

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repso 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Repso 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Repso 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg leflunomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

Repso 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg leflunomidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Repso 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

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

Repso 20 mg 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)
- aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon.

Äskettäinen tai samanaikainen hoito maksa- tai hematotoksisilla DMARD-valmisteilla (esim. metotreksaatilla) saattaa johtaa vakavien haittavaikutusten riskin lisääntymiseen. Nämä hyöty/haittanäkökohdat on huomioitava tarkoin leflunomidihoitoa 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 ja nivelpsoriaasin hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.

Alaniiniaminotransferaasi (ALAT) eli seerumin glutamaattipyruvaattitransferaasi (SGPT) ja täydellinen verenkuva, 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).
Suositeltu ylläpitoannos on 10–20 mg kerran päivässä taudin vaikeusasteesta (aktiivisuudesta) riippuen.
- Nivelpsoriaasi: leflunomidihoido aloitetaan latausannoksella 100 mg kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan.
Suositeltu ylläpitoannos on 20 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.1).

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

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen säätämistä ei suositella.

Yli 65-vuotiaiden potilaiden annosta ei tarvitse säätää.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Repo-tabletit ovat suun kautta otettavia tabletteja. Tabletit tulee niellä kokonaisina riittävän nestemäärän kanssa. Ruoka ei vaikuta leflunomidin imeytymiseen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys (erityisesti jos aiemmin on esiintynyt Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä tai erythema multiformea) vaikuttavalle aineelle, pääasialliselle aktiiviselle metaboliitille teriflunomidille 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 tai nivelpsoriaasin 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 hypoproteinemia, 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 maksa-vauriotapauksia, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia. Useimmat tapaukset ilmenivät 6 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Potilaalla sai usein samanaikaisesti hoitoa muilla maksatoksisilla lääkevalmisteilla. Seurantasuosituksien 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, hypoproteinemiaa sairastavien potilaiden plasman A771726:n pitoisuuksien odotetaan suurenevan. Repso on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea hypoproteinemia tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Koliitti

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

Hematologiset reaktiot

Ennen leflunomidihoidon aloittamista yhdessä ALAT-määrityksen kanssa on otettava täydellinen verenkuvaa, johon sisältyy veren valkosolujen erittelylaskenta ja verihiutaleiden kokonaismäärän

määritys. 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, Repso 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 oraalisena kullana, D-penisillamiinin, atsatiopriinin ja muiden immunosuppressiivisten aineiden kuten tuumorinekroositekijä alfan (TNF-a) estäjien kanssa ei ole vielä riittävästi tutkittu satunnaistetuissa tutkimuksissa (poikkeuksena metotreksaatti, ks. kohta 4.5). Erityisesti pitkäaikaisen yhdistelmähoidon riskiä ei tunneta. Koska sellainen hoito saattaa johtaa additiiviseen tai jopa synergistiseen toksisuuteen (esim. maksa- tai hematotoksisuus), käyttö yhdistelmänä toisen DMARDin (esim. metotreksaatin) kanssa ei ole suositeltavaa.

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

Vaihto muihin hoitoihin

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

Äskettäinen hoito maksa- tai hematotoksisten lääkevalmisteilla (esim. metotreksaatti) saattaa myös lisätä haittavaikutuksia. Leflunomidin hoitoa 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 ja lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Jos epäilyn tällaisista vaikeista reaktioista herättäviä iho- tai limakalvoreaktioita havaitaan, Repso 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 leflunomidihoidon ja käyttää elimistöstä poistamismenetelmää, kuten jäljempänä on kuvattu.

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

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

Keuhkoreaktiot

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

Perifeerinen neuropatia

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

Verenpaine

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

Suosituksia miehille, jotka suunnittelevat perheenisäystä

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

Siittiövälikteisen 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 elimistöistä poistaminen kestää yleensä 11 vuorokautta, mutta tätä voidaan muuttaa kliinisten tekijöiden tai laboratorioarvojen mukaan.

Laktoosi

Repos sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-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 leflunomidihoidon seurantaa seuraa hoito tällaisilla lääkkeillä ilman elimistöistä 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.

Metotreksaatti

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.

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

Rokotukset

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

Varfariini ja muut kumariiniantikoagulantit

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

Tulehduskipulääkkeet (NSAID:t)/kortikosteroidit

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus leflunomidiin

Kolestyramiini tai lääkehiili

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).

CYP450:n estäjät ja induktorit

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

Leflunomidin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Oraaliset ehkäisyvalmisteet

Tutkimuksessa, jossa leflunomidia annettiin samanaikaisesti kolmivaiheisten ehkäisytablettien kanssa (sisälsivät 30 µg etinyyliestradiolia) terveille vapaaehtoisille naisille, tablettien ehkäisytehon ei todettu heikkenevän, ja A771726:n farmakokinetiikka oli ennalta oletetuissa rajoissa. Farmakokineettinen yhteisvaikutus havaittiin oraalisten ehkäisyvalmisteiden ja A771726:n välillä (ks. jäljempänä).

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

Vaikutus repaglinidiin (CYP2C8:n substraatti)

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

Vaikutus kofeiiniin (CYP1A2:n substraatti)

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

Vaikutus OAT3:n (Organic Anion Transporter, orgaanisten anionien kuljettaja) substraatteihin

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

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

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

Vaikutus oraalisiin ehkäisyvalmisteisiin (etinyyliestradioli 0,03 mg ja levonorgestreeli 0,15 mg)

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

Vaikutus varfariiniin (CYP2C9:n substraatti)

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

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Leflunomidin aktiivisen metaboliitin, A771726:n, epäillään aiheuttavan vakavia synnynnäisiä epämuodostumia, jos leflunomidia käytetään raskauden aikana. Repso 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.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa ei ole osoitettu vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen, mutta toistuvan altistuksen aiheuttaman toksisuuden tutkimuksissa havaittiin urosten lisääntymiselimiin kohdistuneita haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3).

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).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavan esitystavan mukaisesti: 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 laktaattidehydrogenaasipitoisuus
Tuntematon: hypourikemia

Psykkiset 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
Tuntematon: keuhkoverenpainetauti

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suun limakalvon sairaudet (esim. aftainen stomatiitti, suun haavaumat), vatsakipu; koliitti mukaan lukien mikroskooppinen koliitti, kuten lymfosyyttinen koliitti ja kollageenikoliitti
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 maksatauti, 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: artikaria
Hyvin harvinainen: toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme
Tuntematon: ihon lupus erythematosus, märkärakkulainen psoriaasi tai psoriaasin paheneminen, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: jännetupen tulehdus
Melko harvinainen: jänteen repeämä

Munuaiset ja virtsatiet

Tuntematon: munuaisten vajaatoiminta

Sukupuolielimet ja rinnat

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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 annettua lääkehiiltä (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-orotaattidehydrogenaasiensyymien (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). Folaattilisan 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.

Nivelpsoriaasi

Leflunomidin teho osoitettiin yhdessä kontrolloidussa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 3L01, jossa 188 nivelpsoriaasipotilasta sai leflunomidia 20 mg/vrk. Hoito kesti 6 kuukautta.

Leflunomidiannos 20 mg/vrk vähensi nivelpsoriaasipotilaiden artriittioireita huomattavasti paremmin kuin lumelääke: PsARC-kriteerien (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) perusteella vasteen saaneita oli leflunomidiryhmässä 59 % ja lumelääkehoitoa saaneista 29,7 % kuudenteen hoitokuukauteen mennessä ($p < 0,0001$). Leflunomidin teho toimintakyvyn paranemiseen ja ihovaurioiden vähentämiseen oli vaatimatonta.

Markkinoilletulon jälkeiset tutkimukset

Kliinisen tehon vastetta arvioivassa satunnaistetussa tutkimuksessa potilaat ($n=121$), jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet DMARD-valmisteita, ja joilla oli alkuvaiheen nivelreuma, saivat joko 20 mg tai 100 mg leflunomidia kahdessa rinnakkaisryhmässä kaksoissokkoutettuna tutkimuksen kolmena ensimmäisenä päivänä. Alkuvaihetta seurasi kolmen kuukauden ylläpitovaihe avoimena tutkimuksena, jonka aikana molemmat ryhmät saivat leflunomidia 20 mg päivässä. 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 ¹⁴C-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.

Jakautuminen

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 rifampisiinillä (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

pienemiseen 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 jatkuvaan 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 pediatrisella 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).

Läkkäät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia toksisuutta on tutkittu antamalla leflunomidia suun kautta ja intraperitoneaalisesti hiirille ja rotille. 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 pääasiallisen 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 immunosuppressiota johtuvia infektioita. Eläimillä todettiin toksisuutta ihmisen terapeuttisia annoksia vastaavilla annoksilla.

Leflunomidi ei ollut mutageeninen. Vähäisempi metaboliitti TFMA (4-trifluorometyylianiini) 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

Repsio 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tablettiäidin

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

Tabletin päällyys

Titaanidioksidi (E 171)
Polydeksstroosi (E 1200)
Hyppromelloosi (E 464)
Trietyylisitraatti (E 1505)
Makrogoli 8000

Repsio 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tablettiäidin

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

Tabletin päällyys

Titaanidioksidi (E 171)
Hyppromelloosi (E 464)
Makrogoli 400
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Polysorbaatti (E 433)
Kinoliinikeltainen alumiinilakka (E 104)
Indigokarmiinalumiinilakka (E 132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Repsio 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

HDPE-tablettipurkki: 2 vuotta

Läpipainopakkaus: 2 vuotta

Repsol 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

HDPE-tablettipurkki: 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 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 B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/11/674/001-010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 14. maaliskuuta 2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

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

LIITE II

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

Lääkevalmistesalla ei ole enää myyntilupaa

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

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

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 EDULLIYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

D. LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikille lääkäreille, jotka tulevat määräämään/käyttämään Repso-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-valmisteeseen (esim. metotreksaatti)
- On olemassa teratogeeninen riski ja siten raskautta on vältettävä, kunnes leflunomidin pitoisuus plasmassa on sopivalla tasolla. Lääkäreille ja potilaille tulee kertoa, että saatavilla on asiantuntijapalvelu leflunomidin plasmapitoisuuden määrittämisestä
- Infektioiden riski, mukaan lukien opportunistinen infektio, ja vasta-aiheena käyttö potilaille, joilla on immuunijärjestelmän puutostila
- Potilaille tulee kertoa tärkeimmät leflunomidihoitoon liittyvät riskit ja olennaiset varotoimet lääkettä käytettäessä.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS/LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repsö 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
ULOITTUVILTA 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 B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/674/003 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/674/004 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/674/005 100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Repso 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repso 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
leflunomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS/PURKKI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repsö 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 B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/674/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/674/002 100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Repsol 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Lääkevalmisteilla ei ole enää myyntilupaa

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repsol 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 POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

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 B.V.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/674/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/674/002 100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Repsol 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS/LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reps 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 B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/674/008 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/674/009 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/674/010 100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Repso 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repso 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen
leflunomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS/PURKKI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repsö 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 POIS LASTEN
ULOITTUVILTA**

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 B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/674/006 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/674/007 100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Repso 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Lääkevalmisteilla ei ole enää myyntilupaa

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repsol 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 POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

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 B.V.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/674/006 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/674/007 100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Repsol 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Repo 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. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. MITÄ REPO ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Repo kuuluu reumalääkkeiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Se sisältää vaikuttavana aineena leflunomidia.

Repsoa käytetään aikuispotilaiden aktiivisen nivelreuman tai nivelpsoriaasin 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).

Nivelpsoriaasissa psoriaasi ja niveltulehdus esiintyvät yhtä aikaa. Oireita ovat niveltulehdus, turvotus, liikkumisvaikeudet, kipu ja punoittavat, hilseilevät iholaikut (ihovauriot).

2. MITÄ SINUN ON TIEDETTÄVÄ ENNEN KUIN OTAT REPSOA

Älä ota Repsoa

- 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 jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai teriflunomidille (käytetään MS-taudin hoitoon).
- 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**

- jos olet vielä hedelmällisessä iässä etkä käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää.

Varoitukset ja varotoimet

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

- jos sinulla on ennestään **veren puna- tai valkosolujen vähyyttä** (anemia tai leukopenia), **verihiutaleiden vähyyttä**, 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 Repson poistumista elimistöstä
- jos **ikenesi turpoavat ja muuttuvat sienimäisiksi**, sinulle kehitty **haavaumia** ja **hampaiden kiinnitys löystyy** (tulehduksellinen suutulehdus, jota kutsutaan haavaiseksi suutulehdukseksi), ota yhteyttä lääkäriin, joka saattaa kehottaa sinua lopettamaan Repso-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 Repson poistumista elimistöstä tai lääkäri saattaa seurata tilaasi tarkoin Repso-hoidon alussa
- jos olet sairastanut **interstitiaalisen keuhkosairauden** (hengenahdistuksen tunne)
- jos olet sairastanut **tuberkuloosin** tai olet ollut läheisessä yhteydessä tuberkuloosin sairastaneen tai sairastavan kanssa. Lääkärisi voi tehdä sinulle tuberkuloosikokeen.
- jos olet **mies** ja haluat siittää lapsen. Koska ei voida sulkea pois Repson erittymistä siemennesteeseen, on Repso-hoidon aikana käytettävä luotettavaa ehkäisyä. Kun haluat siittää lapsen, käänny lääkärin puoleen. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Repso-hoidon ja käyttämään tiettyä lääkitystä nopeuttamaan Repson poistumista elimistöstä nopeasti ja riittävästi., jotta syntymävikojen vaaraa voidaan vähentää. Tämän jälkeen sinulta otetaan verikokeita, joilla varmistetaan, että Repso on poistunut riittävästi elimistöstäsi, minkä jälkeen sinun on odotettava vielä vähintään kolme kuukautta ennen hedelmöitystä.

Reposo voi toisinaan aiheuttaa vereen, maksaan tai keuhkoihin tai käsien tai jalkojen hermoihin kohdistuvia vaivoja. Valmiste saattaa aiheuttaa myös tiettyjä vakavia allergisia reaktioita (kuten lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiliaa oireyhtymää [DRESS-oireyhtymä]) tai lisätä vaikeiden infektioiden todennäköisyyttä. Ks. lisätoimia näistä kohdasta 4 (Mahdolliset haittavaikutukset).

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

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

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

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Repso

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

Kerro lääkärille etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- **muuta nivelreumalääkkeitä**, kuten malarialääkkeitä (esim. klorokiinia ja hydroksiklorokiinia), suun kautta tai pistoksina otettavaa kulta, D-penisillamiinia atsatiopriinia ja muita

immunosuppressiivisia lääkkeitä (esim. metotreksaattia), sillä näiden lääkkeiden yhdistelmät eivät ole suositeltavia.

- **varfariinia** tai muuta suun kautta otettavaa lääkettä, jota käytetään veren ohentamiseen. Seuranta on tarpeen, jotta vähennetään tämän lääkkeen aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.
- **teriflunomidia** MS-taudin hoitoon
- **repaglinidia, pioglitatsonia, nateglinidia** tai **rosiglitatsonia** diabetekseen
- **daunorubisiinia, doksorubisiinia, paklitakselia** tai **topotekaania** syövän hoitoon
- **duloksetiinia** masennukseen, virtsanpidätykseen tai diabeetikon munuaissairauteen
- **aloseironia** vaikean ripulin hoitoon
- **teofylliiniä** astmaan
- **titsanidiinia** lihasten rentouttamiseen
- **ehkäisytabletteja** (jotka sisältävät etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia)
- **kefakloria, bentsyylipenisilliiniä** (G-penisilliini), **siprofloksasiinia** infektioihin
- **indometasiinia, ketoprofeenia** kipuun tai tulehdukseen
- **furosemidia** sydäntautiin (nesteenoistolääke)
- **tsidovudiinia** HIV-infektioon
- **rosuvastatiinia, simvastatiinia, atorvastatiinia, pravastatiinia** korkeaan kolesteroliin
- **sulfasalatsiinia** suolistotulehdukseen tai reumaan
- **kolestyramiinia** (käytetään veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseen ja keltaisuuteen liittyvän kutinan hoitoon) tai lääkehiiltä, koska nämä lääkkeet saattavat vähentää elimistöön imeytyvän Repson määrää
- **simetidiiniä**, närästyksen tai peptisten haavaumien hoitoon.

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

Rokotukset

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

Repson käyttö ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Alkoholin käyttö Repso-hoidon aikana saattaa lisätä maksavaurion vaaraa. Alkoholin käyttöä hoidon aikana ei siksi suositella.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Repsoa, jos olet tai epäilet olevasi **raskaana**. Jos olet raskaana tai tulet raskaaksi Repso-hoidon aikana, riski saada lapsi, jolla on vakavia synnynnäisiä epämuodostumia, on lisääntynyt. Hedelmällisessä iässä olevat naiset eivät saa käyttää Repsoa ilman luotettavaa ehkäisymenetelmää ja heidän on käytettävä luotettavia ehkäisymenetelmiä vähintään 2 vuoden ajan hoidon jälkeen.

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

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

Jos haluat lisätietoja laboratoriotutkimuksista, ota yhteyttä lääkäriisi.

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

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

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

3. MITEN REPSOA OTETAAN

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

Repo-hoidon aloittavalla ja tilaasi seuraavalla lääkäriellä on oltava kokemusta nivelreuman ja nivelpsoriaasin hoidosta.

Tavanomainen aloitusannos on 100 mg kerran päivässä kolmen päivän ajan. Tämän jälkeen annos on

- nivelreuman hoidossa: 10 mg tai 20 mg nivelreuman vaikeusasteen mukaan
- nivelpsoriaasin hoidossa: 20 mg kerran päivässä.

Repo-tabletit **niellään kokonaisina** runsaan **vesimäärän** kanssa. Repo voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan.

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

Repsoa käytetään yleensä pitkäaikaishoitona.

Jos otat enemmän Repsoa kuin sinun pitäisi

Jos sinä tai joku toinen on niellyt kerralla suuren määrän tabletteja tai jos epäilet lapsen nieleen 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 Repsoa

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

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

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

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

Kerro **välittömästi** lääkärille ja lopeta Repson 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 , lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä [DRESS-oireyhtymä]), ks. kohta 2.

Kerro **välittömästi** 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 o saattaa lisätä mahdollisesti hengenvaarallisen vaikean infektion todennäköisyyttä
- **yskää tai hengitysvaikeuksia**. Nämä voivat olla merkkejä keuhko-ongelmista (interstitiaalinen keuhkosairaus tai keuhkoverenpainetauti)
- epätavallista pistelyä, heikkoutta tai kipua käsissä tai jaloissa, sillä nämä voivat olla merkkejä hermoihin kohdistuvista ongelmista (perifeerinen neuropatia).

Muut haittavaikutukset

Yleiset haittavaikutukset (esiintyy alle 1 potilaalla 10:stä)

- lievä verenpaineen nousu
- veren valkosolumäärän lievä väheneminen, jolloin infektiot ovat todennäköisempiä (leukopenia)
- tuntemukset ihosta, esim. kirvely, pistely, kutina tai kihelmöinti (parestesiat)
- päänsärky
- huimaus
- ripuli
- koliitti
- pahoinvointi
- oksentelu
- suun haavaumat tai tulehdus
- vatsakipu
- lisääntynyt hiustenlähtö
- ekseema
- ihottuma
- kutina
- kuiva iho
- useimmiten kädessä, ranteessa tai jalassa 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 potilaalla 1 00:sta)

- veren punasolumäärän väheneminen, joka saattaa aiheuttaa kalpeutta ja heikkoutta tai hengästyneisyyttä (anemia)
- verihütalemäärän 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 (esiintyy alle 1 potilaalla 1000:sta)

- vaikea verenpaineen nousu
- kaikkien verisolujen määrän väheneminen (pansytopenia)

- veren valkosolumäärän huomattava väheneminen, jolloin infektiot ovat todennäköisempiä (leukopenia)
- eosinofiileiksi kutsuttujen verisolujen määrän kasvu (eosinofilia)
- 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 hättävähäikutukset (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.

Muita hättävähäikutuksia, kuten munuaisten vajaatoimintaa, veren virtsahappopitoisuuden laskua, keuhkoverenapainetautia, miesten infertiliteettiä eli siittiöiden määrän ja liikkuvuuden laskua (vaikutus on palautuva, kun hoito tällä lääkkeellä lopetetaan), iholupusta (ilmenee ihottumana/punoituksena ihoalueilla, jotka altistuvat valolle), psoriaasia (uusi tai paheneva) ja DRESS-oireyhtymää (ks. edellä ja kohta 2) voi myös esiintyä, ja niiden esiintymistiheys on tuntematon.

Hättävähäikutuksista ilmoittaminen

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

5. REPSON SÄILYTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääketta ulkopakkauksessa, läpipainopakkauksessa tai tablettipurkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tabletit tablettipurkissa: Säilytä alle 30 °C.

Tabletit läpipainopakkauksessa: Säilytä alle 25 °C.

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

6. PAKKAUKSEN SISÄLTÖ JA MUUTA TIETOA

Mitä Repso sisältää

- Vaikuttava aine on leflunomidi.
 - Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg leflunomidia

- Muut aineet ovat (ks. kohta 2 ”Repso sisältää laktoosia”)
 - Tablettiydin: laktoosimonohydraatti, povidoni, krospovidoni 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

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

Tablettipurkkeihin pakattuna Repsoa on saatavana 30 ja 100 kalvopäällysteisen tabletin pakkauskokoina.

Läpipainopakkausiin pakattuna Repsoa on saatavana 28, 30 ja 100 kalvopäällysteisen tabletin pakkauskokoina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 0203

България

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

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

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

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

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 59

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
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>

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle
Repo 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. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. MITÄ REPO ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Repo kuuluu reumalääkkeiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Se sisältää vaikuttavana aineena leflunomidia.

Repoa käytetään aikuispotilaiden aktiivisen nivelreuman tai nivelpsoriaasin 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).

Nivelpsoriaasissa psoriaasi ja niveltulehdus esiintyvät yhtä aikaa. Oireita ovat niveltulehdus, turvotus, liikkumisvaikeudet, kipu ja punoittavat, hilseilevät iholaikut (ihovauriot).

2. ENNEN KUIN OTAT REPSOA

Älä ota Repoa

- 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 jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai teriflunomidille (käytetään MS-taudin hoitoon).
- 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**
- jos olet vielä hedelmällisessä iässä etkä käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää.

Varoitukset ja varotoimet

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

- jos sinulla on ennestään **veren puna- tai valkosolujen vähyyttä** (anemia tai leukopenia), **verihiutaleiden vähyyttä**, 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 Repson poistumista elimistöstä
- jos **ikenesi turpoavat ja muuttuvat sienimäisiksi**, sinulle kehitty **haavaumia** ja **hampaiden kiinnitys löystyy** (tulehduksellinen suutulehdus, jota kutsutaan haavaiseksi suutulehdukseksi), ota yhteyttä lääkäriin, joka saattaa kehottaa sinua lopettamaan Repso-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 Repson poistumista elimistöstä tai lääkäri saattaa seurata tilaasi tarkoin Repso-hoidon alussa
- jos olet sairastanut **interstitiaalisen keuhkosairauden** (hengenahdistuksen tunne)
- jos olet sairastanut **tuberkuloosin** tai olet ollut läheisessä yhteydessä tuberkuloosin sairastaneen tai sairastavan kanssa. Lääkärisi voi tehdä sinulle tuberkuloosikokeen
- jos olet **mies** ja haluat siittää lapsen. Koska ei voida sulkea pois Repson erittymistä siemennesteeseen, on Repso-hoidon aikana käytettävä luotettavaa ehkäisyä. Kun haluat siittää lapsen, käänny lääkärin puoleen. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Repso-hoidon ja käyttämään tiettyä lääkitystä nopeuttamaan Repson poistumista elimistöstä nopeasti ja riittävästi, jotta syntymävikojen vaaraa voidaan vähentää. Tämän jälkeen sinulta otetaan verikokeita, joilla varmistetaan, että Repso on poistunut riittävästi elimistöstäsi, minkä jälkeen sinun on odotettava vielä vähintään kolme kuukautta ennen hedelmöitystä.

Repso voi aiheuttaa sinulle vereen, maksaan tai keuhkoihin tai käsien tai jalkojen hermoihin kohdistuvia vaivoja. Valmiste saattaa aiheuttaa myös tiettyjä vakavia allergisia reaktioita (kuten lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiliaa oireyhtymää [DRESS-oireyhtymä]) tai lisätä vaikeiden infektioiden todennäköisyyttä. Ks. lisä tietoja näistä kohdasta 4 (Mahdolliset haittavaikutukset).

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

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

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

Lapset ja nuoret Repsoa ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Repso

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

Kerro lääkärille etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- **muuta nivelreumalääkkeitä**, kuten malarialääkkeitä (esim. klorokiinia ja hydroksiklorokiinia) suun kautta tai pistoksina otettavaa, kultaa, D-penisillamiinia, atsatiopriinia ja muita immunosuppressiivisia lääkkeitä (esim. metotreksaattia), sillä näiden lääkkeiden yhdistelmät eivät ole suositeltavia.

- **varfariinia** tai muuta suun kautta otettavaa lääkettä, jota käytetään veren ohentamiseen. Seuranta on tarpeen, jotta vähennetään tämän lääkkeen aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.
- **teriflunomidia** MS-taudin hoitoon
- **repaglinidia, pioglitatsonia, nateglinidia** tai **rosiglitatsonia** diabetekseen
- **daunorubisiinia, doksorubisiinia, paklitakselia** tai **topotekaania** syövän hoitoon
- **duloksetiinia** masennukseen, virtsanpidätykseen tai diabeetikon munuaissairauteen
- **aloseptronia** vaikean ripulin hoitoon
- **teofylliiniä** astmaan
- **titsanidiinia** lihasten rentouttamiseen
- **ehkäisytabletteja** (jotka sisältävät etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia)
- **kefakloria, bentsyylipenisilliiniä** (G-penisilliini), **siprofloksasiinia** infektioihin
- **indometasiinia, ketoprofeenia** kipuun tai tulehdukseen
- **furosemidia** sydäntautiin (nesteenoistolaake)
- **tsidovudiinia** HIV-infektioon
- **rosuvastatiinia, simvastatiinia, atorvastatiinia, pravastatiinia** korkeaan kolesteroliin
- **sulfasalatsiinia** suolistotulehdukseen tai reumaan
- **kolestyramiinia** (käytetään veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseen ja keltaisuuteen liittyvän kutinan hoitoon) tai lääkehiiltä, koska nämä lääkkeet saattavat vähentää elimistöön imeytyvän Repson määrää
- **simetidiiniä**, närästyksen tai peptisten haavaumien hoitoon.

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

Rokotukset

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

Repson käyttö ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

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

Raskaus ja imetys

Älä käytä Repsoa, jos olet tai epäilet olevasi **raskaana**. Jos olet raskaana tai tulet raskaaksi Repso-hoidon aikana, riski saada lapsi, jolla on vakavia synnynnäisiä epämuodostumia, on lisääntynyt. Hedelmällisessä iässä olevat naiset eivät saa käyttää Repsoa ilman luotettavaa ehkäisy menetelmää ja heidän on käytettävä luotettavia ehkäisy menetelmiä vähintään 2 vuoden ajan hoidon jälkeen.

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

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

Jos haluat lisätietoja laboratoriotutkimuksista, ota yhteyttä lääkäriisi.

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

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

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

3. MITEN REPSOA OTETAAN

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

Repo-hoidon aloittavalla ja tilaasi seuraavalla lääkäriellä on oltava kokemusta nivelreuman hoidosta.

Tavanomainen aloitusannos on 100 mg kerran päivässä kolmen päivän ajan. Tämän jälkeen annos on

- nivelreuman hoidossa: 10 mg tai 20 mg nivelreuman vaikeusasteen mukaan
- nivelsoriaasin hoidossa: 20 mg kerran päivässä.

Repo-tabletit **niellään kokonaisina** runsaan **vesimäärän** kanssa. Repo 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.

Repsoa käytetään yleensä pitkäaikaishoitona.

Jos otat enemmän Repsoa 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 Repsoa

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 **välittömästi** lääkärille ja lopeta Repson 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), lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä [DRESS-oireyhtymä]), ks. kohta 2.

Kerro **välittömästi** 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 saattaa lisätä mahdollisesti hengenvaarallisen vaikean infektion todennäköisyyttä
- **yskää** tai **hengitysvaikeuksia**. Nämä voivat olla merkkejä keuhko-ongelmista (interstitiaalinen keuhkosairaus tai keuhkoverenpainetauti)
- epätavallista pistelyä, heikkoutta tai kipua käsissä tai jaloissa, sillä nämä voivat olla merkkejä hermoihin kohdistuvista ongelmista (perifeerinen neuropatia).

Muut haittavaikutukset

Yleiset haittavaikutukset (esiintyy alle 1 potilaalla 10:stä)

- lievä verenpaineen nousu
- veren valkosolumäärän lievä väheneminen, jolloin infektiot ovat todennäköisempiä (leukopenia)
- tuntemukset ihossa, esim. kirvely, pistely, kutina tai kihelmöinti (parestesiat)
- päänsärky
- huimaus
- ripuli
- koliitti
- pahoinvointi
- oksentelu
- suun haavaumat tai tulehdus
- vatsakipu
- lisääntynyt hiustenlähtö
- ekseema
- ihottuma
- kutina
- kuiva iho
- useimmiten kädessä, ranteessa tai jalassa esiintyvä kipu, turvotus ja arkuus
- veren tietyn entsyymin (kreatiinifosfokinaasin) pitoisuuden suureneminen
- ruokahaluttomuus
- laihtuminen (yleensä vähäistä)
- voimattomuus (heikotus)
- lievät allergiset reaktiot
- joidenkin maksakokeiden suurettuneet tulokset.
- käsien tai jalkojen hermoihin kohdistuvia vaivoja (perifeerinen neuropatia)

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy alle 1 potilaalla 100:sta)

- veren punasolumäärän väheneminen, joka saattaa aiheuttaa kalpeutta ja heikkoutta tai hengästyneisyyttä (anemia)
- verihiutalemäärän vähäinen väheneminen, mikä lisää verenvuotojen ja mustelmien vaaraa
- makuuain 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 (esiintyyalle 1 potilaalla 1000:sta)

- vaikea verenpaineen nousu
- kaikkien verisolujen määrän väheneminen (pansytopenia)
- veren valkosolumäärän huomattava väheneminen, jolloin infektiot ovat todennäköisempiä (leukopenia)
- eosinofiileiksi kutsuttujen verisolujen määrän kasvu (eosinofilia)
- 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 hättavaikutukset (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.

Muita hättavaikutuksia, kuten munuaisten vajaatoimintaa, veren virtsahappopitoisuuden laskua, keuhkoverenapainetautiä, miesten infertiliteettiä eli siittiöiden määrän ja liikkuvuuden laskua (vaikutus on palautuva, kun hoito tällä lääkkeellä lopetetaan), iholupusta (ilmenee ihottumana/punoituksena ihoalueilla, jotka altistuvat valolle), psoriaasia (uusi tai paheneva) ja DRESS-oireyhtymää (ks. edellä ja kohta 2) voi myös esiintyä, ja niiden esiintymistiheys on tuntematon.

Hättavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. REPSON SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tabletit tablettipurkissa: 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 Repso sisältää

- Vaikuttava aine on leflunomidi.
 - Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg leflunomidia
- Muut aineet ovat(ks. kohta 2 ”Repos sisältää laktoosia”)
 - Tablettiydin: laktoosimonohydraatti, povidoni, krosopovidoni 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 indigokarmiinalumiinilakka.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

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

Tablettipurkkeihin pakattuna Repsoa on saatavana 30 ja 100 kalvopäällysteisen tabletin pakkauskokoina.

Läpipainopakkausiiin pakattuna Repsoa on saatavana 28, 30 ja 100 kalvopäällysteisen tabletin pakkauskokoina.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фармацевтикълс 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Magyarország

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

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

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal

Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U

Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé

Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland

Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +39 02 89 17 98 1

Κόπος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα

Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā

Tel: +371 673 23 666

Norge

Teva Norway AS

Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

Tel: +43 1 97 007

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: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 1 58 96 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 57 26 79 11

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 pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

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