

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leflunomide STADA 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg leflunomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 37 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Leflunomide STADA 20 mg kalvopäällysteinen tabletti on keltainen, pyöreä, kaksoiskupera ja kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Leflunomidi on tarkoitettu aikuisten

- aktiivin nivelreuman hoitoon sairauden kulkuun pitkällä aikavälillä vaikuttavana reumalääkkeenä (DMARD).
- aktiivin psoriaattisen artriitin hoitoon.

Äskettäinen tai samanaikainen hoito maksa- tai hematotoksisilla DMARD-valmisteilla (esim. metotreksaatilla) saattaa lisätä vakavien haittavaikutusten riskiä, joten leflunomidihoitoa aloitettaessa on tarkoin punnittava hoidolla aikaansaattavia hyötyjä tätä haittariskiä vastaan.

Lisäksi leflunomidin vaihto toiseen DMARD-lääkkeeseen ilman hoitojen välistä ns. wash out -menetelmän käyttöä (ks. kohta 4.4) saattaa lisätä vakavien haittavaikutusten riskiä jopa pitkän aikaa vaihdon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Leflunomide Stada -hoidon on aloitettava nivelreuman ja psoriaattisen artriitin hoitoon perehtynyt lääkäri. Hoidon seuranta on myös toteutettava tällaisen pätevyuden omaavan lääkärin valvonnassa.

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

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

Annostus

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

Terapeuttinen teho alkaa yleensä 4 - 6 viikon kuluttua, ja vaikutus voi voimistua vielä 4 - 6 kuukauden ajan.

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

Annostusta ei tarvitse säätää erikseen yli 65-vuotiaille potilaille.

Pediatriset potilaat

Leflunomide Stada -valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille, sillä lääkkeen tehoa ja turvallisuutta lastenreumassa (JRA) ei ole varmistettu (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Leflunomide Stada -tabletit on nieltävä kokonaisina riittävän nestemäärän kera. Ruoka ei vaikuta leflunomidin imeytymiseen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys (erityisesti jos aiemmin on esiintynyt Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia, erythema multiformea) vaikuttavalle aineelle, pääasialliselle aktiiviselle metaboliitille teriflunomidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Maksan vajaatoiminta.
- Vaikeat immuunipuutostilat, kuten AIDS.
- Olennaisesti heikentynyt luuytimen toiminta tai merkittävä anemia, leukopenia, neutropenia tai trombosytopenia, joiden taustalla on jokin muu syy kuin nivelreuma tai psoriaattinen artriitti.
- Vakavat infektiot (ks. kohta 4.4).
- Kohtalainen tai vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta, sillä tämän potilasryhmän hoidosta ei ole riittävästi tietoa.
- Vaikea hypoproteinemia, esim. nefroottisen oireyhtymän yhteydessä.
- Raskaus tai hedelmällisessä iässä oleva naispotilas, joka ei käytä luotettavaa ehkäisyä leflunomidihoidon aikana sekä niin pitkään hoidon päättymisen jälkeen, kun aktiivisen metaboliitin pitoisuudet plasmassa pysyvät yli 0,02 mg:n/l (ks. kohta 4.6). Raskaus on poissuljettava ennen leflunomidihoidon aloittamista.
- Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Samanaikaista hoitoa maksatoksisilla tai hematotoksisilla DMARD-valmisteilla (kuten metotreksaatilla) ei suositella.

Leflunomidin aktiivisella metaboliitilla, A771726, on pitkä puoliintumisaika, joka yleensä on noin 1 - 4 viikkoa. Vakavia haittavaikutuksia (kuten maksatoksisuutta, hematotoksisuutta tai allergisia reaktioita; ks. alla) voi ilmetä vaikka leflunomidihoito olisikin jo lopetettu. Jos tällaista toksisuutta ilmenee, tai jos A771726 jostain muusta syystä on saatava poistetuksi elimistöstä nopeasti, on käytettävä ns. wash out -menetelmää (elimistöstä poistamismenetelmää). Toimenpide voidaan toistaa, jos se on kliinisesti tarpeen.

Wash out -menetelmästä ja muista toivotun tai tahattoman raskauden kohdalla suositelluista toimenpiteistä on kerrottu lähemmin kohdassa 4.6.

Maksareaktiot

Leflunomidihoidon yhteydessä on harvoissa tapauksissa raportoitu vakavia maksavaurioita, joista osa ovat johtaneet potilaan kuolemaan. Useimmat näistä tapauksista ilmenivät 6 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Samanaikainen hoito muilla maksatoksisilla lääkevalmisteilla oli yleistä. On tärkeää, että hoidon seurantaan varten annettuja suosituksia noudatetaan tarkoin.

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

Mikäli ALAT (SGPT) -arvo on 2 - 3-kertainen viitearvojen ylärajaan verrattuna, voidaan annoksen pienentämistä 20 mg:sta 10 mg:aan harkita. Lisäksi maksan toimintakokeita on suoritettava viikoittain. Jos ALAT (SGPT) on jatkuvasti koholla yli 2-kertaisesti viitearvojen ylärajaan nähden, tai jos arvo kohoaa enemmän kuin 3-kertaisesti yli viitearvojen ylärajan, on leflunomidihoidon keskeytettävä ja ns. wash out aloitettava lääkkeen elimistöstä poistamiseksi. Leflunomidihoidon keskeyttämisen jälkeen suositellaan maksaentsyymien seurannan jatkamista, kunnes entsyymien tasot ovat normalisoituneet.

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

Koska leflunomidin aktiivinen metaboliitti (A771726) suurelta osin sitoutuu proteiineihin, ja koska se erittyy maksametaboliaan ja sapen kautta, A771726:n plasmapitoisuuksien oletetaan nousevan tavallista korkeammiksi hypoproteinemialla sairastavilla potilailla. Leflunomide Stada on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea hypoproteinemia tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Hematologiset reaktiot

Ennen leflunomidihoidon aloittamista on ALAT-määrityksen yhteydessä selvitettävä täydellinen verenkuvasta, mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja verihiutaleiden määrä. Nämä määritykset on toistettava 2 viikon välein ensimmäisten 6 kuukauden aikana, sekä sen jälkeen 8 viikon välein.

Hematologisten häiriöiden riski on kohonnut potilailla, joilla lähtötasossa on anemia, leukopenia, ja/tai trombosytopenia; joiden luuydin ei toimi kunnolla; tai joilla on luuytimen suppression kehittymisen riski. Jos tällaisia vaikutuksia ilmenee, on harkittava ns. wash out -menetelmän käyttöä (ks. alla) A771726:n pitoisuuksien pienentämiseksi plasmassa.

Vakavien hematologisten reaktioiden (mukaan lukien pansytopenia) ilmetessä on Leflunomide Stada -hoito sekä muu mahdollinen samanaikainen myelosuppressiivinen hoito keskeytettävä ja leflunomidin wash out -menetelmään ryhdyttävä.

Yhdistelmät muiden hoitojen kanssa

Leflunomidin käyttöä yhdessä reumasairauksissa käytettävien malarialääkkeiden (esim. klorokiini ja hydroksiklorokiini), lihaksensisäisesti tai suun kautta annettun kalkan, D-penisillamiinin, atsatiopriinin tai muiden immunosuppressiivisten aineiden kuten tuumorinekroositekijä alfan (TNF-a) estäjien kanssa ei ole vielä riittävästi tutkittu satunnaistetuissa tutkimuksissa (poikkeuksena metotreksaatti, ks. kohta 4.5). Etenkin pitkään jatkuvien yhdistelmähoitojen riskejä ei tunneta. Koska tämäntapainen hoito voi johtaa additiivisiin tai jopa synergistisiin toksisuuksiin (esim. maksa- tai hematotoksisuus), yhdistäminen toisen DMARD-valmisteeseen (esim. metotreksaatti) kanssa ei ole suositeltavaa.

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

Vaihto toiseen lääkitykseen

Koska leflunomidi säilyy elimistössä pitkään, voi vaihto toiseen DMARD-lääkkeeseen (esim.

metotreksaattiin) vielä pitkänkin ajanjakson jälkeen lisätä additiivisten toksisuuksien riskiä (esim. kineettiset interaktiot, elintoksisuudet), ellei leflunomidin poistamiseksi elimistöstä käytetä ns. wash out -menetelmää (ks. alla).

Vastaavasti äskettäinen hoito maksa- tai hematotoksisilla lääkevalmisteilla (esim. metotreksaatilla) saattaa lisätä leflunomidihoidon haittavaikutusten määrää, joten leflunomidihoitoa aloitettaessa on tarkkaan harkittava näitä hyöty-/haittanäkökohtia, ja potilasta on mieluiten seurattava tavallistakin tarkemmin ensimmäiset ajat lääkkeen vaihdon jälkeen.

Ihoreaktiot

Ulseratiivisen stomatiitin ilmetessä leflunomidilääkitys on keskeytettävä.

Leflunomidihoitoa saaneilla potilailla on hyvin harvoin raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä ja lääkkeen aiheuttamaa yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS). Jos iho- ja/tai limakalvoreaktioita, jotka herättävät epäilyn tällaisista vakavista reaktioista havaitaan, on Leflunomide Stada- sekä muu mahdollinen ihoreaktioihin liittyvä hoito välittömästi keskeytettävä ja leflunomidin wash out -menetelmään ryhdyttävä. Tällaisissa tilanteissa täydellinen elimistöstä poistaminen on välttämätöntä, ja uudelleen altistus leflunomidille on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

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

Infektiot

Monien immunosuppressiivisten lääkkeiden – kuten leflunomidin – tiedetään voivan altistaa potilaita infektioille, ja myös ns. opportunistisille infektioille. Infektiot voivat olla tavanomaista vaikeampia, ja siksi niiden varhain aloitettu ja tehokas hoito on tärkeää. Vakavan ja vaikeahoitoisen infektion ilmetessä voi olla tarpeen keskeyttää leflunomidihoito ja poistaa leflunomidi elimistöstä alla kuvatun wash out -menetelmän avulla.

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

Ennen hoidon aloittamista kaikki potilaat on arvioitava paikallisten suositusten mukaisesti sekä aktiivisen että oireettoman (latentin) tuberkuloosin varalta. Tähän arviointiin voi sisältyä selvitys potilaan aiemmista sairauksista, tieto mahdollisesta aiemmasta tuberkuloosialtistuksesta ja/tai tarpeelliset asianmukaiset seulontatutkimukset, kuten keuhkokuvaus, tuberkuliinikoe ja/tai IGRA-testi. Väärien negatiivisten tulosten mahdollisuus ihon tuberkuliinikokeessa on otettava huomioon, etenkin, jos potilaalla on vaikea sairaus tai hän on immuunipuutteinen. Potilaita, joilla on aiemmin ollut tuberkuloosi, on seurattava huolellisesti, koska infektio saattaa aktivoitua uudelleen.

Hengitystoimintaan liittyvät reaktiot

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

Perifeerinen neuropatia

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

Verenpaine

Verenpaine on tarkistettava ennen leflunomidihoidon aloittamista, ja sitä on seurattava säännöllisin välein hoidon aloittamisen jälkeen.

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.

Suosituksien miehillä, jotka suunnittelevat perheenisäystä

Miespotilaita on informoitava mahdollisesta siittiövälikteisestä sikiötoksisuudesta. Leflunomidihoidon ajan on käytettävä luotettavaa ehkäisyä.

Spesifistä dataa siittiövälikteisen sikiötoksisuuden riskeistä ei ole olemassa. Tämän erityisen riskin arvioimiseksi ei ole suoritettu eläinkokeita. Mahdollisen riskin minimoimiseksi perheenisäystä suunnittelevien miesten olisi harkittava leflunomidihoidon lopettamista ja joko 8 g kolestyramiiniannosten käyttöä kolmesti vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan, tai 50 g:n jauhemaisen lääkehiiliannoksen ottoa 4 kertaa vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan.

Molemmissa tapauksissa A771726:n pitoisuus plasmassa tarkistetaan tämän jälkeen ensimmäisen kerran. Sitten A771726:n pitoisuus mitataan uudestaan aikaisintaan 14 vrk:n kuluttua. Jos pitoisuus molemmilla kerroilla on alle 0,02 mg/l, ja kun odotetaan kunnes viimeisen lääkeannoksen otosta on kulunut ainakin 3 kuukautta, on riski sikiötoksisuuksille varsin alhainen.

Wash out -menetelmä lääkkeen poistamiseksi elimistöstä

Potilaalle annetaan 8 g kolestyramiinia 3 kertaa vuorokaudessa. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 50 g jauhemaista lääkehiiltä 4 kertaa vuorokaudessa. Täydelliseen lääkkeen poistamiseen elimistöstä tarvitaan yleensä 11 vrk:n hoito. Wash out -hoidon kestoa voidaan säätää kliinisten parametrien tai laboratorioarvojen mukaan.

Häiriö ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden määrittämisessä

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

Laktoosi

Leflunomide Stada -tabletit sisältävät 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

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Haittavaikutuksia voi esiintyä tavallista enemmän äskettäisen tai samanaikaisen maksa- tai hematotoksisten lääkkeiden käytön yhteydessä, tai jos leflunomidihoidon jälkeen seuraa lääkitys tällaisilla valmisteilla ilman lääkkeen poistamista elimistöstä ns. wash out -menetelmän avulla (ks. myös ohjeet koskien leflunomidin yhdistämistä muihin hoitoihin, kohta 4.4). Näin ollen suositellaan tavallista huolellisempaa maksaentsyymien ja veriarvojen seurantaan lääkkeen vaihdon jälkeen seuraavan alkuvaiheen ajan.

Metotreksaatti

Pienessä tutkimuksessa (n = 30), jossa leflunomidia (10 - 20 mg vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti metotreksaatin (10 - 25 mg viikossa) kanssa, havaittiin maksan entsyymiarvojen kaksin- tai kolminkertaistuneen viidellä potilaalla kolmestakymmenestä. Kaikki maksa-arvot korjaantuivat ennalleen; kahdella potilaalla molempien lääkehoitojen jatkuessa ja kolmella potilaalla leflunomidihoidon keskeyttämisen jälkeen. Viidellä muulla potilaalla havaittiin maksa-arvojen suurentuneen yli kolminkertaisiksi. Myös nämä arvot korjaantuivat; kahdella potilaalla molempien hoitojen jatkuessa ja kolmella potilaalla leflunomidihoidon keskeyttämisen jälkeen.

Nivelreumapotilailla ei ole havaittu 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 Leflunomide Stada -hoidon lopettamisen jälkeen.

Varfariini ja muut kumariiniantikoagulantit

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

Tulehduskipuläkkeet (NSAIDit)/kortikosteroidit

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus leflunomidiin:

Kolestyramiini tai lääkehiili

Leflunomidihoidoa saaville potilaille ei suositella hoitoa kolestyramiinilla tai jauhemaisella lääkehiilellä, sillä tällainen hoito johtaa nopeaan ja merkittävään A771726:n (leflunomidin aktiivinen metaboliitti; ks. myös kohta 5) pitoisuuden pienenemiseen plasmassa. Mekanismin tämän reaktion taustalla oletetaan olevan A771726:n enterohepaattisen kierron ja/tai suolistosta tapahtuvan diffuusion keskeytyminen.

CYP450:n estäjät ja induktorit

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* inhibiitiotutkimukset viittaavat siihen, että sytokromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 ja 3A4 osallistuvat leflunomidin metaboliaan. *In vivo* -interaktiotutkimuksessa leflunomidilla ja simetidiinillä (epäspesifinen heikko sytokromi P450:n (CYP) estäjä) ei voitu osoittaa merkittävää vaikutusta altistukseen A771726:lle. Samanaikainen kerta-annos leflunomidia toistuvasti rifampisiinia (epäspesifinen sytokromi P450:n induktori) saaville henkilöille johti A771726:n huippupitoisuuksien suurenemiseen noin 40 %:lla, kun taas AUC ei merkittävästi muuttunut. Tämän reaktion taustalla olevaa mekanismia ei tunneta.

Leflunomidin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin:

Oraaliset ehkäisyvalmisteet

Tutkimuksessa, jossa leflunomidia annettiin terveille vapaaehtoisille koehenkilöille samanaikaisesti kolmivaiheisen, 30 mikrogrammaa etinyliestradiolia sisältävän ehkäisypillerin kanssa, ei pillereiden ehkäisytehossa todettu heikentymistä, ja A771726:n farmakokinetiikka pysyi ennustetuissa rajoissa. Farmakokineettinen yhteisvaikutus havaittiin oraalisten ehkäisyvalmisteiden ja A771726:n välillä (ks. jäljempänä).

Seuraavat farmakokineettiset ja farmakodynaamiset yhteisvaikutustutkimukset tehtiin A771726:lla (leflunomidin pääasiallinen aktiivinen metaboliitti). Koska vastaavia lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia ei

voida poissulkea leflunomidin suositelluilla annoksilla, seuraavat tutkimustulokset ja suositukset pitää ottaa huomioon leflunomidilla hoidetuille potilaille:

Vaikutus repaglinidiin (CYP2C8:n substraatti)

Repaglinidin keskimääräinen C_{max} -arvo nousi 1,7-kertaiseksi ja AUC-arvo 2,4-kertaiseksi, kun A771726:ta annettiin toistuvina annoksina, viitaten siihen, että A771726 on CYP2C8:n estäjä *in vivo*. Siksi suositellaan niiden potilaiden tarkkaa seurantaa, jotka käyttävät samanaikaisesti CYP2C8:n välityksellä metaboloituvia lääkevalmisteita 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 lääkevalmisteita (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 estäjä (esim. simvastatiini, atorvastatiini, pravastatiini, metotreksaatti, nateglinidi, repaglinidi, rifampisiini) kanssa. Potilaita pitää seurata huolellisesti lääkevalmisteiden liiallisen altistuksen merkkien ja oireiden varalta ja näiden lääkevalmisteiden annoksen pienentämistä pitää harkita.

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

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

Vaikutus varfariiniin (CYP2C9:n substraatti)

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Leflunomide Stadan käyttö on kontraindisoitu raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä kahden vuoden (ks. ”Lääkkeetön turvajakso” alla) tai 11 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. nopeutettu ns. wash out -menetelmä alla).

Potilaita on ohjeistettava olemaan välittömästi yhteydessä lääkäriin raskaustestiä varten, jos heidän kuukautisensa ovat myöhässä tai heillä on muuta syytä epäillä raskautta. Jos raskaustesti olisi positiivinen, on lääkärin ja potilaan keskusteltava raskauteen liittyvistä riskeistä. On mahdollista, että pian kuukautisten poisjäämisen jälkeen suoritettu, nopea aktiivisen metabolitin pitoisuuksien alentaminen lääkkeen eliminaatiota kiihdyttävän, alla kuvatun wash out -menetelmän avulla saattaa vähentää leflunomidin sikiölle aiheuttamaa riskiä.

Pienessä prospektiivisessä tutkimuksessa naisilla (n = 64), jotka olivat vahingossa tulleet raskaaksi leflunomidihoidon aikana ja joiden lääkitys jatkui vielä enintään kolmen viikon ajan hedelmöityksen jälkeen ennen kuin lääke poistettiin elimistöstä wash out -menetelmän avulla, ei havaittu merkittäviä eroja (p = 0,13) vakavien epämuodostumien kokonaismäärässä (5,4 %) kumpaankaan vertailuryhmään nähden [4,2 % sairailta potilailla (n = 108) ja 4,2 % terveillä raskaana olevilla naisilla (n = 78)].

Raskautta toivoville, leflunomidihoidoa saaville naisille suositellaan jompaakumpaa seuraavista menetelmistä sen varmistamiseksi, ettei sikiö altistuisi toksisille A771726-pitoisuuksille (tavoitetaso: alle 0,02 mg/ml):

Lääkkeetön turvajakso

A771726:n pitoisuuksien plasmassa voidaan olettaa säilyvän yli 0,02 mg:n/l pitkänkin ajan. Pitoisuuden voidaan odottaa laskeneen alle 0,02 mg:n/l noin kahden vuoden kuluttua leflunomidihoidon lopettamisen jälkeen.

Kahden vuoden lääkkeettömän turvajakson jälkeen A771726:n pitoisuus mitataan ensimmäisen kerran. Tämän jälkeen pitoisuus on tarkistettava uudestaan, mutta aikaisintaan 14 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä mittauksesta. Jos pitoisuus molemmissa tapauksissa on alle 0,02 mg:n/l, ei teratogeenisuusriskiä enää ole odotettavissa.

Lisätietoja näytteiden ottamisesta saa myyntiluvan haltijalta tai sen paikalliselta edustajalta (ks. kohta 7).

Wash out -menetelmä

Kun leflunomidihoido on lopetettu annetaan:

- kolestyramiinia annoksella 8 g kolme kertaa päivässä ja 11 vuorokauden ajan,
- tai vaihtoehtoisesti 50 g jauhemaista lääkehiiltä neljä kertaa päivässä ja 11 vuorokauden ajan.

Myös kummankin wash out -menetelmän jälkeen tarvitaan lääkkeen poistumisen varmennus kahdella testillä vähintään 14 päivän välein, sekä puolentoista kuukauden lääkkeetön jakso ensimmäisestä 0,02 mg:n/l alittavasta pitoisuudesta ennen hedelmöitymisajankohtaa.

Hedelmällisessä iässä oleville naisille on kerrottava, että hoidon päättymisen jälkeen tarvitaan kahden vuoden lääkkeetön jakso ennen kuin he saavat tulla raskaaksi. Mikäli luotettavan ehkäisymenetelmän käyttö noin kahden vuoden lääkkeettömän jakson ajan tuntuu mahdottomalta, voi nopeutetun wash out -menetelmän käyttö olla suositeltavaa.

Sekä kolestyramiini että jauhemainen lääkehiili saattavat vaikuttaa estrogeenin ja progestageenin imeytymiseen siten, ettei luotettavaa ehkäisyä oraalilla ehkäisytableteilla voida taata wash out -jakson ajan. Vaihtoehtoisen ehkäisymenetelmän käyttö on siksi suositeltavaa.

Imetys

Eläinkokeet viittaavat siihen, että leflunomidi tai sen metaboliitit erittyvät äidinmaitoon. Imettävien äitien ei näin ollen pidä käyttää leflunomidia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Jos esim. huimausta ilmenee lääkityksen haittavaikutuksena, voivat keskittymis- ja reaktiokyky olla tavallista heikommat. Tällaisissa tapauksissa potilaan ei tulisi ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

Useimmiten ilmoitetut haittavaikutukset leflunomidihoidon yhteydessä ovat lievä verenpaineen nousu, leukopenia, parestesiat, päänsärky, huimaus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suun limakalvoihin liittyvät häiriöt (esim. aftainen stomatiitti, suun haavaumat), vatsakivut, lisääntynyt hiustenlähtö, ekseema, ihottuma (mukaan lukien makulopapulaarinen ihottuma), kutina, kuiva iho, jännetupen tulehdus, kreatiinikinaasin nousu, ruokahaluttomuus, painon lasku (yleensä merkityksetön), voimattomuus, lievät allergiset reaktiot ja maksa-arvojen nousu (transaminaasit ja etenkin ALAT, harvemmin gamma-GT, alkalinen fosfataasi, bilirubiini).

Haittavaikutusten odotettavissa olevat esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

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

Harvinaiset: vakavat infektiot; mukaan lukien sepsis, joka jopa voi johtaa kuolemaan.

Kuten muutkin immunosuppressiiviset aineet, leflunomidi voi lisätä infektiokerkkyyttä; mukaan lukien opportunistiset infektiot (ks. myös kohta 4.4). Siten infektioiden kokonaisesiintyvyys saattaa olla jopa suurempi (etenkin nuhan, bronkiitin ja pneumonian osalta).

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

Pahanlaatuisten kasvainten, ja etenkin lymfoproliferatiivisten häiriöiden riskin tiedetään olevan tavallista suurempi joidenkin immunosuppressiivisten aineiden käytön yhteydessä.

Veri ja imukudos

Yleiset: leukopenia (leukosyytit $> 2 \times 10^9/l$)

Melko harvinaiset: anemia, lievä trombosytopenia (verihiutaleet $< 100 \times 10^9/l$)

Harvinaiset: pansytopenia (todennäköisesti antiproliferatiivisen vaikutuksen seurauksena), leukopenia (leukosyytit $< 2 \times 10^9/l$), eosinofilia

Hyvin harvinaiset: agranulosytoosi

Potentiaalisesti myelotoksisten lääkkeiden äskettäiseen, samanaikaiseen tai heti perään tapahtuvaan käyttöön saattaa liittyä tavallista suurempi riski hematologisille haittavaikutuksille.

Immuunijärjestelmä

Yleiset: lievät allergiset reaktiot

Hyvin harvinaiset: vakavat anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, vaskuliitti – mukaan lukien ihoalueen nekrotisoiva vaskuliitti

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: kreatiinikinaasin nousu

Melko harvinaiset: hypokalemia, hyperlipidemia, hypofosfatemia

Harvinaiset: LDH:n nousu
Yleisyys tuntematon: hypourikemia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: ahdistuneisuus

Hermosto

Yleiset: parestesiat, päänsärky, huimaus, perifeerinen neuropatia

Sydän

Yleiset: lievä verenpaineen nousu
Harvinaiset: vaikea verenpaineen nousu

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinaiset: interstitiaalinen keuhkosairaus (mukaan lukien interstitiaalipneumonia), joka voi johtaa potilaan kuolemaan
Tuntematon keuhkoverenpainetauti

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: koliitti mukaan lukien mikroskooppinen koliitti, kuten lymfosyyttinen koliitti ja kollageenikoliitti, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suun limakalvoihin liittyvät häiriöt (esim. aftainen stomatiitti, suun haavaumat), vatsakivut
Melko harvinaiset: makuaistimusten muutokset
Hyvin harvinaiset: pankreatiitti

Maksa ja sappi

Yleiset: kohonneet maksa-arvot (transaminaasit, ja etenkin ALAT, harvemmin gamma-GT, alkalinen fosfataasi, bilirubiini)
Harvinaiset: hepatiitti, keltaisuus/kolestaasi
Hyvin harvinaiset: vakava maksavaurio, kuten maksan vajaatoiminta ja akuutti maksanekroosi, mikä voi johtaa potilaan kuolemaan

Iho ja ihonalainen kudus

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

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: jännetupentulehdus
Melko harvinaiset: jänteen repeämä

Munuaiset ja virtsatiet

Tuntematon: munuaisten vajaatoiminta

Sukupuolielimet ja rinnat

Tuntematon: marginaalinen (reversiibeli) siittiöpitoisuuden, kokonaismäärän sekä siittiöiden nopean liikkumisen väheneminen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: ruokahaluttomuus, painon lasku (yleensä merkityksetön), voimattomuus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Pitkäkestoista yliannostusta on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet jopa viisi kertaa suositeltuja leflunomidiannoksia suurempia päiväannoksia. Lisäksi akuuttia yliannostusta on raportoitu sekä aikuisilla että lapsilla. Useimpien yliannostustapausten yhteydessä ei raportoitu ainuttakaan haittavaikutusta. Leflunomidin turvallisuusprofiilin kanssa yhdenmukaisia haittavaikutuksia olivat vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, kohonnut maksa-arvot, anemia, leukopenia, kutina ja ihottuma.

Hoito

Yliannostustapauksen tai toksisen tilan yhteydessä suositellaan kolestyramiinin tai lääkehiilen antoa eliminaation kiihdyttämiseksi. Kolestyramiinia annettiin suun kautta kolmelle vapaaehtoiselle koehenkilölle 8 g:n annoksina, kolmesti vuorokaudessa ja 24 tunnin ajan. Tällöin A771726:n pitoisuus plasmassa laski noin 40 % 24 tunnin kuluessa, ja 49 - 65 % 48 tunnissa.

Suun tai nenä-mahaletkun kautta annetun, jauhemaisesta lääkehiilestä valmistetun suspension (50 g joka 6. tunti ja 24 tunnin ajan) on osoitettu vähentävän aktiivisen metaboliitin, eli A771726:n, pitoisuutta plasmassa 37 %:lla 24 tunnissa ja 48 %:lla 48 tunnissa.

Edellä kuvatut wash out -toimenpiteet voidaan toistaa, jos niitä katsotaan kliinisesti tarpeellisiksi.

Hemodialyysi- ja CAPD-hoitotutkimukset (jatkuva peritoneaalidialyysi) ovat osoittaneet, ettei leflunomidin primaarinen metaboliitti (A771726) ole dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset immunosuppressantit

ATC-koodi: L04AA13

Farmakologia ihmisillä

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

Eläinfarmakologia

Koe-eläinmalleissa leflunomidi on todettu tehokkaaksi hoidoksi artriitissa, muissa autoimmuunisairauksissa sekä elinsiirroissa, etenkin annettaessa herkistysvaiheen aikana. Sillä on immuunivastetta moduloivia/immunosuppressiivisia sekä tulehdusta ehkäiseviä vaikutuksia, ja se toimii antiproliferatiivisesti. Autoimmuunisairauksien eläinmalleissa leflunomidin suojaavat vaikutukset tulevat parhaiten esille, kun sitä

annetaan sairauden etenemisen varhaisessa vaiheessa.

In vivo leflunomidi metaboloituu nopeasti ja lähes täydellisesti A771726:ksi, joka on aktiivinen *in vitro*, ja jonka oletetaan vastaavan lääkkeen terapeuttisesta tehosta.

Vaikutusmekanismi

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

Nivelreuma

Leflunomidin kliininen teho nivelreuman hoidossa on osoitettu neljässä kontrolloidussa tutkimuksessa (yksi faasin II ja kolme faasin III tutkimusta). Faasin II tutkimuksessa YU203 satunnaistettiin 402 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta saamaan joko lumelääkettä (n = 102) tai leflunomidia annoksella 5 mg/vrk (n = 95), 10 mg/vrk (n = 101) tai 25 mg/vrk (n = 104). Hoitojakson pituus oli 6 kuukautta.

Faasin III tutkimuksissa kaikki leflunomidia saaneet potilaat käyttivät aloitusannosta 100 mg kolmen vuorokauden ajan. Tutkimuksessa MN301 satunnaistettiin 358 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta saamaan joko leflunomidia annoksella 20 mg/vrk (n = 133), sulfasalatsiinia annoksella 2 g/vrk (n = 133) tai lumelääkettä (n = 92). Hoidon pituus oli 6 kuukautta. Tutkimus MN303 oli vapaaehtoinen, kuusi kuukautta kestänyt sokkoutettu jatko-osa MN301 tutkimukselle, jossa ei ollut lumelääkeryhmää. Tämän tutkimuksen avulla saatiin 12 kuukauden vertailu leflunomidin ja sulfasalatsiinin käytöstä.

Tutkimusta MN302 varten satunnaistettiin 999 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta saamaan joko leflunomidia annoksella 20 mg/vrk (n = 501) tai metotreksaattia alkuun 7,5 mg/viikko, jota sitten lisättiin annokseen 15 mg/viikko (n = 498). Tutkimuksen aikana folaattilisan käyttö oli vapaaehtoista, ja sitä annettiin vain 10 %:lle potilaista. Hoitojakson pituus oli 12 kuukautta.

Tutkimusta US301 varten satunnaistettiin 482 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta saamaan joko leflunomidia annoksella 20 mg/vrk (n = 182), metotreksaattia alkuun 7,5 mg/viikko, jota sitten lisättiin annokseen 15 mg/viikko (n = 182), tai lumelääkettä (n = 118). Kaikki potilaat saivat lisäksi 1 mg folaattia kahdesti päivässä. Hoidon kesto oli 12 kuukautta.

Kaikissa kolmessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa leflunomidilääkitys annoksella ≥ 10 mg/vrk (10 - 25 mg tutkimuksessa YU203; 20 mg tutkimuksissa MN301 ja US301) oli tilastollisesti merkitsevästi lumelääkettä parempi nivelreumaoireiden merkkien ja oireiden vähentämisessä. ACR:n (American College of Rheumatology) mukaiset vasteluvut tutkimuksessa YU203 olivat 27,7 % lumelääkkeelle; 31,9 % 5 mg:n leflunomidiannokselle; 50,5 % 10 mg:n leflunomidiannokselle ja 54,5 % 25 mg:n leflunomidiannokselle per vuorokausi. Faasin III tutkimuksissa ACR:n mukaiset vasteluvut 20 mg:n/vrk leflunomidiannoksella olivat 54,6 % (tutkimus MN301) ja 49,4 % (tutkimus US301), kun vastaavat luvut lumelääkkeellä olivat 28,6 % ja 26,3 %. 12 kuukauden aktiivilääkityksen jälkeen ACR:n mukaiset vasteluvut leflunomidipotilailla olivat 52,3 % (tutkimukset MN301/303), 50,5 % (tutkimus MN302) ja 49,4 % (tutkimus US301); kun vastaava luku sulfasalatsiinia saaneilla potilailla oli 53,8 % (tutkimukset MN301/303) ja vastaavat luvut metotreksaattia saaneilla potilailla olivat 64,8 % (tutkimus MN302) sekä 43,9 % (tutkimus US301).

Tutkimuksessa MN302 leflunomidin teho oli merkitsevästi heikompi kuin metotreksaatin. Tutkimuksessa US301 ei sen sijaan havaittu merkittäviä eroja leflunomidin ja metotreksaatin välillä mitä ensisijaisiin tehoparametreihin tulee. Leflunomidin ja sulfasalatsiinin välillä ei havaittu eroja (tutkimus MN301). Leflunomidihoidon teho oli selkeästi nähtävissä yhden kuukauden hoidon jälkeen, ja teho vakiintui 3 - 6 kuukauden kuluessa sekä pysyi yllä koko hoitojakson ajan.

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmin suoritettussa tutkimuksessa verrattiin kahdella eri ylläpitoannoksella (10 mg ja 20 mg leflunomidia) aikaansaataavaa suhteellista tehoa. Tuloksista päätellen 20 mg:n ylläpitoannoksella toteutettu hoito oli tehokkaampaa, mutta turvallisuutta koskevat tulokset olivat paremmat 10 mg:n annostasolla.

Pediatriset potilaat

Leflunomidin vaikutusta tutkittiin yhdessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 94 monen nivelen lastenreumaa sairastavaa potilasta (47 potilasta tutkimushaaraa kohti). Potilaat olivat 3 - 17-vuotiaita, heillä oli aktiivisessa vaiheessa oleva, monen nivelen lastenreuma, ja he eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattia tai leflunomidia. Tutkimukseen otettujen lasten reuman puhkeamissyylä ei ollut väliä. Tässä tutkimuksessa leflunomidin lataus- ja ylläpitoannokset määräytyivät painon perusteella (kolme painoluokkaa): < 20 kg, 20 - 40 kg, ja > 40 kg. Erot vasteluvuissa 16 viikon hoidon jälkeen olivat tilastollisesti merkitsevät metotreksaatin eduksi, kun lastenreuman lieventymisen määritelmänä (DOI) oli $\geq 30\%$ ($p = 0,02$). Vasteen saaneilla potilailla tämä vaste säilyi 48 viikkoa, (ks. kohta 4.2).

Leflunomidin ja metotreksaatin haittavaikutusprofiilit vaikuttavat samantyyppisiltä, mutta kevyemmällä lapsilla käytetty annos johti suhteellisen alhaiseen altistumiseen (ks. kohta 5.2). Tehokkaan ja turvallisen annossuosituksen antaminen näiden tulosten perusteella ei ole mahdollista.

Psoriaattinen artriitti

Leflunomidin tehoa psoriaattisen artriitin hoidossa on osoitettu yhdessä kontrolloidussa, satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (3L01), johon osallistui 188 psoriaattista artriittia sairastavaa potilasta. Tutkimuksessa käytetty annos oli 20 mg/vrk ja hoidon kesto 6 kuukautta.

Tutkimuksessa leflunomidi annoksella 20 mg/vrk oli merkitsevästi lumelääkettä parempi psoriaattista artriittia sairastavien potilaiden nivel tulehdusoireiden lievittämisessä: Kuuden hoitokuukauden jälkeen PsARC-vaste (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) oli saavutettu 59 %:lla leflunomidia saaneista potilaista ja 29,7 %:lla lumelääkeryhmän potilaista ($p < 0,0001$). Leflunomidin toimintakykyä parantava ja ihovaurioita vähentävä vaikutus oli kohtalainen.

Markkinoilletulon jälkeiset tutkimukset

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

5.2 Farmakokinetiikka

Leflunomidi muuttuu nopeasti suolen seinämässä ja maksan ensikierron kautta tapahtuvan metabolian myötä (renkaan avautuminen) aktiiviseksi metaboliitiksi A771726. Kolmella terveellä vapaaehtoisella koehenkilöllä ei havaittu muuttumatonta, radioaktiivisesti leimattua ^{14}C -leflunomidia plasmassa, virtsassa tai ulosteissa. Muiden tutkimusten yhteydessä muuttumattoman leflunomidin pitoisuuksia plasmassa on harvoin todettu, ja silloinkin vain ng/ml-pitoisuuksina. Radioaktiivisen leiman avulla ainoa plasmassa todettu metaboliitti oli A771726. Tämä metaboliitti vastaa pääosin yksin kaikesta Leflunomide Stada -valmisteen *in vivo*-aktiivisuudesta.

Imeytyminen

^{14}C -tutkimuksesta kerätyt imeytyvyystiedot viittaavat siihen, että ainakin 82 - 95 % annoksesta imeytyy. A771726:n huippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluva aika vaihtelee suuresti; ja maksimipitoisuudet voidaan saavuttaa 1 - 24 tunnissa kerta-annoksen jälkeen. Leflunomidin voi ottaa ruokailun yhteydessä, sillä lääkkeen imeytyvyys on samaa luokkaa sekä tyhjään vatsaan että ruokailun yhteydessä otettuna. Johtuen A771726:n hyvin pitkästä puoliintumisajasta (noin 2 viikkoa), kliinisissä tutkimuksissa käytettiin latausannosta 100 mg/vrk kolmen vuorokauden ajan edesauttamaan nopeaa A771726:n pitoisuuksien vakaan tilan saavuttamista. On arvioitu, että ilman latausannosta vakaan tilan pitoisuuden saavuttaminen plasmassa

vaatisi lähes kahden kuukauden annostelun. Toistuvaa annostelua koskevissa reumatutkimuksissa farmakokineettiset parametrit olivat lineaariset annosvälillä 5 - 25 mg. Näissä tutkimuksissa kliininen teho riippui pitkälti A771726:n pitoisuudesta plasmassa sekä leflunomidin vuorokausiannoksesta. Annostasolla 20 mg/vrk A771726:n keskimääräinen pitoisuus plasmassa oli vakaassa tilassa 35 mikrog/ml. Kerta-annokseen verrattuna vakaan tilan pitoisuudet plasmassa ovat noin 33 - 35-kertaiset.

Jakautuminen

Ihmisen plasmassa A771726 esiintyy hyvin pitkälti proteiineihin (albumiiniin) sitoutuneena. Sitoutumattomana on noin 0,62 % A771726:n kokonaismäärästä plasmassa. Terapeuttisella pitoisuusalueella A771726:n sitoutuminen on lineaarista. Reumapotilailla sekä kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla A771726:n sitoutuminen plasman proteiineihin näytti olevan hieman vähäisempää sekä vaihtelevampaa. A771726:n korkea proteiineihin sitoutumisen aste saattaa johtaa muiden laajasti proteiineihin sitoutuvien lääkeaineiden syrjäyttämiseen proteiineista. *In vitro* -menetelmin suoritetuissa plasman proteiineihin sitoutumista koskevissa interaktiotutkimuksissa varfariinin kanssa kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla ei kuitenkaan nähty yhteisvaikutuksia. Vastaavat tutkimukset ibuprofeenin ja diklofenaakin kanssa osoittivat, etteivät nämä lääkeaineet syrjäyttäneet A771726-metaboliittia; kun tolbutamidi puolestaan aiheutti A771726:n vapaan fraktion suurenemisen 2 - 3-kertaiseksi. A771726 syrjäytti ibuprofeenin, diklofenaakin ja tolbutamidin, mutta näiden lääkeaineiden vapaana olevien fraktioiden osuudet kasvoivat vain 10 - 50 %. Mitään merkkejä siitä, että näillä vaikutuksilla olisi kliinistä merkitystä, ei ole nähty. Yhtenevästi laajan proteiineihin sitoutumisen kanssa A771726:lla on pieni näennäinen jakaantumistilavuus (noin 11 litraa). Kertymistä etenkin erytrosyytteihin ei ole havaittu.

Biotransformaatio

Leflunomidi metaboloituu yhdeksi päämetaboliitiksi (A771726) sekä useiksi vähäisemmiksi metaboliiteiksi - mukaan lukien TFMA (4-trifluorometyylianiiliini). Leflunomidin metabolinen biotransformaatio A771726:ksi ja sitä seuraavat metaboliavaiheet eivät ole vain yhden entsyymin kontrolloimia, ja metabolian on osoitettu tapahtuvan sekä mikrosomaalisessa että sytosolisessa solufraktiossa. Interaktiotutkimukset simetidiinin (epäspesifisen sytokromi P450:n estäjän) ja rifampisiinin (epäspesifisen sytokromi P450:n induktorin) kanssa viittaavat siihen, että CYP-entsyymit osallistuisivat leflunomidin metaboliaan vain vähäisessä määrin *in vivo*.

Eliminaatio

A771726:n eliminaatio on hidasta ja sitä kuvaava näennäinen puhdistuma on noin 31 ml/h. Eliminaation puoliintumisaika potilailla on noin 2 viikkoa. Radioleimatun leflunomidiannoksen jälkeen radioaktiivisuutta erittyi samassa suhteessa sekä ulosteeseen (ilmeisesti eliminoitumalla sapen kautta) että virtsaan. A771726-metaboliittia oli havaittavissa virtsassa ja ulosteissa vielä 36 vuorokauden kuluttua kerta-annoksen jälkeen. Pääasialliset leflunomidimetaboliitit virtsassa olivat glukuronideja (esiintyivät pääosin 0 - 24 h kuluessa kerätyissä näytteissä) ja A771726:n oksaniilihapon johdannaisia. Ulosteisiin erittynyt pääkomponentti oli A771726.

Ihmisellä suun kautta otettu aktiivihiihisuspensio tai kolestyramiini johtavat merkittävään A771726:n eliminaationopeuden kasvuun ja pitoisuuksien pienenemiseen plasmassa (ks. kohta 4.9). Tämän oletetaan tapahtuvan suolistosta tapahtuvan diffuusion ja/tai enterohepaattisen kierron estymisen välityksellä.

Munuaisten vajaatoiminta

Kun 100 mg:n leflunomidikerta-annokset annettiin kolmelle hemodialyysipotilaalle sekä kolmelle jatkuvaa peritoneaalidialyysia (CAPD) saavalle potilaalle, A771726:n farmakokinetiikka vaikutti samankaltaiselta CAPD-potilailla kuin terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä. Hemodialyysipotilailla havaittiin tavallista nopeampaa eliminaatiota, mikä ei johtunut lääkkeen erittymisestä dialyysaattiin.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilaiden hoidosta ei ole olemassa tietoja. Aktiivinen metaboliitti A771726 sitoutuu pitkälti proteiineihin ja erittyy maksametabolian sekä sapen kautta. Heikentynyt maksan toiminta saattaa vaikuttaa näihin mekanismeihin.

Pediatriset potilaat

A771726:n farmakokinetiikkaa on selvitetty suun kautta annetun leflunomidiannoksen jälkeen 73:lla monen nivelen lastenreumaa (JRA) sairastavalla, 3 - 17-vuotiaalla lapsipotilaalla. Näiden tutkimusten pohjalta tehtyjen populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella on osoitettu, että A771726:n systeeminen altistus ≤ 40 kiloa painavilla lapsipotilailla on pienempi (mitattuna C_{ss} :llä) kuin aikuisilla reumapotilailla (ks. kohta 4.2).

Läkkäät potilaat

lääkäiden potilaiden (> 65 vuotta) farmakokinetiikasta tietoa on vain rajallisesti, mutta olemassa olevat tiedot ovat yhteneväiset nuoremmilta mitattujen tulosten kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suun kautta sekä intraperitoneaalisesti annetun leflunomidin akuuttia toksisuutta on tutkittu hiirillä ja rotilla. Toistuvan, hiirille enintään 3 kk:n, rotille sekä koirille enintään 6 kk:n ja apinoille enintään 1 kk:n ajan suun kautta tapahtuneen leflunomidialtistuksen perusteella lääkkeen toksisten vaikutusten pääasiallisten kohde-elinten todettiin olevan luuydin, veri, ruoansulatuskanava, iho, perna, kateenkorva sekä imusolmukkeet. Pääasialliset vaikutukset olivat anemia, leukopenia, vähentynyt verihiutaleiden määrä ja pansytopenia, jotka heijastavat lääkeaineen pääasiallista vaikutusmekanismia (DNA-synteesin estoa). Rotilla ja koirilla todettiin Heinzin ja/tai Howell-Jollyn kappaleita. Muiden sydämeen, maksaan, sarveiskalvoon ja hengitysteihin kohdistuneiden vaikutusten voitiin katsoa johtuneen immunosuppression aiheuttamista infektioista. Eläimillä ilmeni toksisuuksia ihmisten terapeuttisia annoksia vastaavalla annostasolla.

Tutkimuksissa leflunomidi ei ollut mutageeninen. Lääkeaineen vähäisempi metaboliitti, TFMA (4-trifluorometyylianiiliini), aiheutti kuitenkin klastogeenisuutta sekä pistemutaatioita *in vitro*, mutta riittävää tietoa sen mahdollisista vastaavista vaikutuksista *in vivo* ei ole saatavilla.

Rotilla suoritetussa karsinogeenisuustutkimuksessa leflunomidi ei osoittanut karsinogeenista potentiaalia. Karsinogeenisuustutkimuksessa hiirillä malignin lymfooman ilmaantuvuus sen sijaan lisääntyi suurinta tutkittua annosta saaneilla uroshiirillä. Tämän katsottiin johtuvan leflunomidin immunosuppressiivisista vaikutuksista. Naarashiirillä todettiin bronkioalveolaaristen adenoomien ja keuhkokarsinoomien ilmaantuvuuden lisääntymistä annoksen koosta riippuen. Hiirillä todettujen löydösten merkitystä leflunomidin kliiniselle käytölle ei varmuudella tiedetä.

Leflunomidi ei ollut antigeeninen eläinmalleissa.

Rotilla ja kaneilla leflunomidi oli alkiotoksinen ja teratogeeninen sellaisilla annostasoilla, jotka vastasivat ihmisten terapeuttisia annoksia. Toistuvaa altistusta koskeneissa toksisuuskokeissa leflunomidilla havaittiin haitallisia vaikutuksia urosten lisääntymiselimiin. Eläinten fertilitiitti ei kuitenkaan heikentynyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

maissitärkkelys,
povidoni (E 1201),
krospovidoni (E 1202),
kolloidinen, vedetön piidioksidi,
magnesiumstearaatti (E 470b),
laktoosimonohydraatti.

Kalvopäällyste:

talkki (E 553b),

hypromelloosi (E 464),
titaanidioksidi (E 171),
keltainen rautaoksidi,
makrogoli 8000.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Al/Al-läpipainopakkaus.

Leflunomide Stada 20 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana 30, 90, 100, 150 ja 200 kalvopäällysteistä tablettia sisältävinä pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27982

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.3.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.4.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leflunomide STADA 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg leflunomid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 37 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Leflunomide STADA 20 mg filmdragerade tabletter är gula, runda och bikonvexa samt filmdragerade tabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Leflunomid är indicerat för behandling av vuxna patienter med:

- aktiv reumatoid artrit såsom ett ”sjukdomsmodifierande antireumatiskt medel” (s.k. DMARD),
- aktiv psoriasisartrit.

Nyligen genomförd eller samtidig behandling med hepatotoxiska eller hematotoxiska DMARD (t.ex. metotrexat) kan resultera i ökad risk för allvarliga biverkningar. Därför måste nytta/risk aspekter noga beaktas vid start av leflunomidbehandling.

Byte från leflunomid till annat DMARD utan att genomföra wash-out procedur (se avsnitt 4.4) kan medföra ökad risk för biverkningar även lång tid efter bytet.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen med Leflunomide Stada ska initieras och övervakas av specialister med erfarenhet av behandling av reumatoid artrit och psoriasisartrit.

Alaninaminotransferas (ALAT) eller serum glutamopyruvattransferas (SGPT) och en komplett blodstatus (inklusive differentialräkning av vita blodkroppar och räkning av trombocyter) måste utföras samtidigt och med samma frekvens:

- innan behandling med leflunomid insätts,
- varannan vecka under de första sex månaderna av behandlingen och
- därefter var åttonde vecka (se avsnitt 4.4)

Dosering

- Vid reumatoid artrit: Behandling med leflunomid inleds vanligen med en startdos på 100 mg en gång om dagen under 3 dagar. Uteslutande av startdosen kan minska risken för biverkningar (se avsnitt 5.1). Rekommenderad underhållsdos är 10 mg – 20 mg en gång dagligen beroende på sjukdomens svårighetsgrad (aktivitet).
- Vid psoriasisartrit: Behandling med leflunomid inleds med en startdos på 100 mg en gång dagligen under 3 dagar. Rekommenderad underhållsdos är 20 mg leflunomid en gång per dag (se avsnitt 5.1).

Behandlingseffekt ses vanligtvis efter 4 till 6 veckor och ytterligare effekt kan ses under 4 till 6 månader.

Dosjustering krävs ej för behandling av patienter med lätt nedsatt njurfunktion.

Dosjustering för äldre över 65 år är inte nödvändig.

Pediatrik population

Leflunomide Stada rekommenderas inte för användning hos patienter under 18 års ålder eftersom effekt och säkerhet inte har visats vid juvenil reumatoid artrit (JRA) (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

Leflunomide Stada tabletter ska sväljas hela med tillräcklig mängd vätska. Absorptionen av leflunomid påverkas ej av samtidigt födointag.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet (särskilt tidigare Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme) mot den aktiva substansen, mot den aktiva huvudmetaboliten teriflunomid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med försämrad leverfunktion.
- Patienter med allvarlig immundefekt, t.ex. AIDS.
- Patienter med signifikant försämrad benmärgsfunktion eller signifikant anemi, leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni av annan orsak än reumatoid- eller psoriasisartrit.
- Patienter med allvarliga infektioner (se avsnitt 4.4).
- Patienter med måttlig till allvarlig njursvikt, då data är otillräckliga för denna patientgrupp.
- Patienter med allvarlig hypoproteinemi, t.ex. vid nefrotiska syndrom.
- Gravida kvinnor eller fertila kvinnor som ej använder preventivmedel under behandling med leflunomid så länge som plasmanivåerna av den aktiva metaboliten är högre än 0,02 mg/l (se avsnitt 4.6). Graviditet ska uteslutas innan behandling med leflunomid startas.
- Ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig behandling med hepatotoxiska och hematotoxiska DMARDs (t.ex. metotrexat) kan ej tillåtas.

Den aktiva metaboliten av leflunomid, A771726, har lång halveringstid, vanligtvis 1 till 4 veckor. Allvarliga biverkningar kan inträffa (t.ex. hepatotoxicitet, hemotoxicitet eller allergiska reaktioner, se nedan), även om leflunomidbehandlingen har avslutats. Därför ska en wash-out procedur genomföras när sådan toxicitet inträffar eller när A771726 av någon annan anledning snabbt behöver elimineras ut ur kroppen. Proceduren kan upprepas om nödvändigt ur klinisk synpunkt.

För wash-out procedurer och andra rekommenderade åtgärder vid önskad eller oplanerad graviditet, se avsnitt 4.6.

Leverreaktioner

Sällsynta fall av allvarlig leverskada, även fall med dödlig utgång, har rapporterats i samband med användning av leflunomid. De flesta fallen inträffade under de första 6 månaderna av behandlingen. Samtidig behandling med andra hepatotoxiska läkemedel var vanligt förekommande. Det är därför viktigt att övervakningsrekommendationerna följs noga.

ALAT (SGPT) måste kontrolleras innan behandlingen med leflunomid sätts in och med samma intervall som blodstatus görs (varannan vecka) under de första sex månaderna av behandlingen och därefter var åttonde vecka.

För ALAT (SGPT)-stegringar mellan 2 och 3 gånger det övre normalvärdet, kan en dossänkning från 20 mg till 10 mg övervägas och en veckovis övervakning av laboratorievärden måste då utföras. Om ALAT (SGPT)-stegringarna fortsätter att överskrida den övre normalgränsen mer än tvåfaldigt eller om ALAT (SGPT)-stegringarna är mer än 3-faldiga den övre normalgränsen måste leflunomidbehandlingen avbrytas och en wash-out procedur påbörjas. Det rekommenderas att övervakning av leverenzymerna fortsätter efter det att man avslutat leflunomidbehandlingen fram tills dess att levervärdena har normaliserats.

På grund av risk för additiva hepatotoxiska effekter rekommenderas att alkohol undviks under behandling med leflunomid.

Eftersom den aktiva metaboliten av leflunomid, A771726, har hög proteinbindningsgrad och elimineras via levermetabolism och biliär sekretion, förväntas plasmanivåer av A771726 öka hos patienter med hypoproteinemi. Leflunomide Stada är kontraindicerat hos patienter med svår hypoproteinemi eller allvarlig försämring av leverfunktionen (se avsnitt 4.3).

Hematologiska reaktioner

Samtidigt som ALAT bestäms görs en komplett räkning av blodkroppar, inklusive räkning av vita blodkroppar med differentialräkning och trombocyter, detta måste utföras innan behandling med leflunomid påbörjas samt varannan vecka under de första sex månaderna av behandling och därefter var åttonde vecka.

Patienter med existerande anemi, leukopeni och/eller trombocytopeni samt patienter med nedsatt benmärgsfunktion eller risk för benmärgssuppression, har ökad risk för hematologiska rubbningar. Om sådana effekter förekommer, ska en wash-out (se nedan) för att reducera plasmanivåerna av A771726 övervägas.

I fall av svåra hematologiska reaktioner, inklusive pancytopeni, ska Leflunomide Stada samt annan myelosuppressiv behandling som ges samtidigt avbrytas och wash-out procedur för leflunomid påbörjas.

Kombinationer med andra behandlingar

Användning av leflunomid tillsammans med antimalariamedel som används vid reumatiska sjukdomar (t.ex. klorokin och hydroxiklorokin), intramuskulärt eller oralt guld, D-penicillamin, azatioprin och andra immunosuppressiva medel inklusive tumörnekrosfaktor-alfa-hämmare (TNF-a) har ännu inte studerats tillräckligt i randomiserade studier (med undantag av metotrexat, se avsnitt 4.5). Risken förenad med kombinationsbehandling, särskilt vid långtidsbehandling, är okänd. Eftersom sådan behandling kan leda till ökad eller till och med synergistisk toxicitet (t.ex. hepato- eller hematotoxicitet), tillråds inte kombination med annat DMARD (t.ex. metotrexat).

Samtidig administrering av teriflunomid med leflunomid rekommenderas ej, då leflunomid är teriflunomids moderssubstans.

Byte till andra behandlingar

Eftersom leflunomid kvarstår länge i kroppen, kan byte till ett annat DMARD (t.ex. metotrexat) utan att man genomför en wash-out period (se nedan) ytterligare öka risken även efter lång tid efter bytet (såsom kinetisk interaktion, organotoxicitet).

Tidigare behandling med hepatotoxiska eller hematotoxiska läkemedel (t.ex. metotrexat) kan resultera i ökade biverkningar. Därför måste nytta/risk aspekter noggrant beaktas vid start av leflunomidbehandling och tätare övervakning rekommenderas under den första tiden efter bytet.

Hudreaktioner

Vid ulcerös stomatit ska leflunomidbehandling avbrytas.

Mycket sällsynta fall av Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats hos patienter som behandlas med leflunomid. Sådana reaktioner i hud och/eller slemhinna, som väcker misstanke om sådana svåra reaktioner, observeras ska Leflunomide Stada samt annan behandling som möjligt kan sammankopplas med reaktionen avbrytas. Wash-out procedur för leflunomid ska påbörjas omedelbart. En fullständig wash-out är nödvändig i sådana fall. Återexponering för leflunomid är i sådana fall kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Pustulös psoriasis och förvärrad psoriasis har rapporterats efter användning av leflunomid. Utsättning av behandling kan övervägas med hänsyn till patientens sjukdom och anamnes.

Infektioner

Det är känt att läkemedel med immunosuppressiva egenskaper - som leflunomid - kan göra patienter mer känsliga för infektioner, inklusive opportunistiska infektioner. Infektionerna kan vara av mer allvarlig natur och kan därför kräva tidig och intensiv behandling. I det fall då allvarlig, okontrollerad infektion inträffar, kan det vara nödvändigt att avbryta leflunomidbehandlingen och påbörja utsöndringsproceduren såsom beskrivs nedan.

Sällsynta fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter som fått leflunomid och andra immunosuppressiva läkemedel.

Innan behandling inleds bör alla patienter utvärderas avseende aktiv och inaktiv (latent) tuberkulos enligt lokala rekommendationer. Detta kan innefatta anamnes, möjlig tidigare kontakt med tuberkulos, och/eller lämplig screening såsom lungröntgen, tuberkulinprov och/eller IGRA-test (interferon-gamma release assay) där tillämpligt. Förskrivare erinras om risken för falskt negativt resultat på tuberkulinprov, särskilt hos svårt sjuka eller immunosupprimerade patienter. Patienter med tuberkulos i anamnesen bör monitoreras noggrant på grund av risken för reaktivering av infektionen.

Reaktioner i andningsvägarna

Interstitiell lungsjukdom och sällsynta fall av pulmonell hypertension har rapporterats vid behandling med leflunomid (se avsnitt 4.8). Patienter som tidigare haft interstitiell lungsjukdom kan löpa en ökad risk för dessa tillstånd. Interstitiell lungsjukdom kan vara fatal och den kan uppkomma akut under behandlingen. Lungsymtom som hosta och dyspné kan vara en anledning till att avbryta behandlingen och föranstalta om vidare utredning.

Perifer neuropati

Fall av perifer neuropati har rapporterats hos patienter som får leflunomid. Tillståndet förbättrades för de flesta patienter efter att behandlingen med leflunomid avbrutits. Studieresultat visade dock stor spridning och vissa patienter hade ihållande symptom. Högre ålder än 60 år, samtidig behandling med neurotoxiska läkemedel och diabetes kan öka risken för perifer neuropati. Om en patient som tar leflunomid utvecklar perifer neuropati, överväg att avbryta behandlingen med leflunomid och överväg att utföra proceduren för läkemedelselimination (se avsnitt 4.4).

Blodtryck

Blodtrycket måste kontrolleras innan behandling med leflunomid påbörjas och fortsätta regelbundet därefter.

Kolit

Kolit, inräknat mikroskopisk kolit, har rapporterats hos patienter som behandlas med leflunomid. Patienter som behandlas med leflunomid och får oförklarlig kronisk diarré ska genomgå lämpliga diagnostiska förfaranden.

Reproduktivitet (rekommendationer för män)

Manliga patienter ska uppmärksammas på risken för manligt medierad fetal toxicitet. Tillförlitlig kontraception ska användas under behandling med leflunomid.

Det finns inga specifika data avseende risken för manligt medierad fetal toxicitet. Djurstudier för att undersöka denna specifika risk har ej utförts. För att minska en eventuell risk ska män som önskar skaffa barn överväga att avbryta behandling med leflunomid och ta kolestyramin 8 g 3 gånger dagligen under 11 dagar eller 50 g aktivt kolpulver 4 gånger dagligen under 11 dagar.

I båda fallen mäts därefter plasmakoncentrationen av A771726 första gången. Plasmakoncentrationen av A771726 mäts ytterligare en gång efter ett intervall av minst 14 dagar. Om båda mättillfällena ger plasmakoncentrationer under 0,02 mg/l, och efter att det har gått minst 3 månader, är risken för fetal toxicitet väldigt låg.

Wash-out procedur

8 g kolestyramin administreras tre gånger dagligen. Alternativt ges 50 g aktivt kolpulver fyra gånger dagligen. En fullständig wash-out period varar normalt 11 dagar. Periodens längd kan ändras beroende på kliniska eller laboratoriska variabler.

Interferens vid bestämning av nivåerna av joniserat kalcium

Mätningen av nivåerna av joniserat kalcium kan visa på falskt sänkta värden under behandling med leflunomid och/eller teriflunomid (som är en aktiv metabolit av leflunomid) beroende på den typ av analysator som används vid mätning av joniserat kalcium (t.ex. blodgasanalysator). Därför bör man ifrågasätta rimligheten i observerade sänkta nivåer av joniserat kalcium hos patienter som behandlas med leflunomid eller teriflunomid. Om mätningarna är tvivelaktiga rekommenderas att man fastställer den totala koncentrationen av albuminkorrigerat serumkalcium.

Laktos

Leflunomide Stada innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, laktasbrist (hos samer) eller malabsorption av glukos-galaktos, ska inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Ökad biverkningsfrekvens kan inträffa vid nyligen genomförd eller samtidig behandling med hepatotoxiska eller hematotoxiska läkemedel eller om behandlingen med leflunomid följs av sådana läkemedel utan wash out-period (se även råd angående kombinationer med andra behandlingar, avsnitt 4.4). Därför är tätare övervakning av leverenzymmer och hematologiska parametrar att rekommendera under den första tiden efter bytet.

Metotrexat

I en liten studie (n=30) med samtidig administration av leflunomid (10 till 20 mg per dag) och metotrexat (10 till 25 mg per vecka) sågs en två- till trefaldig ökning av leverenzymnivåerna bland 5 av 30 patienter. Förhöjningen gick tillbaka hos 2 patienter som fortsatte med behandling av båda läkemedlen och hos 3 efter att behandlingen med leflunomid avbröts. En mer än trefaldig ökning sågs hos 5 andra patienter. Även denna höjning gick tillbaka hos 2 patienter som fortsatte med behandling av båda läkemedlen och hos 3 efter att behandlingen med leflunomid avbröts.

Farmakokinetisk interaktion mellan leflunomid (10 till 20 mg per dag) och metotrexat (10 till 25 mg per vecka) har inte observerats hos patienter med reumatoid artrit.

Vaccinationer

Inga kliniska data avseende effekt och säkerhet av vaccinationer under leflunomidbehandling finns tillgängliga. Vaccinering med levande försvagat vaccin rekommenderas emellertid inte. Leflunomids långa halveringstid ska beaktas när administrering med levande försvagat vaccin efter avslutad Leflunomide Stada-behandling övervägs.

Warfarin och andra antikoagulantia av kumarintyp

Fall med ökad protrombintid har rapporterats när leflunomid och warfarin har administrerats samtidigt. En farmakodynamisk interaktion med warfarin observerades med A771726 i en klinisk farmakologisk studie (se nedan). Då warfarin och andra antikoagulantia av kumarintyp administreras samtidigt rekommenderas därför noggrann uppföljning och monitorering av INR (international normalised ratio).

NSAID-läkemedel/Kortikosteroider

Om patienten redan får NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) och/eller kortikosteroider kan denna behandling fortsätta efter att leflunomidbehandling inleds.

Andra läkemedels effekt på leflunomid:

Kolestyramin eller aktivt kol

Patienter som erhåller leflunomid bör ej behandlas med kolestyramin eller aktivt kolpulver, eftersom detta leder till en snabb och signifikant minskning av plasmakoncentrationen av A771726 (den aktiva metaboliten av leflunomid; se även avsnitt 5). Mekanismen antas bestå i att enterohepatisk recirkulation och/eller gastrointestinal dialys av A771726 avbrytes.

Hämmare och inducerare av CYP450

In vitro-studier på hämning av humana levermikrosomer antyder att cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 och 3A4 är involverade i leflunomids metabolism. En *in vivo*-interaktionsstudie med leflunomid och cimetidin (icke-specifik svag cytokrom P450 (CYP) hämmare) visar avsaknad av signifikant påverkan på A771726-exponering. Efter samtidig administrering av en enkeldos av leflunomid till patienter som fick multipla doser av rifampicin (icke-specifik cytokrom P450 inducerare) ökade A771726 max-nivåer med ca 40%, samtidigt som AUC inte ändrades signifikant. Mekanismen bakom denna effekt är oklar.

Leflunomids effekt på andra läkemedel:

Orala antikonceptionsmedel

I en studie där leflunomid gavs tillsammans med ett trefasiskt peroralt antikonceptionsmedel med 30 µg etinylöstradiol till friska kvinnor sågs ingen minskning av den antikonceptiva aktiviteten och farmakokinetiken för A771726 var inom förutsedda gränser. En farmakokinetisk interaktion med orala antikonceptionsmedel observerades med A771726 (se nedan).

Följande farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktionsstudier utfördes med A771726 (leflunomids aktiva huvudmetabolit). Då liknande interaktioner mellan läkemedel inte kan uteslutas för leflunomid vid rekommenderade doser ska följande studieresultat och rekommendationer beaktas hos patienter som behandlas med leflunomid.

Effekt på repaglinid (CYP2C8-substrat)

Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC (1,7- respektive 2,4-faldigt) för repaglinid, vilket antyder att A771726 är en hämmare av CYP2C8 *in vivo*. Monitorering av patienter med samtidig användning av läkemedel som metaboliseras av CYP2C8, såsom repaglinid, paclitaxel, pioglitazon eller rosiglitazon, rekommenderas därför, då de kan ha en högre exponering.

Effekt på koffein (CYP1A2-substrat)

Upprepade doser av A771726 minskade genomsnittligt C_{max} och AUC för koffein (CYP1A2-substrat) med 18 respektive 55%, vilket antyder att A771726 kan vara en svag inducerare av CYP1A2 *in vivo*. Läkemedel

som metaboliserad av CYP1A2 (såsom duloxetin, alosetron, teofyllin och tizanidin) ska därför användas med försiktighet under behandlingen, då det kan leda till minskad effekt av dessa läkemedel.

Effekt på OAT3-substrat (organic anion transporter 3)

Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC för cefaklor (1,43- respektive 1,54-faldigt), vilket antyder att A771726 är en hämmare av OAT3 *in vivo*. Försiktighet rekommenderas därför vid samtidig administrering med substrat till OAT3, såsom cefaklor, bensylpenicillin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotrexat och zidovudin.

Effekt på BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) och/eller OATP1B1/B3-substrat (organic anion transporting polypeptide B1 and B3)

Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC för rosuvastatin (2,65- respektive 2,51-faldigt). Denna ökade exponering av rosuvastatin i plasma hade emellertid ingen tydlig påverkan på aktiviteten hos HMG-CoA-reduktas. Om de används tillsammans bör dosen rosuvastatin inte överskrida 10 mg dagligen. För andra substrat för BCRP (t ex metotrexat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin) och OATP-familjen, i synnerhet HMG-CoA-reduktashämmare (t ex simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotrexat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), bör samtidig användning också ske med försiktighet. Patienter ska följas noga för tecken och symtom på ökad exponering av läkemedlen och minskning av dosen av dessa läkemedel bör övervägas.

Effekt på orala antikonceptionsmedel (0,03 mg etinylestradiol och 0,15 mg levonorgestrel)

Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC₀₋₂₄ för etinylestradiol (1,58- respektive 1,54-faldigt) och C_{max} and AUC₀₋₂₄ för levonorgestrel (1,33- respektive 1,4-faldigt). Även om denna interaktion inte antas påverka effekten av orala antikonceptionsmedel negativt, bör hänsyn dock tas till typen av behandling med orala antikonceptionsmedel.

Effekt på warfarin (CYP2C9-substrat)

Upprepade doser av A771726 hade ingen effekt på S-warfarins farmakokinetik, vilket tyder på att A771726 inte är en hämmare eller inducerare av CYP2C9. En 25-procentig minskning av högsta INR (international normalised ratio) sågs dock när A771726 administrerades samtidigt med warfarin jämfört med warfarin enbart. Noggrann uppföljning och monitorering av INR rekommenderas därför när warfarin ges samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Den aktiva metaboliten av leflunomid, A771726, misstänks orsaka allvarliga fosterskador vid användning under graviditet.

Leflunomide Stada är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Fertila kvinnor måste använda tillförlitlig kontraception under och upp till 2 år efter behandling (se Vänteperiod nedan) eller upp till 11 dagar efter behandling (se förkortad "wash-out" procedur nedan).

Patienten ska rådas att kontakta läkare för graviditetstest om menstruationen försenas eller vid annan anledning till misstänkt graviditet. Om testet är positivt bör läkaren och patienten diskutera riskerna med graviditeten. Det är möjligt att snabb sänkning av blodnivåerna av den aktiva metaboliten genom elimineringsproceduren som beskrivs nedan, på den första dagen då menstruationen är försenad, kan minska risken för leflunomidpåverkan på fostret.

I en liten prospektiv studie på kvinnor (n=64) som oavsiktligt blev gravida medan de tog leflunomid maximalt 3 veckor efter konception och åtföljt av en läkemedelseliminations-procedur, observerades inga signifikanta skillnader ($p=0,13$) i den totala frekvensen av stora strukturella defekter (5,4%) jämfört med någon av jämförelsegrupperna (4,2% i den sjukdomsanpassade gruppen [n=108] och 4,2% hos friska gravida kvinnor [n=78]).

För kvinnor, som behandlas med leflunomid och som önskar bli gravida rekommenderas en av följande procedurer för att försäkra sig om att fostret inte utsätts för toxiska koncentrationer av A771726 (målkoncentration under 0,02 mg/l).

Vänteperiod

Plasmanivåer av A771726 kan förväntas vara högre än 0,02 mg/l under en längre tid. Koncentrationen kan förväntas sjunka under 0,02 mg/l cirka två år efter att behandlingen med leflunomid avbrutits.

Efter två års vänteperiod, mäts plasmakoncentrationen av A771726 första gången. Därefter mäts plasmakoncentrationen av A771726 ytterligare en gång efter ett intervall på minst 14 dagar. Om båda mättillfällena uppvisar plasmakoncentrationer på <0,02 mg/ml förväntas ej teratogena skador.

För ytterligare information om provtagningar, vänligen kontakta innehavaren av marknadsföringstillståndet eller dess lokala representant (se avsnitt 7).

Wash-out procedur

Efter det att behandlingen med leflunomid avbrutits:

- Tillför 8 g kolestyramin 3 gånger dagligen under en 11-dagarsperiod,
- alternativt 50 g aktivt kolpulver 4 gånger dagligen under en 11-dagarsperiod.

Oavsett vilken wash-out procedur som används krävs en verifikation med 2 separata prov med ett intervall av minst 14 dagar och en vänteperiod på en och en halv månad mellan den första plasmakoncentrationen under 0,02 mg/l och fertilisering.

Fertila kvinnor ska informeras om att det krävs en vänteperiod på cirka två år efter avbruten behandling innan de kan bli gravida. Om en vänteperiod på upp till cirka två år under tillförlitlig kontraception betraktas som opraktisk, kan profylaktisk initiering av en wash-out procedur tillrådas.

Både kolestyramin och aktivt kolpulver kan påverka absorptionen av östrogener och progesteroner på så sätt att tillförlitlig kontraception med orala antikonceptiva medel inte kan garanteras under wash-out proceduren med kolestyramin eller aktivt kolpulver. Alternativa kontraceptionsmetoder rekommenderas.

Amning

Djurstudier visar att leflunomid och dess metaboliter går över i bröstmjolk. Ammande kvinnor ska därför ej behandlas med leflunomid.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar såsom yrsel kan försämra patientens koncentrations- och reaktionsförmåga. I sådana fall ska patienterna låta bli att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna för leflunomid är: lätt förhöjning av blodtryck, leukopeni, parestesi, huvudvärk, yrsel, diarré, illamående, kräkning, påverkad munslemhinna (t.ex. aftös stomatit, munsår), buksmärta, ökat håravfall, eksem, utslag (inklusive makulopapulösa), klåda, torr hud, tenosynovit, förhöjt CK, anorexi, viktminskning (vanligen utan betydelse), asteni, milda allergiska reaktioner och förhöjda levervärden (transaminaser [speciellt ALAT], mindre ofta gamma-GT, alkaliska fosfataser, bilirubin).

Klassificering av förväntade frekvenser:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna med fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Sällsynta: allvarliga infektioner inklusive sepsis som kan få dödlig utgång

Liksom andra immunosuppressiva medel kan leflunomid öka känsligheten för infektioner, inklusive opportunistiska infektioner (se även avsnitt 4.4). Den totala incidensen av infektioner kan öka (särskilt rinit, bronkit och pneumoni).

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Risken för malignitet, särskilt lymfoproliferativa sjukdomar, ökar vid användning av vissa immunosuppressiva medel.

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: leukopeni (leukocyter $> 2 \times 10^9/l$)

Mindre vanliga: anemi, lätt trombocytopeni (trombocyter $< 100 \times 10^9/l$)

Sällsynta: pancytopeni (troligen genom antiproliferationsmekanism), leukopeni (leukocyter $< 2 \times 10^9/l$), eosinofili

Mycket sällsynta: agranulocytos

Nyligen genomgången, samtidig eller efterföljande användning av potentiellt myelotoxiska medel kan sammankopplas med en ökad risk för hematologiska effekter.

Immunsystemet

Vanliga: milda allergiska reaktioner

Mycket sällsynta: allvarliga anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, vaskulit, inklusive kutan nekrotiserande vaskulit

Metabolism och nutrition

Vanliga: förhöjt CK

Mindre vanliga: hypokalemi, hyperlipidemi, hypofosfatemi

Sällsynta: förhöjt LD

Ingen känd frekvens: hypouricemi

Psykiska störningar

Mindre vanliga: ångest

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga:: parestesi, huvudvärk, yrsel, perifer neuropati

Hjärtat

Vanliga: lätt förhöjt blodtryck

Sällsynta: kraftigt förhöjt blodtryck

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: interstitiell lungsjukdom (inkluderande interstitiell pneumoni), vilken kan vara fatal.

Ingen känd frekvens: pulmonell hypertension

Magtarmkanalen

<i>Vanliga:</i>	kolit, inräknat mikroskopisk kolit såsom lymfocytär kolit, kollagen kolit, diarré, illamående, kräkning, påverkad munslemhinna (t.ex. aftös stomatit, munsår), buksmärta
<i>Mindre vanliga:</i>	smakrubbningar
<i>Mycket sällsynta:</i>	pankreatit

Lever och gallvägar

<i>Vanliga:</i>	förhöjda levervärden (transaminaser [speciellt ALAT], mindre ofta gamma-GT, alkaliska fosfataser, bilirubin)
<i>Sällsynta:</i>	hepatit, gulsot/kolestas
<i>Mycket sällsynta:</i>	allvarlig leverskada såsom leversvikt och akut levernekros vilka kan få dödlig utgång

Hud och subkutan vävnad

<i>Vanliga:</i>	ökat håravfall, eksem, utslag (inklusive makulopapulösa), klåda, torr hud
<i>Mindre vanliga:</i>	urtikaria
<i>Mycket sällsynta:</i>	toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erytema multiforme
<i>Ingen känd frekvens:</i>	kutan lupus erythematosus, pustulös psoriasis eller förvärrad psoriasis, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

<i>Vanliga:</i>	tenosynovit
<i>Mindre vanliga:</i>	senruptur

Njurar och urinvägar

<i>Ingen känd frekvens:</i>	njursvikt
-----------------------------	-----------

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

<i>Ingen känd frekvens:</i>	marginell (reversibel) minskning av spermiekoncentration, totalt spermieantal och snabb progressiv motilitet
-----------------------------	--

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

<i>Vanliga:</i>	anorexi, viktnedgång (vanligen utan betydelse), asteni
-----------------	--

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Det har förekommit rapporter om kronisk överdosering hos patienter som dagligen tagit fem gånger den rekommenderade dosen och rapporter om akut överdos hos vuxna och barn. I de flesta rapporterna om överdosering förekom inga biverkningar. Biverkningar som var i överensstämmelse med leflunomids biverkningsprofil var: buksmärta, illamående, diarré, förhöjda levervärden, anemi, leukopeni, klåda och utslag.

Behandling

Vid överdosering eller intoxikation rekommenderas att kolestyramin eller aktivt kol ges för att påskynda elimineringen. Kolestyramin givet peroralt i en dos av 8 g tre gånger dagligen under 24 timmar till tre friska försökspersoner minskade plasmanivåerna av A771726 med ca 40% på 24 timmar och med 49 till 65% på 48 timmar.

Peroral administrering av aktivt kol (suspenderat pulver) eller via ventrikelsond (50 g var 6:e timme under 24 timmar) har visat sig kunna reducera plasmakoncentrationerna av den aktiva metaboliten A771726 med 37% på 24 timmar och med 48% på 48 timmar.

Dessa wash out-procedurer kan upprepas om så är kliniskt nödvändigt.

Studier med både hemodialys och CAPD (kontinuerlig peritonealdialys) antyder att A771726, leflunomids primära metabolit, inte är dialyserbar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: selektiva immunsuppressiva medel
ATC-kod: L04AA13.

Humanfarmakologi

Leflunomid är ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt medel med antiproliferativa egenskaper.

Djurfarmakologi

Leflunomid är effektivt i djurmodeller på såväl artrit som andra autoimmuna sjukdomar, och transplantation, huvudsakligen om det administreras under sensibiliseringsfas. Leflunomid har immunmodulerande och immunsuppressiva egenskaper. Det verkar som ett antiproliferativt medel och uppvisar antiinflammatoriska egenskaper. Leflunomid utövar de bästa skyddseffekterna på djurmodeller vid autoimmuna sjukdomar när det administreras i tidig fas av sjukdomsförloppet.

In vivo metaboliseras leflunomid snabbt och nästan fullständigt till A771726, som är aktivt *in vitro* och som antas svara för den terapeutiska effekten.

Verkningsmekanism

A771726, den aktiva metaboliten av leflunomid, hämmar humanenzymet dihydroorotdehydrogenas (DHODH) och utövar antiproliferativ aktivitet.

Reumatoid artrit

Effekten av leflunomid vid behandling av reumatoid artrit visades i fyra kontrollerade studier (1 i fas II och 3 i fas III). I fas II studien, studie YU203, randomiserades 402 patienter med aktiv reumatoid artrit till placebo (n=102), leflunomid 5 mg/dag (n=95), 10 mg/dag (n=101) eller 25 mg/dag (n=104). Behandlingens längd var 6 månader.

Alla leflunomidpatienter i fas III studierna fick en initialdos av 100 mg i tre dagar. Studie MN301 randomiserade 358 patienter med aktiv reumatoid artrit till leflunomid 20 mg/dag (n=133), sulfasalazin 2 g/dag (n=133), eller placebo (n=92). Behandlingens längd var 6 månader. Studie MN303 var en frivillig sex-månaders blind fortsättning på MN301 utan placeboarmen, resulterande i en 12-månaders jämförelse av leflunomid och sulfasalazin.

Studie MN302 randomiserade 999 patienter med aktiv artrit till leflunomid 20 mg/dag (n=501) eller metotrexat 7,5 mg/vecka ökande till 15 mg/vecka (n=498). Tillägg av folsyra var frivilligt och användes endast av 10% av patienterna. Behandlingstidens längd var 12 månader.

Studie US301 randomiserade 482 patienter med aktiv reumatoid artrit till leflunomid 20 mg/dag (n=182), metotrexat 7,5 mg/vecka ökande till 15 mg/vecka (n=182), eller placebo (n=118). Alla patienter fick 1 mg folsyra två gånger dagligen. Behandlingstidens längd var 12 månader.

En daglig dos av åtminstone 10 mg leflunomid (10 till 25 mg i studie YU203, 20 mg i studierna MN301 och US301) var statistiskt signifikant bättre än placebo på att reducera tecken och symptom på reumatoid artrit i alla tre placebokontrollerade studierna. Svarefrekvensen enligt ACR (American College of Rheumatology) var i studie YU203 27,7% för placebo, 31,9% för 5 mg, 50,5% för 10 mg och 54,5% för 25 mg/dag. I fas III-studierna var ACR svarefrekvensen för leflunomid 20 mg/dag jämfört med placebo 54,6% respektive 28,6% (studie MN301) och 49,4% respektive 26,3% (studie US301). Efter 12 månader med aktiv behandling var ACR svarefrekvensen hos leflunomidpatienter 52,3% (studierna MN301/303), 50,5% (studie MN302) och 49,4% (studie US301), jämfört med 53,8% (studierna MN301/303) hos sulfasalazinpatienterna, 64,8% (studie MN302) och 43,9% (studie US301) hos metotrexatpatienterna.

I studie MN302 var leflunomid signifikant mindre effektivt än metotrexat. I studie US301 sågs dock inga signifikanta skillnader mellan leflunomid och metotrexat för de primära effektparametrarna. Ingen skillnad sågs mellan leflunomid och sulfasalazin (studie MN301). Effekten av leflunomidbehandlingen var tydlig efter 1 månad, stabiliserad efter tre till sex månader och fortsatte till slutet av behandlingen.

I en randomiserad, dubbelblind parallellgruppsstudie jämfördes den relativa effekten av två olika underhållsdoser av leflunomid, 10 mg och 20 mg. Utifrån resultaten kan man dra slutsatsen att underhållsdosen 20 mg ger bättre effekt, men å andra sidan var säkerhetsresultaten mer gynnsamma för underhållsdosen 10 mg.

Pediatrik population

Leflunomid studerades i en enkel multicenter, randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad studie med 94 patienter (47 per arm) med juvenil reumatoid artrit med polyartikulärt förlopp. Patienterna var 3-17 år gamla med aktiv polyartikulär förloppande JRA, utan hänsyn tagen till typ av sjukdomsdebut samt ej tidigare behandlade med metotrexat och leflunomid. I denna studie, baserades laddningsdosen och underhållsdosen av leflunomid på tre vikt-kategorier: <20 kg, 20-40 kg, och >40 kg. Efter 16 veckors behandling var skillnaden i svarefrekvens för JRA statistiskt signifikant med fördel för metotrexat. Definitionen för förbättring var (DFF) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Hos dem som svarade på behandlingen kvarstod effekten i 48 veckor (se avsnitt 4.2).

Biverkningsmönstret för leflunomid och metotrexat verkar vara lika, men dosen som användes hos lättare försökspersoner resulterade i en relativt låg exponering (se avsnitt 5.2). Dessa data stöder inte en effektiv och säker dosrekommendation.

Psoriasisartrit

Effekten av leflunomid vid behandling av psoriasisartrit visades i en kontrollerad, randomiserad dubbelblind studie 3L01, hos 188 patienter med psoriasisartrit som behandlades med 20 mg/dag. Behandlingsperioden var 6 månader.

Leflunomid 20 mg/dag var signifikant bättre än placebo i att reducera artritsymptom hos patienter med psoriasisartrit: PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) svarefrekvensen var 59% i leflunomidgruppen och 29,7% i placebogruppen vid 6 månader ($p<0,0001$). Effekten av leflunomid på funktionsförbättring samt reduktion av hudlesioner var ringa.

Studier efter godkännandet

En randomiserad studie utvärderade den kliniska behandlingseffekten hos DMARD-naiva patienter (n=121) med tidig RA, vilka under de första tre dagarnas dubbelblinda period fick 20 mg eller 100 mg leflunomid i

två parallella grupper. Den initiala perioden följdes av en tre månader öppen period då båda grupperna erhöll underhållsbehandling med 20 mg leflunomid dagligen. Ingen övergripande nytta observerades hos den behandlade populationen vid användandet av startdos regim. Säkerhetsdata insamlade från båda behandlingsgrupperna var i enlighet med den kända säkerhetsprofilen för leflunomid, men incidensen av gastrointestina biverkningar och förhöjda leverenzymvärden tenderade att vara högre hos patienter som fått startdos med 100 mg leflunomid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Leflunomid omvandlas snabbt till den aktiva metaboliten A771726 genom första passage-metabolism (ringöppning) i tarmväggen och levern. I en studie med radiomärkt ¹⁴C-leflunomid på tre friska frivilliga detekterades inget oförändrat leflunomid i plasma, urin eller feces. I andra studier har man i enstaka fall påvisat oförändrade plasmanivåer av leflunomid, men då vid nivåer kring ng/ml. Den enda metaboliten i plasma som detekterades i radioaktivitetsstudien var A771726. Denna metabolit är ansvarig för i huvudsak all *in-vivo* aktivitet hos Leflunomide Stada.

Absorption

Exkretionsdata från ¹⁴C-studien visade att minst ca 82–95% av dosen absorberas. Tiden till maximala plasmakoncentrationer av A771726 varierar avsevärt; maximala plasmakoncentrationer kan förekomma mellan 1 och 24 timmar efter enkeldosadministration. Leflunomid kan administreras med föda, eftersom absorptionsgraden är jämförbar vid samtidigt födointag och fastande. På grund av den långa halveringstiden för A771726 (ca 2 veckor), användes en laddningsdos på 100 mg under 3 dagar i de kliniska studierna för att snabbt uppnå steady-state plasmakoncentrationer av A771726. Utan en laddningsdos skulle steady-state plasmakoncentrationerna sannolikt nås först efter ca 2 månaders dosering. I multipeldosstudierna med patienter med reumatoid artrit var de farmakokinetiska parametrarna för A771726 linjära i doseringsintervallet 5 till 25 mg. I dessa studier var den kliniska effekten nära relaterad till plasmakoncentrationen för A771726 och till den dagliga dosen av leflunomid. Vid en dosnivå på 20 mg/dag, var plasmanivån av A771726 vid steady-state i genomsnitt ca 35 µg/ml. Vid steady-state ackumuleras plasmanivåerna ca 33 till 35 gånger jämfört med vid en enkeldos.

Distribution

I humanplasma binds A771726 i hög grad till protein (albumin). Den obundna fraktionen av A771726 är ca 0,62%. Bindningen av A771726 är linjär i det terapeutiska koncentrationsområdet. Bindning av A771726 var något reducerad och mer variabel i plasma från patienter med reumatoid artrit eller kroniskt nedsatt njurfunktion. Den höggradiga proteinbindningen av A771726 kan leda till undanträngning av andra starkt proteinbundna läkemedel. *In vitro* interaktionsstudier av plasmaproteinbindning med warfarin vid kliniskt relevanta koncentrationer visade dock ingen interaktion. Liknande studier visade att ibuprofen och diklofenak inte trängde undan A771726, medan däremot den obundna fraktionen av A771726 ökade två- till trefaldigt vid närvaro av tolbutamid. A771726 trängde undan ibuprofen, diklofenak och tolbutamid men den obundna fraktionen av dessa läkemedel ökade endast med 10% till 50%. Det finns inget som tyder på att dessa effekter är kliniskt relevanta. I enlighet med höggradig proteinbindning har A771726 en liten distributionsvolym (ca 11 liter). Det sker inget upptag i erythrocyter.

Metabolism

Leflunomid metaboliseras till en huvudmetabolit (A771726) och flera sekundära metaboliter inklusive TFMA (4-trifluorometylanilin). Den metabola biotransformationen av leflunomid till A771726 och efterföljande metabolism av A771726 kontrolleras inte av endast ett enzym och har visats förekomma i mikrosomala och cytosola cellfraktioner. Interaktionsstudier med cimetidin (icke-specifik cytokrom P450 hämmare) och rifampicin (icke-specifik cytokrom P450 inducerare) i *in vivo* studier tyder på att CYP enzymer endast är involverade i metabolismen av leflunomid i liten utsträckning.

Eliminering

Eliminationen av A771726 är långsam och clearance efter oral administrering är ca 31 ml/timme. Eliminationshalveringstiden hos patienter är ca 2 veckor. Efter administrering av en radiomärkt dos leflunomid utsöndrades radioaktivitet i lika delar via feces (antagligen på grund av elimination via gallan)

och urin. A771726 kunde fortfarande detekteras i urin och feces 36 dagar efter en enstaka administrering. Huvudmetaboliterna i urin var glukuronidprodukter av leflunomid (huvudsakligen i 0 till 24 timmars proverna) och en oxanilinsyraprodukt från A771726. Den huvudsakliga feceskomponenten var A771726.

Hos människa har visats att tillförsel av en peroral suspension av aktivt kolpulver eller kolestyramin leder till snabb och signifikant ökning av eliminationshastigheten för A771726 och minskning av plasmakoncentrationerna (se avsnitt 4.9). Man antar att detta sker med en gastrointestinal dialys-mekanism och/eller genom att det enterohepatiska kretsloppet avbryts.

Njursvikt

100 mg leflunomid administrerades peroralt som enkeldos till tre patienter i hemodialys och tre patienter i kontinuerlig peritoneal dialys (CAPD). Farmakokinetiken för A771726 förefaller vara jämförbar för personer som genomgår kontinuerlig peritonealdialys och friska försökspersoner. En snabbare eliminering av A771726 sågs hos hemodialyspatienter, detta beror inte på övergång av läkemedlet till dialysatet.

Leversvikt

Data föreligger ej för patienter med nedsatt leverfunktion. Den aktiva metaboliten A771726 har hög proteinbindning och elimineras via metabolism i levern och biliär sekretion. Dessa processer kan påverkas av nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för A771726 efter oral administrering av leflunomid har studerats hos 73 barn med polyartikulärt förlöpande juvenil reumatoid artrit (JRA) i åldrarna 3-17 år. Resultaten av populationskinetiska analyser av dessa studier har visat att barn med en kroppsvikt ≤ 40 kg har en reducerad systemisk exponering (mätt med C_{ss}) av A771726 relativt vuxna patienter med reumatoid artrit (se avsnitt 4.2).

Äldre

Farmakokinetiska data hos äldre (>65 år) är begränsade men liknar farmakokinetiken hos yngre vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet av leflunomid vid peroral och intraperitoneal tillförsel har studerats på möss och råttor. Upprepad peroral tillförsel av leflunomid till möss upp till 3 månader, råttor och hundar upp till 6 månader och till apor upp till 1 månad visade att målorganen för toxicitet var benmärg, blod, magtarmkanalen, hud, mjälte, thymus och lymfkörtlar. De huvudsakliga effekterna var anemi, leukopeni, minskat antal trombocyter och panmyelopati orsakad av leflunomids verkningsmekanism (hämning av DNA-syntes). Hos råttor och hundar påvisades Heinz kroppar och/eller Howell-Jolly kroppar. Andra observerade effekter på hjärta, lever, hornhinna och andningsvägarna kan förklaras av infektioner orsakade av immunosuppression. Toxicitet hos djur sågs vid doser motsvarande terapeutiska doser på människa.

Leflunomid var icke mutagent. Dock orsakade en av de mindre metaboliterna, TFMA (4-trifluorometylanilin) klastogenicitet och punktmutationer *in vitro*, medan informationen på dess potential att utöva denna effekt *in vivo* var otillräcklig.

I en carcinogenicitetsstudie på råttor, visade leflunomid ingen cancerogen potential. I en carcinogenicitetsstudie på möss ökade incidensen av malignt lymfom hos handjuren i högsta dos-gruppen, vilket ansågs bero på den immunsuppressiva aktiviteten av leflunomid. Hos honmöss observerades en ökad dosberoende incidens av bronko-alveolära adenom samt lungcancer. Betydelsen av dessa fynd hos möss i relation till den kliniska användningen av leflunomid är oviss.

Leflunomid visade ingen antigen effekt i djurmodeller.

Leflunomid var embryotoxiskt och teratogent hos råtta och kanin vid doser inom det terapeutiska området för människa och utövade toxicitet på könsorganen hos handjur vid toxicitetsstudier med upprepad tillförelse. Fertiliteten minskade inte.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Majsstärkelse
Povidon (E1201)
Krosopovidon (E1202)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat (E470b)
Laktosmonohydrat

Filmdragering:

Talk (E553b)
Hypromellos (E464)
Titandioxid (E 171)
Gul järnoxid
Makrogol 8000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljus- och fukt känsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblister.

Leflunomide Stada 20 mg filmdragerade tabletter finns som förpackningar på 30, 90, 100, 150 och 200 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27982

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.3.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 28.4.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.10.2021