

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leflunomide Orion 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 20 mg leflunomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 36 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja jonka halkaisija on noin 8 mm.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Leflunomide Orion on tarkoitettu aikuisten

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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

Annostus

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

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

Annosta ei suositella säädettäväksi lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Annosta ei tarvitse säätää yli 65-vuotiailla potilailla.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

Maksareaktiot

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

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

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

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

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

Hematologiset reaktiot

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

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

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

Yhdistäminen muihin hoitoihin

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

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

Vaihto muihin hoitoihin

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

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

Ihoreaktiot

Ulseraatiivisen stomatiitin yhteydessä leflunomidilääkitys tulee keskeyttää.

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

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

Leflunomidihoidon aikana voi ilmetä ihoaavaumia. Jos potilaalla epäillään leflunomidiin liittyvää ihoaavaumaa tai jos ihoaavaumat eivät parane asianmukaisesta hoidosta huolimatta, on harkittava leflunomidihoidon keskeyttämistä ja leflunomidin täydellistä poistamista elimistöstä. Päätöksen leflunomidihoidon aloittamisesta uudelleen ihoaavaumien ilmenemisen jälkeen pitää perustua kliiniseen arviointiin, jolla todetaan haavojen riittävä paraneminen.

Infektiot

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

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

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

Keuhkoreaktiot

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

Perifeerinen neuropatia

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

Koliitti

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

Verenpaine

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

Suosituksot miehille, jotka suunnittelevat perheenisäystä

Miespotilaiden tulee tietää mahdollisesta siittiövälitteisestä sikiötoksisuudesta. Luotettavaa ehkäisymenetelmää tulee käyttää leflunomidihoidon ajan.

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

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

Elimistöstä poistamismenetelmä

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

Häiriö ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden määrittämisessä

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

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

Metotreksaatti

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

potilaalla havaittiin yli kolminkertaiset arvot. Myös nämä korjautuivat, 2:lla molempien hoitojen jatkuessa ja 3:lla leflunomidin keskeyttämisen jälkeen.

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

Rokotukset

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

Varfariini ja muut kumariiniantikoagulantit

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

Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit)/kortikosteroidit

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus leflunomidiin:

Kolestyramiini tai lääkehiili

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

CYP450:n estäjät ja induktorit

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

Leflunomidin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin:

Oraaliset ehkäisyvalmisteet

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

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

Vaikutus repaglinidiin (CYP2C8:n substraatti)

Repaglinidin keskimääräinen C_{max} -arvo nousi 1,7-kertaiseksi ja AUC-arvo 2,4-kertaiseksi, kun A771726:ta annettiin toistuvina annoksina, viitaten siihen, että A771726 on CYP2C8:n estäjä *in vivo*. Siksi suositellaan niiden potilaiden tarkkaa seurantaa, jotka käyttävät samanaikaisesti CYP2C8:n

välityksellä metaboloituvia lääkkeitä kuten repaglinidia, paklitakselia, pioglitatsonia tai rosiglitatsonia, koska he voivat saada suuremman altistuksen.

Vaikutus kofeiiniin (CYP1A2:n substraatti)

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

Vaikutus OAT3:n (Organic Anion Transporter, orgaanisten anionien kuljettaja) substraatteihin
Kefakloorin 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 kefakloorin, 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 rosuvastatiini-altistuksen 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 substraattien (esim. metotreksaatti, topotekaani, sulfasalatsiini, daunorubisiini, doksorubisiini) ja OATP-ryhmän, erityisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjien (esim. simvastatiini, atorvastatiini, pravastatiini, metotreksaatti, nateglinidi, repaglinidi, rifampisiini) kanssa. Potilaita pitää seurata huolellisesti lääkevalmisteiden liiallisen altistuksen merkkien ja oireiden varalta ja näiden lääkevalmisteiden annoksen pienentämistä pitää harkita.

Vaikutus oraaliisiin 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 oraalistien ehkäisyvalmisteiden tehoon, oraalisen ehkäisyvalmisteen tyyppiä on syytä harkita.

Vaikutus varfariiniin (CYP2C9:n substraatti)

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää luotettavaa ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 2 vuotta sen jälkeen (ks. ”lääkkeetön jakso” alla) tai 11 päivän ajan hoidon jälkeen (ks. nopeutettu ”elimistöä poistamismenetelmä”, alla).

Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi raskaustestin suorittamiseksi, jos kuukautiset ovat vähänkin myöhässä tai on muita syitä epäillä raskautta. Jos testi on positiivinen, tulee

lääkärin ja potilaan keskustella sikiölle aiheutuvista riskeistä. On mahdollista, että kuukautisten myöhästyessä nopea aktiivisen metaboliitin veripitoisuuksien alentaminen lääkkeen eliminaatiota kiihdyttämällä alla kuvatuin menetelmin, saattaa laskea leflunomidin sikiölle aiheuttamaa riskiä.

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

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

Lääkkeetön jakso

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

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

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

Elimistöstä poistamismenetelmä

Leflunomidihoidon lopettamisen jälkeen:

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

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

Esiintymistiheyksien luokittelu:

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

| | |
|-------------|--|
| Harvinainen | Vaikeat infektiot mukaan lukien sepsis, joka voi johtaa kuolemaan. |
|-------------|--|

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

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

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

Veri ja imukudos

| | |
|-------------------|---|
| Yleinen | Leukopenia (leukosyytit $> 2\ E9/l$) |
| Melko harvinainen | Anemia, lievä trombosytopenia (trombosyytit $< 100\ E9/l$) |
| Harvinainen | Pansytopenia (mahdollisesti antiproliferatiivisesta mekanismista aiheutuva), leukopenia (leukosyytit $< 2E9/l$), eosinofilia |
| Hyvin harvinainen | Agranulosytoosi |

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

Immuunijärjestelmä

| | |
|-------------------|---|
| Yleinen | Lievät allergiset reaktiot |
| Hyvin harvinainen | Vaikeat anafylaktiset/anafylaktista sokkia muistuttavat reaktiot, vaskuliitti, mukaan lukien ihoalueen nekrotisoiva vaskuliitti |

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

| | |
|-------------------|---|
| Yleinen | Kohonnut kreatiinifosfokinaasi |
| Melko harvinainen | Hypokalemia, hyperlipidemia, hypofosfatemia |
| Harvinainen | Kohonnut LDH |

| | |
|------------|--------------|
| Tuntematon | Hypourikemia |
|------------|--------------|

Psyykkiset häiriöt

| | |
|-------------------|----------------|
| Melko harvinainen | Ahdistuneisuus |
|-------------------|----------------|

Hermosto

| | |
|---------|--|
| Yleinen | Parestesiat, päänsärky, huimaus, perifeerinen neuropatia |
|---------|--|

Sydän

| | |
|-------------|---------------------------|
| Yleinen | Lievä verenpaineen nousu |
| Harvinainen | Vaikea verenpaineen nousu |

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

| | |
|-------------|--|
| Harvinainen | Interstitiaali keuhkosairaus (mukaan lukien interstitiaali pneumonia), joka saattaa johtaa kuolemaan |
| Tuntematon | Keuhkoverenpainetauti |

Ruoansulatuselimistö

| | |
|-------------------|---|
| Yleinen | Koliitti mukaan lukien mikroskooppinen koliitti, kuten lymfosyyttinen koliitti ja kollageenikoliitti, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suun limakalvon sairaudet (esim. aftainen stomatiitti, suun haavaumat), vatsakivut |
| Melko harvinainen | Makuaistin häiriöt |
| Hyvin harvinainen | Haimatulehdus |

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudος

| | |
|-------------------|---|
| Yleinen | Lisääntynyt hiustenlähtö, ekseema ihottuma (mukaan lukien makulopapulaarinen ihottuma), kutina, kuiva iho |
| Melko harvinainen | Urtikaria |
| Hyvin harvinainen | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme |
| Tuntematon | Ihon lupus erythematosus, märkärakkulainen psoriaasi tai psoriaasin paheneminen, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), ihoaavauma |

Luusto, lihakset ja sidekudos

| | |
|-------------------|---------------------|
| Yleinen | Jännetupen tulehdus |
| Melko harvinainen | Jänteen repeämä |

Munuaiset ja virtsatie

| | |
|------------|--------------------------|
| Tuntematon | Munuaisten vajaatoiminta |
|------------|--------------------------|

Sukupuolielimet ja rinnat

| | |
|------------|--|
| Tuntematon | Marginaalinen (palautuva) lasku sperman siittiöpitoisuuksissa, kokonaissperman määrässä ja siittiöiden nopeassa kokonaisliikkuvuudessa |
|------------|--|

Yleisöireet ja antopaikassa todettavat haitat

| | |
|---------|---|
| Yleinen | Ruokahaluttomuus, painon lasku (tavallisesti merkityksetöntä), heikotus |
|---------|---|

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

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

Suun tai nenä-mahaletkun kautta annetun (50 g joka 6. tunti 24 tunnin ajan) lääkehiilen (jauheesta tehty suspensio) on osoitettu vähentävän aktiivisen metaboliitin, A771726, pitoisuuksia plasmassa 37 % 24 tunnissa ja 48 % 48 tunnissa. Nämä toimenpiteet voidaan toistaa, jos ne ovat kliinisesti tarpeen.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Ihmisfarmakologia

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

Eläinfarmakologia

Eläinkoemalleissa leflunomidi on todettu tehokkaaksi hoidoksi reumassa ja muissa autoimmunisairauksissa, sekä elinsiirroissa, pääosin annettaessa herkistysvaiheen aikana. Sillä on immunomoduloivia/immunosuppressiivisia sekä tulehdusta ehkäiseviä ominaisuuksia ja se toimii antiproliferatiivisesti. Leflunomidin suojaavat vaikutukset tulevat parhaiten esiin autoimmunisairauksien eläinmalleissa, kun sitä annetaan sairauden etenemisen varhaisessa vaiheessa.

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

Vaikutusmekanismi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma

Leflunomidin kliininen teho nivelreuman hoidossa osoitettiin neljässä kontrolloidussa tutkimuksessa (1 faasissa II ja 3 faasissa III). Satunnaistetussa faasin II tutkimuksessa, YU203:ssa, 402 aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta sai plaseboa (n=102), leflunomidia 5 mg/vrk (n=95), 10 mg/vrk (n=101) tai 25 mg/vrk (n=104). Hoidon pituus oli 6 kuukautta.

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Leflunomidia tutkittiin yhdessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa monikeskustutkimuksessa 94 potilaalla (47 potilasta tutkimushaaraa kohti), jotka sairastivat monen

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

Psoriaasiartriitti

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

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

Markkinoilletulon jälkeiset tutkimukset

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

5.2 Farmakokineetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Ihmisen plasmassa A771726 on laajasti sitoutuneena proteiiniin (albumiiniin). A771726:n sitoutumaton fraktio on noin 0,62 %. A771726:n sitoutuminen on lineaarisista terapeuttisella

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Leflunomidi ei ollut antigeeninen eläinmalleissa.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen
Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys, esigelatinoitu
Krospovidoni
Povidoni
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

OPA/Al/PVC/alumiiniläpipainopakkaus.

Valkoinen läpinäkymätön HDPE-purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropeenisoljin ja siinä integroitu kuiva-ainesäiliö.

Pakkauskoot: 30 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

40687

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.1.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.1.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leflunomide Orion 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 20 mg leflunomid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 36 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Gul, rund, bikonvex filmdragerad tablett med brytskåra på ena sidan och med en diameter på ca 8 mm.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Leflunomide Orion 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 noggrant 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 allvarliga biverkningar även lång tid efter bytet.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen 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 trombocytantal) måste utföras samtidigt och med samma frekvens:

- innan behandling med leflunomid insätts
- varannan vecka under de första sex månaderna av behandlingen
- 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). För 10 mg styrkan: andra leflunomidprodukter är tillgängliga för att uppnå korrekt dos.
- 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.

Pediatrisk population

Leflunomide Orion 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 Orion tabletter är avsedda för oral användning. Tabletterna 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 tillrådas.

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 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-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-stegringarna fortsätter att överskrida den övre normalgränsen mer än tvåfaldigt eller om ALAT-stegringarna är mer än 3-faldiga den övre normalgränsen måste leflunomidbehandlingen avbrytas och en wash-out procedur påbörjas. Det rekommenderas att övervakning av leverzymer 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 Orion 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 leflunomid 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 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, organtoxicitet).

Tidigare behandling med hepatotoxiska eller hematotoxiska läkemedel (t.ex. metotrexat) kan resultera i ökade biverkningar. Därför måste nytta/risk aspekter noga 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. Så fort reaktioner i hud och/eller slemhinna, som väcker misstanke om sådana svåra reaktioner, observeras ska leflunomid samt annan behandling som möjligen kan sammankopplas med reaktionen avbrytas. Wash-out-proceduren 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.

Hudsår kan förekomma under behandling med leflunomid. Om hudsår associerat med leflunomid misstänks eller om hudsåren inte läker trots lämplig behandling bör utsättning av leflunomid och fullständig wash-out övervägas. Beslutet att fortsätta behandling med leflunomid efter att hudsår har förekommit ska baseras på klinisk bedömning av adekvat sårhäkning.

Infektioner

Det är känt att läkemedel med immunsuppressiva 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 immunsuppressiva 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 IGRAs-test (interferon-gamma release assay) där tillämpligt. Förskrivare erinras om risken för falskt negativt resultat på tuberkulinprov, särskilt hos svårt sjuka eller immunsupprimerade 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 läkemedelseliminering (se avsnitt 4.4).

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.

Blodtryck

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

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

8g 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

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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 leflunomid 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 maxnivåer 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 svar 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 symptom 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 AUC 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 Orion a 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 mätillfällena uppvisar plasmakoncentrationer på < 0,02 mg/l, 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 bröstmjölk. Ammande kvinnor ska därför ej behandlas med leflunomid.

Fertilitet

Resultat av djurfertilitetsstudier har inte visat någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet, biverkningar observerades dock på manliga reproduktionsorgan i toxicitetsstudier med upprepad dosering (se avsnitt 5.3).

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, viktnedgång (vanligen utan betydelse), asteni, milda

allergiska reaktioner och förhöjda levervärden (transaminaser [speciellt ALAT], mindre ofta gammaGT, alkaliska fosfataser, bilirubin).

Klassificering av förväntade frekvenser:

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

Infektioner och infestationer

| | |
|-----------|---|
| Sällsynta | Allvarliga infektioner inklusive sepsis som kan få dödlig utgång. |
|-----------|---|

Liksom andra immunsuppressiva 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 immunsuppressiva 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.

Immunsystemsjukdomar

| | |
|------------------|--|
| 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 | Hyperurikemi |

Psykiatriska sjukdomar

| | |
|----------------|--------|
| Mindre vanliga | Ångest |
|----------------|--------|

Centrala och perifera nervsystemet

| | |
|---------|--|
| Vanliga | Parestesi, huvudvärk, yrsel, perifer neuropati |
|---------|--|

Hjärtsjukdomar

| | |
|-----------|----------------------------|
| Vanliga | Lätt förhöjt blodtryck |
| Sällsynta | Kraftigt förhöjt blodtryck |

Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar

| | |
|---------------------|--|
| Sällsynta | Interstitiell lungsjukdom (inkluderande interstitiell pneumoni), vilken kan vara fatal |
| Ingen känd frekvens | Pulmonell hypertension |

Magtarmkanalen

| | |
|------------------|--|
| Vanliga | Kolit, inräknat mikroskopisk kolit såsom lymfocytär kolit, kollagen kolit, diarré, illamående, kräkning, påverkad munslemhinna (t.ex. aftös stomatit, munsår), buksmärta |
| Mindre vanliga | Smakrubbingar |
| Mycket sällsynta | Pankreatit |

Lever och gallvägar

| | |
|------------------|--|
| Vanliga | Förhöjda levervärden (transaminaser [speciellt ALAT], mindre ofta gamma-GT, alkaliska fosfataser, bilirubin) |
| Sällsynta | Hepatit, gulsot/kolestas |
| Mycket sällsynta | Allvarlig leverskada såsom leversvikt och akut levernekros vilka kan få dödlig utgång |

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad

| | |
|---------------------|--|
| Vanliga | Ökat håravfall, eksem, utslag (inklusive makulopapulösa), klåda, torr hud |
| Mindre vanliga | Urtikaria |
| Mycket sällsynta | Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erytema multiforme |
| Ingen känd frekvens | Kutan lupus erythematosus, pustulös psoriasis eller förvärrad psoriasis, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), hudsår |

Muskuloskeletal systemet och bindväv

| | |
|----------------|-------------|
| Vanliga | Tenosynovit |
| Mindre vanliga | Senruptur |

Njur- och urinvägssjukdomar

| | |
|---------------------|-----------|
| Ingen känd frekvens | Njursvikt |
|---------------------|-----------|

Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst

| | |
|---------------------|--|
| Ingen känd frekvens | Marginell (reversibel) minskning av spermiekoncentration, totalt spermieantal och snabb progressiv motilitet |
|---------------------|--|

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe

| | |
|---------|--|
| Vanliga | Anorexi, viktninskning (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 intoxication 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: Immunsuppressiva medel, 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.

Klinisk effekt och säkerhet

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 (n=95), 10 mg (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. Svarsfrekvensen 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 svarsfrekvensen 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 svarsfrekvensen hos leflunomidpatienter 52,3 % (studierna MN301/303), 50,5 % (studie MN302) och 49,4 % (studie US301), jämfört med 53,8 % (studierna MN301/303) hos sulfasalazinpacienterna, 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 förlöpande 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 svarsfrekvens för JRA statistiskt signifikant med fördel för metotrexat. Definitionen för förbättring var (DFP) ≥ 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) svarsfrekvensen 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 gastrointestinala 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 leflunomid.

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-enzymerna endast är involverade i metabolismen av leflunomid i liten utsträckning.

Eliminering

Elimineringen 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 dialysmekanism 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.

Pediatrik 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 A 771726 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, tymus 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 immunsuppression. 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 karcinogenicitetsstudie på råttor, visade leflunomid ingen karcinogen potential. I en karcinogenicitetsstudie på möss ökade incidensen av malignt lymfom hos handjuren i högsta dosgruppen, vilket ansågs bero på den immunsuppressiva aktiviteten av leflunomid. Hos honmöss observerades en ökad dosberoende incidens av bronko-alveolära adenom samt lungkarcinom. 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 tillförel. Fertiliteten minskade inte.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin
Laktosmonohydrat
Majsstärkelse, pregelatiniserad
Krosprovidon
Povidon
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/ALU/PVC/aluminiumblister.

Vit, ogenomskinlig HDPE-burk med barnskyddande förslutning av polypropen och integrerat torkämne.

Förpackningsstorlekar: 30 och 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1

FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40687

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27.1.2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.1.2023