Leflunomide Tevaa käytetään yleensä pitkäaikaishoitona.

Jos otat enemmän Leflunomide Tevaa kuin sinun pitäisi

Jos sinä tai joku toinen on niellyt kerralla suuren määrän tabletteja tai jos epäilet lapsen nielleen tabletteja, ota heti yhteyttä lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikkaan tai lääkäriin. Ota tämä pakkausseloste, mahdollisesti jäljelle jääneet tabletit ja tablettipakkaus mukaasi sairaalaan tai lääkärin vastaanotolle, jotta he näkevät, mitä tabletteja on otettu.

Jos unohtat ottaa Leflunomide Tevaa

Jos olet unohtanut ottaa annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi annoksen.

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

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

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

Kerro heti lääkärille ja lopeta Leflunomide Tevan ottaminen

- jos sinulla esiintyy **heikotusta**, outoa, epätodellista oloa tai huimausta tai sinulla on **hengitysvaikeuksia**, koska nämä voivat viitata vakavaan allergiseen reaktioon
- jos sinulle ilmaantuu **ihottumaa** tai **haavaumia suuhun**, koska nämä voivat viitata vaikeaan, toisinaan hengenvaaralliseen reaktioon (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme).

Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu

- **kalpeutta, väsymystä** tai **mustelmia**, koska nämä saattavat viitata veren sisältämien erilaisten verisolujen tasapainohäiriöön liittyviin veren poikkeavuuksiin
- **väsymystä, vatsakipua** tai **keltaisuutta** (ihon tai silmien värin muuttumista kellertäväksi), koska nämä saattavat viitata vakavaan sairauteen, kuten maksan vajaatoimintaan, joka voi johtaa kuolemaan
- infektion oireita, kuten **kuumetta, kurkkukipua** tai **yskää**. Tämä lääke voi lisätä mahdollisesti hengenvaarallisen vaikean infektion todennäköisyyttä
- **yskää** tai **hengitysvaikeuksia**, koska nämä saattavat viitata keuhkotulehdukseen (interstitiaalinen keuhkosairaus).
- epätavallista pistelyä, heikkoutta tai kipua käsissä tai jaloissa, sillä nämä voivat olla merkkejä hermoihin kohdistuvista ongelmista (perifeerinen neuropatia).

Yleiset haittavaikutukset (esiintyy alle 1 potilaalla 10:stä):

- lievä verenpaineen nousu
- veren valkosolumäärän väheneminen, jolloin infektiot ovat todennäköisempiä (leukopenia)
- tunteet ihossa, esim. kirvely, pistely, kutina tai kihelmöinti (parestesiat)
- päänsärky
- huimaus
- ripuli
- pahoinvointi
- oksentelu
- suun haavaumat tai tulehdus
- vatskipu
- lisääntynyt hiustenlähtö
- ekseema
- ihottuma
- kutina
- kuiva iho
- useimmiten kädessä tai ranteessa esiintyvä kipu, turvotus ja arkuus

- veren tietyn entsyymien (kreatiinifosfokinaasin) pitoisuuden suureneminen
- ruokahaluttomuus
- laihtuminen (yleensä vähäistä)
- voimattomuus (heikotus)
- lievät allergiset reaktiot
- joidenkin maksakokeiden suurentuneet tulokset.
- käsien tai jalkojen hermoihin kohdistuvia vaivoja (perifeerinen neuropatia).

Melko harvinaiset häiritsevät vaikutukset (esiintyy alle 1 potilaalla 1 000:sta):

- veren punasolumäärän väheneminen, joka saattaa aiheuttaa kalpeutta ja heikkoutta tai hengästyneisyyttä (anemia)
- verihiutalemäärän vähäinen väheneminen, mikä lisää verenvuotojen ja mustelmien vaaraa
- makuaistin häiriöt
- nokkosihottuma (urtikaria)
- jännerepeämä
- veren pieni kaliumpitoisuus, mistä aiheutuu lihasten heikkoutta ja nykimistä tai sydämen rytmihäiriötä
- veren rasvapitoisuuden suureneminen (kolesteroli ja triglyseridit)
- veren fosfaattipitoisuuden pieneneminen
- ahdistuneisuus.

Harvinaiset häiritsevät vaikutukset (esiintyy alle 1 potilaalla 1000:sta):

- vaikea verenpaineen nousu
- vaikea-asteinen verisolumäärän väheneminen, mikä aiheuttaa heikkoutta, mustelmien muodostumista ja infektioiden todennäköisyyden lisääntymistä
- veren valkosolumäärän vaikea-asteinen väheneminen, jolloin infektiot ovat todennäköisempiä (leukopenia)
- verisairaus
- keuhkotulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus), joka voi johtaa kuolemaan
- laktatidehydrogenaasipitoisuuden (veren entsyymi) suureneminen
- vaikeat infektiot (sepsis mukaan lukien), jotka voivat johtaa kuolemaan
- hepatiitti (maksatulehdus)
- maksan tai veren häiriöistä johtuva ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus (ikterus).

Hyvin harvinaiset häiritsevät vaikutukset (esiintyy alle 1 potilaalla 10 000:sta):

- infektio, jonka tyypillisiä oireita ovat korkea kuume, kurkkukipu, ihovauriot ja veren valkosolujen huomattava väheneminen (agranulosytoosi)
- hermoston häiriö, joka voi aiheuttaa heikkoutta, kihelmöintiä tai puutumista
- haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
- vaikea, toisinaan hengenvaarallinen reaktio (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekroosi, erythema multiforme)
- vaikeat allergiset reaktiot
- pienten verisuonten tulehdus (vaskuliitti, ihon nekrotisoiva vaskuliitti mukaan lukien)
- vaikea maksavaurio (eli maksan vajaatoiminta, maksan nekroosi), joka saattaa johtaa kuolemaan.

Häiritsevät vaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- munuaisten vajaatoiminta
- veren virtsahappopitoisuuden poikkeava pieneneminen
- korjaantuva miehen hedelmättömyys.
- iholupus (ilmenee ihottumana/punoituksena ihoalueilla, jotka altistuvat valolle)
- psoriaasi (uusi tai paheneva)

Jos havaitset sellaisia häiritsevät vaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi häiritsevät vaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. LEFLUNOMIDE TEVAN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa tai foliossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tabletit purkissa: Säilytä alle 30 °C.

Tabletit läpipainopakkauksessa: Säilytä alle 25 °C.

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 Teva sisältää

- Vaikuttava aine on leflunomidi.
 - Yksi Leflunomide Teva 10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg leflunomidia
- Muut aineet ovat:
 - Tablettiydin: laktoosimonohydraatti, povidoni, krosopovidoni tyyppi A, esigelatinoitu (maissi)tärkkelys, talkki, vedetön kolloidinen piidioksidi, vedetön laktoosi ja magnesiumstearaatti.
 - Tabletin päällyste: titaanidioksidi, polydekstroosi, hypromelloosi, trietyylisitraatti ja makrogoli 8000.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Leflunomide Teva 10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, pyöreitä kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu 10 ja vastakkaiselle puolelle L.

Leflunomide Tevaa on saatavana 30 ja 100 kalvopäällysteisen tabletin purkkeina.

Leflunomide Tevaa on saatavana 28, 30 ja 100 kalvopäällysteisen tabletin läpipainopakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10

3542 DR Utrecht

Alankomaat

Valmistajat:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

Debrecen H-4042

Unkari

TEVA UK Ltd

Brampton Road

Hampden Park

Eastbourne, East Sussex

BN22 9AG, Iso-Britannia

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem
Alankomaat

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419070

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +(39) 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvija

Tel: +371 67 784 980

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +(44) [1977 628500](tel:1977628500)

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle
Leflunomide Teva 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen
leflunomidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, 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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Leflunomide Teva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Leflunomide Tevaa
3. Miten Leflunomide Tevaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Leflunomide Tevan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. MITÄ LEFLUNOMIDE TEVA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Leflunomide Teva kuuluu reumalääkkeiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Se sisältää vaikuttavana aineena leflunomidia.

Leflunomide Tevaa käytetään aikuispotilaiden aktiivisen nivelreuman hoitoon.

Nivelreuma on niveltulehduksen toimintakykyä heikentävä muoto. Nivelreuman oireita ovat niveltulehdus, turvotus, liikkumisvaikeudet ja kipu. Muita koko elimistöön vaikuttavia oireita ovat ruokahaluttomuus, kuume, voimattomuus ja anemia (veren punasolujen vähyys).

2. MITÄ SINUN ON TIEDETTÄVÄ ENNEN KUIN OTAT LEFLUNOMIDE TEVA

Älä ota Leflunomide Tevaa

- jos olet **allerginen** leflunomidille (etenkin jos sinulle on ilmaantunut vakava ihoreaktio, johon liittyy usein kuumetta, nivelkipua, punaisia laikkuja tai rakkuloita iholla, esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä) tai tämän lääkkeen jostain muusta aineesta (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on **maksan toimintahäiriöitä**
- jos sinulla on vaikea sairaus, joka vaikuttaa elimistösi **immuunipuolustusjärjestelmään**, esim. AIDS
- jos sinulla on **luuytimen toimintahäiriöitä** tai veresi puna- tai valkosolumäärä on pieni tai verihiutalemäärä on vähentynyt jonkin muun syyn kuin nivelreuman tai nivelpsoriaasin seurauksena
- jos sinulla on **vakava infektio**
- jos sinulla on **keskivaikea tai vaikea munuaisten toimintahäiriö**
- jos **veresi proteiinipitoisuus on hyvin pieni** (hypoproteinemiamia)
- jos olet tai saatat olla **raskaana, imetät** tai olet vielä hedelmällisessä iässä etkä käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää.

Varoitukset ja varotoimet

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

- jos sinulla on ennestään **veren puna- tai valkosolujen vähyttä** (anemia tai leukopenia), **verihituleiden vähyttä**, joka voi lisätä verenvuodon ja mustelmien muodostumisen vaaraa (trombosytopenia), **luuytimen ei toimi kunnolla** tai jos sinulla on luuytimen toiminnan heikkenemisen vaara, lääkäri saattaa kehottaa sinua käyttämään tiettyä lääkitystä nopeuttamaan Leflunomide Tevan poistumista elimistöstä
- jos **ikenesi turpoavat ja muuttuvat sienimäisiksi**, sinulle kehittyy **haavaumia** ja **hampaiden kiinnitys löystyy** (tulehduksellinen suutulehdus, jota kutsutaan haavaiseksi suutulehdukseksi), ota yhteyttä lääkäriin, joka saattaa kehottaa sinua lopettamaan Leflunomide Teva -hoidon
- jos **vaihdat lääkityksesi toiseen** nivelreumalääkkeeseen tai jos olet äskettäin käyttänyt lääkkeitä, joilla saattaa olla haitallisia vaikutuksia maksaan tai vereen, lääkäri saattaa kehottaa sinua käyttämään tiettyä lääkitystä nopeuttamaan Leflunomide Tevan poistumista elimistöstä tai lääkäri saattaa seurata tilaasi tarkoin Leflunomide Teva -hoidon alussa
- jos sinulla on joskus ollut **tuberkuloosi** (keuhkosairaus) tai **interstitiaalinen keuhkosairaus**
- jos olet **mies** ja haluat siittää lapsen. Koska ei voida sulkea pois Leflunomide Tevan erittymistä siemennesteeseen, on Leflunomide Teva -hoidon aikana käytettävä luotettavaa ehkäisyä. Kun haluat siittää lapsen, käänny lääkärin puoleen. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Leflunomide Teva -hoidon ja käyttämään tiettyä lääkitystä Leflunomide Tevan poistamiseen elimistöstä nopeasti ja riittävästi, jotta syntymävikojen vaaraa voidaan vähentää. Tämän jälkeen sinulta otetaan verikokeita, joilla varmistetaan, että Leflunomide Teva on poistunut riittävästi elimistöstäsi, minkä jälkeen sinun on odotettava vielä vähintään kolme kuukautta ennen hedelmöitystä.

Leflunomide Teva saattaa toisinaan aiheuttaa vereen, maksaan tai keuhkoihin tai käsien tai jalkojen hermoihin kohdistuvia vaivoja. Valmiste saattaa aiheuttaa myös tiettyjä vakavia allergisia reaktioita tai lisätä vaikeiden infektioiden todennäköisyyttä. Ks. lisätietoja näistä kohdasta 4 (Mahdolliset haittavaikutukset).

Lääkäri ottaa **verikokeita** säännöllisesti ennen Leflunomide Teva -hoitoa ja sen aikana seurataksaan verisolujen määrää ja maksan toimintaa. Koska Leflunomide Teva saattaa kohottaa verenpainetta, lääkäri tarkistaa myös verenpaineen säännöllisesti.

Lapset ja nuoret

Leflunomide Tevaa ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Leflunomide Teva

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä. Kerro lääkärille etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- **muuta nivelreuman hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä**, esim. metotreksaattia ja atsatiopriinia (immunosuppressiivisia lääkkeitä), klorokiinia ja hydroksiklorokiinia (malarialääkkeitä), kultaa (suun kautta tai pistoksina) ja D-penisillamiinia. Näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä Leflunomide Tevan kanssa ei suositella, koska haittavaikutukset saattavat lisääntyä.
- **kolestyramiinia** (käytetään veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseen ja keltaisuuteen liittyvän kutinan hoitoon) tai lääkehiiltä, koska nämä lääkkeet saattavat vähentää elimistöön imeytyvän Leflunomide Tevan määrää.
- muita lääkkeitä, joita CYP2C9-niminen entsyymi hajottaa elimistössä esim. **fenytoiini** (epilepsialääke), **varfariini** ja **fenprokumoni** (verenohentajia) ja **tolbutamidi** (tyypin 2 diabeteksen hoitoon). Kysy lääkäriltä, hajottaako CYP2C9 käyttämäsi lääkkeen elimistössäsi.

Jos käytät jo ennestään **tulehduskipulääkkeitä** (NSAIDEja) ja/tai **kortikosteroideja**, voit jatkaa niiden käyttöä Leflunomide Teva -hoidon aloittamisen jälkeen.

Rokotukset

Kysy lääkäriltä neuvoa, jos sinun on otettava jokin rokotus. Joitakin rokotuksia ei saa antaa Leflunomide Teva -hoidon aikana eikä tiettyä ajanjaksona hoidon lopettamisen jälkeen.

Leflunomide Tevan käyttö ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Alkoholin käyttö Leflunomide Teva -hoidon aikana saattaa lisätä maksavaurion vaaraa. Alkoholin käyttöä hoidon aikana **ei** siksi **suositella**.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Leflunomide Tevaa, **jos olet tai epäilet olevasi raskaana**. Jos olet raskaana tai tulet raskaaksi Leflunomide Teva -hoidon aikana, riski saada lapsi, jolla on vakavia synnynnäisiä epämuodostumia, on lisääntynyt.

Jos olet vielä hedelmällisessä iässä, **et saa käyttää** Leflunomide Tevaa **ilman luotettavaa raskauden ehkäisyä, jota on jatkettava vähintään kahden vuoden ajan hoidon jälkeen**. Tämä kahden vuoden jakso voidaan lyhentää muutamaa viikkoon, jos käytät lääkärin määräämää hoitoa, joka nopeuttaa Leflunomide Tevan poistumista elimistöstä.

Jos epäilet, että **olet saattanut tulla raskaaksi** Leflunomide Teva -hoidon aikana, ota **heti** yhteyttä lääkäriin, jotta sinulle tehdään raskaustesti. Jos olet raskaana, lääkäri kertoo sinulle raskauteen liittyvistä vaaroista. Lääkäri saattaa suositella sinulle hoitoa, jotta Leflunomide Teva poistuu nopeasti ja riittävästi elimistöstäsi. Tämä saattaa vähentää vauvalle aiheutuvaa vaaraa.

Jos suunnittelet raskautta Leflunomide Teva -hoidon **lopettamisen jälkeen**, sinun on varmistettava, että Leflunomide Teva on poistunut elimistöstäsi ennen kuin yrität tulla raskaaksi. Tämä on varmistettava verikokeen avulla. Jos Leflunomide Teva on poistunut riittävästi hyvin elimistöstä, sinun on odotettava vielä vähintään 6 viikkoa ennen kuin raskaus voi alkaa.

Lisätietoja laboratoriotesteistä saat ottamalla yhteyttä lääkäriin.

Leflunomide Teva erittyy rintamaitoon. Siksi **et saa imettää** hoidon aikana.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Leflunomide Teva saattaa aiheuttaa huimausta. Tämä saattaa vaikuttaa keskittymis- tai reaktiokykyyn. **Jos sinulla esiintyy tällaista, älä aja autoa äläkä käytä koneita.**

Leflunomide Teva sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. MITEN LEFLUNOMIDE TEVA -VALMISTETTAOTETAAN

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

Leflunomide Teva -hoidon aloittavalla ja tilaasi seuraavalla lääkäriillä on oltava kokemusta nivelreuman hoidosta.

Tavanomainen aloitusannos on 100 mg kerran päivässä kolmen päivän ajan. Tämän jälkeen annos on 10 mg tai 20 mg nivelreuman vaikeusasteen mukaan.

Leflunomide Teva -tabletit **niellään kokonaisina** runsaan **vesimäärän** kanssa. Leflunomide Teva voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Voit havaita tilassasi paranemista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Osalla potilaista tila paranee edelleen 4–6 kuukauden hoidon jälkeen.

Leflunomide Tevaa käytetään yleensä pitkäaikaishoitona.

Jos otat enemmän Leflunomide Tevaa kuin sinun pitäisi

Jos sinä tai joku toinen on niellyt kerralla suuren määrän tabletteja tai jos epäilet lapsen nielleen tabletteja, ota heti yhteyttä lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikkaan tai lääkäriin. Ota tämä pakkausseloste, mahdollisesti jäljelle jääneet tabletit ja tablettipakkaus mukaasi sairaalaan tai lääkärin vastaanotolle, jotta he näkevät, mitä tabletteja on otettu.

Jos unohdat ottaa Leflunomide Tevaa

Jos olet unohtanut ottaa annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi annoksen.

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

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

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

Kerro heti lääkärille ja lopeta Leflunomide Tevan ottaminen

- jos sinulla esiintyy **heikotusta**, outoa, epätodellista oloa tai huimausta tai sinulla on **hengitysvaikeuksia**, koska nämä voivat viitata vakavaan allergiseen reaktioon
- jos sinulle ilmaantuu **ihottumaa** tai **haavaumia suuhun**, koska nämä voivat viitata vaikeaan, toisinaan hengenvaaralliseen reaktioon (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme).

Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu

- **kalpeutta, väsymystä** tai **mustelmia**, koska nämä saattavat viitata veren sisältämien erilaisten verisolujen tasapainohäiriöön liittyviin veren poikkeavuuksiin
- **väsymystä, vatsakipua** tai **keltaisuutta** (ihon tai silmien värin muuttumista kellertäväksi), koska nämä saattavat viitata vakavaan sairauteen, kuten maksan vajaatoimintaan, joka voi johtaa kuolemaan
- infektion oireita, kuten **kuumetta, kurkkukipua** tai **yskää**. Tämä lääke voi lisätä mahdollisesti hengenvaarallisen vaikean infektion todennäköisyyttä
- **yskää** tai **hengitysvaikeuksia**, koska nämä saattavat viitata keuhkotulehdukseen (interstitiaalinen keuhkosairaus).
- epätavallista pistelyä, heikkoutta tai kipua käsissä tai jaloissa, sillä nämä voivat olla merkkejä hermoihin kohdistuvista ongelmista (perifeerinen neuropatia).

Yleiset haittavaikutukset (esiintyy alle 1 potilaalla 10:stä):

- lievä verenpaineen nousu
- veren valkosolumäärän väheneminen, jolloin infektiot ovat todennäköisempiä (leukopenia)
- tuntemukset ihossa, esim. kirvely, pistely, kutina tai kihelmöinti (parestesiat)
- päänsärky
- huimaus
- ripuli
- pahoinvointi
- oksentelu
- suun haavaumat tai tulehdus
- vatsakipu
- lisääntynyt hiustenlähtö
- ekseema
- ihottuma
- kutina
- kuiva iho
- useimmiten kädessä tai ranteessa esiintyvä kipu, turvotus ja arkuus
- veren tietyn entsyymin (kreatiinifosfokinaasin) pitoisuuden suureneminen
- ruokahaluttomuus

- laihtuminen (yleensä vähäistä)
- voimattomuus (heikotus)
- lievät allergiset reaktiot
- joidenkin maksakokeiden suurentuneet tulokset.
- käsien tai jalkojen hermoihin kohdistuvia vaivoja (perifeerinen neuropatia).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy alle 1–10 potilaalla 1 000:sta):

- veren punasolumäärän väheneminen, joka saattaa aiheuttaa kalpeutta ja heikkoutta tai hengästyneisyyttä (anemia)
- verihiutalemäärän vähäinen väheneminen, mikä lisää verenvuotojen ja mustelmien vaaraa
- makuaistin häiriöt
- nokkosihottuma (urtikaria)
- jännerepeämä
- veren pieni kaliumpitoisuus, mistä aiheutuu lihasten heikkoutta ja nykimistä tai sydämen rytmihäiriöitä
- veren rasvapitoisuuden suureneminen (kolesteroli ja triglyseridit)
- veren fosfaattipitoisuuden pieneneminen
- ahdistuneisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (ilmaantuu 1–10 potilaalle 10 000:sta):

- vaikea verenpaineen nousu
- vaikea-asteinen verisolumäärän väheneminen, mikä aiheuttaa heikkoutta, mustelmien muodostumista ja infektioiden todennäköisyyden lisääntymistä
- veren valkosolumäärän vaikea-asteinen väheneminen, jolloin infektiot ovat todennäköisempiä (leukopenia)
- verisairaus
- keuhkotulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus), joka voi johtaa kuolemaan
- laktaattidehydrogenaasipitoisuuden (veren entsyymi) suureneminen
- vaikeat infektiot (sepsis mukaan lukien), jotka voivat johtaa kuolemaan
- hepatiitti (maksatulehdus)
- maksan tai veren häiriöistä johtuva ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus (ikterus).

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy alle 1 potilaalle 10 000:sta):

- infektio, jonka tyypillisiä oireita ovat korkea kuume, kurkkukipu, ihovauriot ja veren valkosolujen huomattava väheneminen (agranulosytoosi)
- hermoston häiriö, joka voi aiheuttaa heikkoutta, kihelmöintiä tai puutumista
- haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
- vaikea, toisinaan hengenvaarallinen reaktio (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekroosi, erythema multiforme)
- vaikeat allergiset reaktiot
- pienten verisuonten tulehdus (vaskuliitti, ihon nekrotisoiva vaskuliitti mukaan lukien)
- vaikea maksavaurio (eli maksan vajaatoiminta, maksan nekroosi), joka saattaa johtaa kuolemaan.

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- munuaisten vajaatoiminta
- veren virtsahappopitoisuuden poikkeava pieneneminen
- korjaantuva miehen hedelmättömyys.
- iholupus (ilmenee ihottumana/punoituksena ihoalueilla, jotka altistuvat valolle)
- psoriaasi (uusi tai paheneva)

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. LEFLUNOMIDE TEVAN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa tai foliossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tabletit purkissa: Säilytä alle 30 °C.

Tabletit läpipainopakkauksessa: Säilytä alle 25 °C.

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 Teva sisältää

- Vaikuttava aine on leflunomidi.
 - Yksi Leflunomide Teva 20 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg leflunomidia
- Muut aineet ovat:
 - Tablettiydin: laktoosimonohydraatti, povidoni, krosopvidoni tyyppi A, esigelatinoitu (maissi)tärkkelys, talkki, vedetön kolloidinen piidioksidi, vedetön laktoosi ja magnesiumstearaatti.
 - Tabletin päällyste: titaanidioksidi, hypromelloosi, makrogoli 400, keltainen rautaoksidi, polysorbaatti, kinoliinikeltainen alumiinilakka ja indigokarmiinialumiinilakka.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Leflunomide Teva 20 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat tumman beigenvärisiä, kolmion muotoisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu 20 ja vastakkaiselle puolelle L.

Leflunomide Tevaa on saatavana 30 ja 100 kalvopäällysteisen tabletin purkkeina.

Leflunomide Tevaa on saatavana 28, 30 ja 100 kalvopäällysteisen tabletin läpipainopakkauksina.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistajat:

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG, Iso-Britannia

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tel: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy Sími: +358 20 180 5900

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa