

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leflunomide STADA 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Leflunomide STADA 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Leflunomide STADA 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg leflunomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 18,5 mg laktoosimonohydraattia.

Leflunomide STADA 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg leflunomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 37 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Leflunomide STADA 10 mg kalvopäällysteinen tabletti

on valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera ja kalvopäällysteinen tabletti.

Leflunomide STADA 20 mg kalvopäällysteinen tabletti

on keltainen, pyöreä, kaksoiskupera ja kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Leflunomidi on tarkoitettu aikuisten

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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

Annostus

- Nivelreuma: 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 vuorokaudessa riippuen taudin vaikeudesta (aktiivisuudesta).
- Psoriaasiartriitti: leflunomidihoido aloitetaan kyllästysannoksella 100 mg vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan. Suositeltu ylläpitoannos on 20 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

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

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

Annostusta ei tarvitse säätää erikseen yli 65-vuotiaille potilaille.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Samanaikaista hoitoa maksatoksilla tai hematotoksilla DMARD-valmisteilla (kuten metotreksaattilla) ei suositella.

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

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

Maksareaktiot

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

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

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

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

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

Hematologiset reaktiot

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

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

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

Yhdistelmät muiden hoitojen kanssa

Leflunomidin käyttöä yhdessä reumasairauksissa käytettävien malarialääkkeiden (esim. klorokiini ja hydroksiklorokiini), lihaksensisäisesti tai suun kautta annetun kulan, D-penisillamiinin, atsatiopriinin tai

muiden immunosuppressiivisten aineiden kuten tuumorinekroositekijä alfan (TNF-a) estäjien kanssa ei ole vielä riittävästi tutkittu satunnaistetuissa tutkimuksissa (poikkeuksena metotreksaatti, ks. kohta 4.5). Etenkin pitkään jatkuvien yhdistelmähoitojen riskejä ei tunneta. Koska tämälntapainen hoito voi johtaa additiivisiin tai jopa synergistisiin toksisuuksiin (esim. maksa- tai hematotoksisuus), yhdistäminen toisen DMARD-valmisteen (esim. metotreksaatti) kanssa ei ole suositeltavaa.

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

Vaihto toiseen lääkitykseen

Koska leflunomidi säilyy elimistössä pitkään, voi vaihto toiseen DMARD-lääkkeeseen (esim. metotreksaattiin) vielä pitkänkin ajanjakson jälkeen lisätä additiivisten toksisuuksien riskiä (esim. kineettiset interaktiot, elintoksisuudet), ellei leflunomidin poistamiseksi elimistöstä käytetä ns. wash out -menetelmää (ks. alla).

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

Ihoreaktiot

Ulseratiivisen stomatiitin ilmetessä leflunomidilääkitys on keskeytettävä.

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

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

Infektiot

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

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

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

Hengitystoimintaan liittyvät reaktiot

Interstitiaalista keuhkosairautta ja harvoissa tapauksissa keuhkoverenpainetautia on raportoitu leflunomidihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on ollut interstitiaalinen keuhkosairaus, voi olla

suurempi riski niiden ilmenemiseen. Leflunomidin indusoima interstitiaalinen keuhkosairaus voi johtaa kuolemaan, ja sitä voi esiintyä akuutisti hoidon aikana. Keuhko-oireiden, kuten yskän tai hengenahdistuksen, ilmeneminen saattaa vaatia hoidon keskeyttämistä ja tarkempia tutkimuksia.

Perifeerinen neuropatia

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

Verenpaine

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

Koliitti

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

Suosituksukset miehille, jotka suunnittelevat perheenisäystä

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

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

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

Wash out -menetelmä lääkkeen poistamiseksi elimistöstä

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

Häiriö ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden määrittämisessä

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

Laktoosi

Leflunomide Stada -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

Metotreksaatti

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

Nivelreumapotilailla ei ole havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia leflunomidin (10 - 20 mg/vrk) ja metotreksaatin (10 - 25 mg/viikko) välillä.

Rokotukset

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

Varfariini ja muut kumariiniantikoagulantit

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

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

CYP450:n estäjät ja induktorit

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

Leflunomidin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin:

Oraaliset ehkäisyvalmisteet

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

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

Vaikutus repaglinidiin (CYP2C8:n substraatti)

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

Vaikutus kofeiiniin (CYP1A2:n substraatti)

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

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

Vaikutus BCRP:n (Breast Cancer Resistance Protein) ja/tai OATP1B1/B3:n (Organic Anion Transporting Polypeptide B1 and B3, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi B1 ja B3) substraatteihin
Rosuvastatiinin keskimääräinen C_{max} -arvo nousi 2,65-kertaiseksi ja AUC-arvo 2,51-kertaiseksi, kun A771726:ta annettiin toistuvina annoksina. Tällä plasman rosuvastatiinialtistuksen nousulla ei ollut kuitenkaan selvää vaikutusta HMG-CoA-reduktaasin aktiivisuuteen. Yhteiskäytössä rosuvastatiinin annoksen pitää olla korkeintaan 10 mg kerran vuorokaudessa. Varovaisuutta on noudatettava myös samanaikaisessa käytössä muiden BCRP:n substrattien (esim. metotreksaatti, topotekaani, sulfasalatsiini, daunorubisiini, doksorubisiini) ja OATP-ryhmän, erityisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjinä (esim. simvastatiini, atorvastatiini, pravastatiini, metotreksaatti, nateglinidi, repaglinidi, rifampisiini) kanssa. Potilaita pitää seurata huolellisesti lääkevalmisteiden liiallisen altistuksen merkkien ja oireiden varalta ja näiden lääkevalmisteiden annoksen pienentämistä pitää harkita.

Vaikutus oraalisiin ehkäisyvalmisteisiin (etinyyliestradioli 0,03 mg ja levonorgestreeni 0,15 mg)
Etinyyliestradiolin keskimääräinen C_{max} -arvo nousi 1,58-kertaiseksi ja AUC_{0-24} -arvo 1,54-kertaiseksi ja levonorgestreenin C_{max} -arvo nousi 1,33-kertaiseksi ja AUC_{0-24} -arvo 1,41-kertaiseksi, kun A771726:ta annettiin toistuvina annoksina. Vaikka tällä yhteisvaikutuksella ei odoteta olevan haitallista vaikutusta oraalisten ehkäisyvalmisteiden tehoon, oraalisen ehkäisyvalmisteen tyyppiä on syytä harkita.

Vaikutus varfariiniin (CYP2C9:n substraatti)

Toistuvina annoksina annettuna A771726:lla ei ollut vaikutusta S-varfariinin farmakokinetiikkaan, mikä osoittaa, että A771726 ei ole CYP2C9:n estäjä tai induktori. INR-huippuarvossa havaittiin kuitenkin 25 %:n

pieneminen, kun A771726:ta annettiin samanaikaisesti varfariinin kanssa verrattuna varfariinin antoon yksinään. Siksi tarkkaa INR-arvon seurantaa ja mittauksia suositellaan, kun varfariinia annetaan samanaikaisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

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

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

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

Lääkkeetön turvajakso

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

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

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

Wash out -menetelmä

Kun leflunomidihoido on lopetettu annetaan:

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

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

Hedelmällisessä iässä oleville naisille on kerrottava, että hoidon päättymisen jälkeen tarvitaan kahden vuoden lääkkeetön jakso ennen kuin he saavat tulla raskaaksi. Mikäli luotettavan ehkäisymenetelmän käyttö

noin kahden vuoden lääkkeettömän jakson ajan tuntuu mahdottomalta, voi nopeutetun wash out -menetelmän käyttö olla suositeltavaa.

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

Haittavaikutusten odotettavissa olevat esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

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

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

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

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

Veri ja imukudos

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

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

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

Hyvin harvinaiset: agranulosytoosi

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

Immuunijärjestelmä

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: kreatiinihämölin nousu
Melko harvinaiset: hypokalemia, hyperlipidemia, hypofosfatemia
Harvinaiset: LDH:n nousu
Yleisyys tuntematon: hypourikemia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: ahdistuneisuus

Hermosto

Yleiset: parestesiat, päänsärky, huimaus, perifeerinen neuropatia

Sydän

Yleiset: lievä verenpaineen nousu
Harvinaiset: vaikea verenpaineen nousu

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Ruoansulatuselimistö

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

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudος

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

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: jännetupentulehdus
Melko harvinaiset: jänteen repeämä

Munuaiset ja virtsatiet

Tuntematon: munuaisten vajaatoiminta

Sukupuolielimet ja rinnat

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset immunosuppressantit
ATC-koodi: L04AA13

Farmakologia ihmisillä

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

Eläinfarmakologia

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

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

Vaikutusmekanismi

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

Nivelreuma

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

Psoriaattinen artriitti

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

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

Markkinoilletulon jälkeiset tutkimukset

Kliinisen tehon vastetta arvioivassa satunnaistetussa tutkimuksessa potilaat ($n=121$), jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet DMARD-valmisteita, ja joilla oli alkuvaiheen nivelreuma, saivat joko 20 mg tai 100 mg leflunomidia kahdessa rinnakkaisryhmässä kaksoissokkoutettuna tutkimuksen kolmena ensimmäisenä päivänä. Alkuvaihetta seurasi kolmen kuukauden ylläpitoavaihe 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 seinämässä ja maksan ensikierron kautta tapahtuvan metabolian myötä (renkaan avautuminen) aktiiviseksi metaboliitiksi A771726. Kolmella terveellä vapaaehtoisella koehenkilöllä ei havaittu muuttumatonta, radioaktiivisesti leimattua ^{14}C -leflunomidia plasmassa, virtsassa tai ulosteissa. Muiden tutkimusten yhteydessä muuttumattoman leflunomidin pitoisuuksia plasmassa on harvoin todettu, ja silloinkin vain ng/ml-pitoisuuksina. Radioaktiivisen leiman avulla ainoa plasmassa todettu metaboliitti oli

A771726. Tämä metaboliitti vastaa pääosin yksin kaikesta Leflunomide Stada -valmisteen *in vivo*-aktiivisuudesta.

Imeytyminen

¹⁴C-tutkimuksesta kerätyt imeytyvyystiedot viittaavat siihen, että ainakin 82 - 95 % annoksesta imeytyy. A771726:n huippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluva aika vaihtelee suuresti; ja maksimipitoisuudet voidaan saavuttaa 1 - 24 tunnissa kerta-annoksen jälkeen. Leflunomidin voi ottaa ruokailun yhteydessä, sillä lääkkeen imeytyvyys on samaa luokkaa sekä tyhjään vatsaan että ruokailun yhteydessä otettuna. Johtuen A771726:n hyvin pitkästä puoliintumisajasta (noin 2 viikkoa), kliinisissä tutkimuksissa käytettiin latausannosta 100 mg/vrk kolmen vuorokauden ajan edesauttamaan nopeaa A771726:n pitoisuuksien vakaan tilan saavuttamista. On arvioitu, että ilman latausannosta vakaan tilan pitoisuuden saavuttaminen plasmassa vaatisi lähes kahden kuukauden annostelun. Toistuvaa annostelua koskevissa reumatutkimuksissa farmakokineettiset parametrit olivat lineaariset annosvälillä 5 - 25 mg. Näissä tutkimuksissa kliininen teho riippui pitkälti A771726:n pitoisuudesta plasmassa sekä leflunomidin vuorokausiannoksesta. Annostasolla 20 mg/vrk A771726:n keskimääräinen pitoisuus plasmassa oli vakaassa tilassa 35 mikrog/ml. Kerta-annokseen verrattuna vakaan tilan pitoisuudet plasmassa ovat noin 33 - 35-kertaiset.

Jakaantuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Leflunomidi ei ollut antigeeninen eläinmalleissa.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

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

Kalvopäällyste:

talkki (E 553b),
hypromelloosi (E 464),
titaanidioksidi (E 171),
keltainen rautaoksidi (vain 20 mg:n tableteissa),
makrogoli 8000.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Al/Al-läpipainopakkaus.

Leflunomide Stada 10 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana 30, 90, 100, 150 ja 200 kalvopäällysteistä tablettia sisältävinä pakkauksina.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10 mg: 27981

20 mg: 27982

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.3.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.4.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.6.2017