

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Sandoz, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 20 mg leflunomidu (*Leflunomidum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletką powlekana zawiera 152 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej) i 0,12 mg lecytyny (pochodzącej z soi).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletką powlekana o średnicy około 8 mm, z linią ułatwiającą podział po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leflunomid jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, jako lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby (ang. DMARD - Disease-Modifying Antirheumatic Drug),
- czynną artropatią łuszczycową.

Niedawne lub jednoczesne leczenie produktami leczniczymi z grupy DMARD o działaniu hepatotoksycznym lub hematotoksycznym (np. metotreksatem) może zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych, dlatego decyzję o rozpoczęciu leczenia leflunomidem należy poprzedzić wnikliwą analizą stosunku korzyści do możliwego ryzyka.

Ponadto zmiana leflunomidu na inny produkt leczniczy z grupy DMARD bez przeprowadzenia procedury wymywania (patrz punkt 4.4) może również zwiększyć ryzyko działań niepożądanych, nawet długo po dokonaniu zmiany.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować specjalista z doświadczeniem w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i artropatii łuszczycowej.

Konieczne jest równoczesne i z jednakową częstością przeprowadzanie badania aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT lub SGPT - transferaza glutaminowo-pirogronowa) w surowicy oraz pełnej morfologii krwi, w tym obrazu białych krwinek i liczby płytek krwi:

- przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem
- co dwa tygodnie przez pierwszych sześć miesięcy leczenia, a następnie
- co 8 tygodni (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów: leczenie leflunomidem rozpoczyna się zazwyczaj od dawki nasycającej 100 mg, podawanej raz na dobę przez 3 doby.

- Pominięcie dawki nasycającej może zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 5.1).
- Zalecana dawka podtrzymująca wynosi od 10 do 20 mg leflunomidu raz na dobę, zależnie od ciężkości (aktywności) choroby.
- Artropatia łuszczykowa: leczenie leflunomidem rozpoczyna się od dawki nasycającej 100 mg, podawanej raz na dobę przez 3 doby. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Działanie lecznicze rozpoczyna się zazwyczaj po 4 do 6 tygodni, a stan pacjenta może się dalej poprawiać przez 4 do 6 miesięcy.

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek.

Dostosowanie dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Leflunomide Sandoz u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniu stawów (MRZS), patrz punkty 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Tabletki powlekane Leflunomide Sandoz są przeznaczone do stosowania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając wystarczającą ilością płynu. Jednoczesne spożywanie pokarmu nie wpływa na wchłanianie produktu leczniczego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość (zwłaszcza, jeśli u pacjenta występował wcześniej zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy) na substancję czynną, na główny czynny metabolit (teryflunomid), na orzeszki ziemne lub soję, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby.
- Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności, np. AIDS.
- Pacjenci ze znacznymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego lub znaczną niedokrwistością, leukopenią, neutropenią lub małopłytkowością, spowodowanymi przez inne czynniki niż reumatoidalne zapalenie stawów lub artropatia łuszczykowa.
- Pacjenci z ciężkimi zakażeniami (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek ze względu na niedostateczne doświadczenie kliniczne w tej grupie pacjentów.
- Pacjenci z ciężką hipoproteinemią, np. w zespole nerczycowym.
- Kobiety w ciąży lub kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia leflunomidem i tak długo po jego zakończeniu, dopóki stężenie czynnego metabolitu w osoczu jest większe niż 0,02 mg/l (patrz punkt 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem konieczne jest wykluczenie ciąży.
- Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych z grupy DMARD o działaniu hepatotoksycznym lub hematotoksycznym (np. metotreksatu).

Czynny metabolit leflunomidu, A771726, ma długi okres półtrwania, wynoszący zwykle 1 do 4 tygodni. Ciężkie działania niepożądane (np. uszkodzenie wątroby, toksyczne działanie na układ krwiotwórczy lub reakcje alergiczne, patrz niżej) mogą wystąpić nawet po zaprzestaniu leczenia leflunomidem. Dlatego, w razie wystąpienia takich działań lub gdy z jakiegokolwiek przyczyny konieczne jest szybkie usunięcie A771726 z organizmu, trzeba zastosować procedurę wymywania. Procedurę tę można powtarzać, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Procedury wymywania i inne zalecane działania w przypadku pożądanej lub niezamierzonej ciąży, patrz punkt 4.6.

Reakcje dotyczące wątroby

Istnieją doniesienia o rzadkich przypadkach ciężkiego uszkodzenia wątroby, w tym zakończonych zgonem, podczas leczenia leflunomidem. Większość z nich wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Często miało miejsce jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych o działaniu toksycznym na wątrobę. Za kluczowe uznaje się ściśle przestrzeganie zaleceń dotyczących monitorowania pacjentów w trakcie leczenia.

Aktywność AlAT (SGPT) trzeba kontrolować przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem oraz z taką samą częstością, jak pełną morfologię krwi (co dwa tygodnie) w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia i następnie w odstępach 8-tygodniowych.

Jeśli aktywność AlAT (SGPT) jest 2 do 3 razy większa niż górna granica normy, można rozważyć zmniejszenie dawki produktu z 20 mg do 10 mg i kontrolować aktywność enzymu w odstępach tygodniowych. Jeśli aktywność AlAT (SGPT) utrzymuje się na poziomie ponaddwukrotnie większym od górnej granicy normy lub ponad 3 razy przekracza górną granicę normy, podawanie leflunomidu trzeba przerwać i rozpocząć procedurę wymywania. Zaleca się kontynuację kontroli aktywności enzymów wątrobowych po przerwaniu leczenia leflunomidem, aż do uzyskania normalizacji wyników.

Podczas leczenia leflunomidem należy unikać picia alkoholu ze względu na możliwość dodatkowego działania uszkadzającego wątrobę.

Ponieważ czynny metabolit leflunomidu (A771726) wiąże się w dużym stopniu z białkami i eliminowany jest drogą metabolizmu wątrobowego oraz wydzielania z żółcią, można oczekiwać, że jego stężenie w osoczu u pacjentów z hipoproteinemią będzie zwiększone. Stosowanie produktu Leflunomide Sandoz jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką hipoproteinemią lub zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Reakcje ze strony układu krwiotwórczego

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem, co 2 tygodnie przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 8 tygodni trzeba oznaczać aktywność AlAT i jednocześnie wykonywać pełną morfologię krwi, w tym badanie obrazu białych krwinek oraz oznaczenie liczby płytek krwi.

Ryzyko zaburzeń hematologicznych jest większe u pacjentów z istniejącą wcześniej niedokrwistością, leukopenią i (lub) małopłytkowością, a także u pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku lub zagrożonych ryzykiem zahamowania czynności szpiku. Jeśli takie zaburzenia wystąpią, należy rozważyć możliwość przeprowadzenia procesu wymywania (patrz niżej) w celu zmniejszenia stężenia A771726 w osoczu.

W razie ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, konieczne jest przerwanie podawania produktu Leflunomide Sandoz i innego, jednoczesnie stosowanego produktu hamującego czynność szpiku kostnego oraz rozpoczęcie procedury wymywania leflunomidu.

Leczenie skojarzone z innymi lekami

Dotąd nie przeprowadzono odpowiednich, randomizowanych badań dotyczących stosowania leflunomidu z lekami przeciwmalarycznymi stosowanymi w chorobach reumatycznych (np. chlorochiną i hydroksychlorochiną), związkami złota podawanymi domięśniowo lub doustnie, D-penicylaminą, azatiopryną i innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym z inhibitorami czynnika martwicy nowotworów TNF- α (poza metotreksatem, patrz punkt 4.5). Nie jest znane ryzyko związane z leczeniem skojarzonym, zwłaszcza długotrwałym. Ponieważ leczenie takie może prowadzić do dodatkowego lub nawet synergicznego działania toksycznego (np. na wątrobę lub układ krwiotwórczy), nie zaleca się jednoczesnego stosowania leflunomidu z innymi produktami leczniczymi z grupy DMARD (np. metotreksatem).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania teryflunomidu i leflunomidu, gdyż leflunomid jest związkiem macierzystym teryflunomidu.

Zmiana na inny produkt leczniczy

Leflunomid przez długi czas utrzymuje się w organizmie, dlatego zamiana na inny lek z grupy DMARD (np. metotreksat) bez przeprowadzenia procedury wymywania (patrz niżej) może zwiększyć ryzyko działania addytywnego (tj. interakcja kinetyczna, działanie toksyczne na narządy) nawet po długim czasie od zmiany produktu leczniczego.

Podobnie, stosowane niedawno leczenie produktami leczniczymi o działaniu toksycznym na wątrobę lub układ krwiotwórczy (np. metotreksatem) może nasilać działania niepożądane. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem należy wnikliwie ocenić stosunek spodziewanych korzyści do możliwego ryzyka i dokładnie monitorować stan pacjenta w pierwszym okresie po zmianie produktu leczniczego.

Reakcje skórne

W razie wystąpienia wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej leczenie leflunomidem należy przerwać.

U pacjentów leczonych leflunomidem opisywano bardzo rzadkie przypadki zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka, a także osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS). W razie wystąpienia zmian skórnych i (lub) zmian na błonach śluzowych, które budzą podejrzenie rozwoju takich ciężkich reakcji, konieczne jest przerwanie podawania produktu Leflunomide Sandoz oraz każdego innego produktu leczniczego, który może mieć związek z reakcją i natychmiastowe wdrożenie procedury wymywania leflunomidu. W takich przypadkach zasadnicze znaczenie ma całkowite wymycie leflunomidu z organizmu, a jego ponowne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Po zastosowaniu leflunomidu notowano przypadki łuszczycy krostkowej i nasilenie objawów łuszczycy. Należy rozważyć przerwanie leczenia, biorąc pod uwagę chorobę pacjenta oraz jego wywiad.

U pacjentów leczonych leflunomidem mogą wystąpić owrzodzenia skóry. Jeśli przypuszcza się, że występowanie owrzodzeń skóry jest związane z przyjmowaniem leflunomidu lub jeśli owrzodzenia utrzymują się pomimo odpowiedniej terapii, należy rozważyć zaprzestanie stosowania i procedurę wymywania leflunomidu. Decyzja o wznowieniu podawania leflunomidu po wystąpieniu owrzodzeń skóry powinna być oparta na ocenie klinicznej poprawności gojenia się ran.

Zakażenia

Wiadomo, że produkty lecznicze o właściwościach immunosupresyjnych, jak leflunomid, mogą zwiększać wrażliwość pacjentów na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne. Zakażenia te mogą mieć ciężki przebieg i wymagać wczesnego oraz intensywnego leczenia. W razie wystąpienia

ciężkiego, niepoddającego się leczeniu zakażenia, konieczne może być przerwanie stosowania leflunomidu i wdrożenie procedury wymywania, jak opisano niżej.

U pacjentów stosujących jednocześnie leflunomid z innymi lekami immunosupresyjnymi notowano rzadkie przypadki postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (ang. PML - Progressive Multifocal Leukoencephalopathy).

Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy sprawdzić, zgodnie z lokalnymi zaleceniami, czy nie występuje aktywna lub nieaktywna („utajona”) gruźlica. Ocena ta może obejmować wywiad medyczny, możliwy wcześniejszy kontakt z gruźlicą i (lub) odpowiednie badanie przesiewowe, takie jak prześwietlenie płuc, próba tuberkulinowa i (lub) test uwalniania interferonu gamma, jeśli to możliwe. Lekarzom przepisującym leflunomid przypomina się o ryzyku fałszywie ujemnych wyników skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub z obniżoną odpornością. Pacjentów z gruźlicą w wywiadzie należy uważnie monitorować ze względu na możliwość uaktywnienia się infekcji.

Reakcje dotyczące układu oddechowego

Podczas leczenia leflunomidem notowano śródmiąższową chorobę płuc a także rzadko przypadki nadciśnienia płucnego (patrz punkt 4.8). Ryzyko ich wystąpienia może być większe u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc w wywiadzie. Śródmiąższowa choroba płuc jest zagrażającym życiu zaburzeniem, które może wystąpić w trakcie leczenia w ostrej postaci. Objawy płucne, takie jak kaszel i duszność, mogą być powodem przerwania leczenia oraz dalszych badań, jeśli wskazane.

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących leflunomid notowano przypadki neuropatii obwodowej. Wprawdzie u większości z nich poprawa nastąpiła po odstawieniu leflunomidu, ale obserwowano dużą zmienność końcowego obrazu, tzn. u niektórych pacjentów objawy neuropatii ustępowały, podczas gdy u niektórych utrzymywały się w dalszym ciągu. Ryzyko neuropatii obwodowej zwiększają takie czynniki, jak wiek powyżej 60 lat, jednoczesne stosowanie leków o działaniu neurotoksycznym oraz cukrzyca. Jeśli u pacjenta leczonego leflunomidem rozwinie się neuropatia obwodowa, należy rozważyć odstawienie leflunomidu i zastosowanie procedury wymywania (patrz niżej).

Zapalenie okrężnicy

U pacjentów leczonych leflunomidem zgłaszano zapalenie okrężnicy, w tym mikroskopowe zapalenie okrężnicy. W przypadku pacjentów leczonych leflunomidem, u których wystąpiła niewyjaśniona przewlekła biegunka, należy przeprowadzić odpowiednie procedury diagnostyczne.

Cisnienie tętnicze krwi

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem i okresowo w trakcie jego trwania należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

Prokreacja (zalecenia dla mężczyzn)

Pacjentów płci męskiej należy uprzedzić, że mogą pośredniczyć w toksycznym działaniu leflunomidu na płód. Dlatego podczas leczenia powinni także stosować skuteczną antykoncepcję.

Brak szczególnych danych o możliwości przenoszenia przez męski układ rozrodczy działania toksycznego na płód, jednak nie prowadzono badań na zwierzętach w celu oceny takiego zagrożenia. Aby zminimalizować ryzyko mężczyźni planujący ojcostwo powinni przerwać przyjmowanie leflunomidu i przez co najmniej 11 dni przyjmować 8 g kolestyraminy 3 razy na dobę lub 50 g sproszkowanego węgla aktywowanego 4 razy na dobę.

W obu przypadkach należy wtedy po raz pierwszy oznaczyć stężenie A771726 w osoczu, a następnie powtórzyć oznaczenie po co najmniej 14 dniach. Jeśli w obu oznaczeniach stężenie jest

mniejsze niż 0,02 mg/l i nie zwiększa się przez co najmniej 3 miesiące, ryzyko toksycznego działania na płód jest bardzo małe.

Procedura wymywania

Podaje się 8 g kolestyraminy 3 razy na dobę. Alternatywnie można podawać 50 g sproszkowanego węgla aktywnego 4 razy na dobę. Czas całkowitego wymywania produktu leczniczego wynosi zwykle 11 dni, ale czas ten można modyfikować w zależności od parametrów klinicznych lub laboratoryjnych.

Zakłócenie w określaniu stężenia jonów wapniowych

Podczas leczenia leflunomidem i (lub) teryflunomidem (czynny metabolit leflunomidu) wyniki pomiaru stężenia jonów wapniowych mogą być fałszywie zmniejszone, w zależności od rodzaju wykorzystywanego w badaniu analizatora jonów wapniowych (np. analizator gazometryczny). Dlatego też u pacjentów leczonych eflunomidem lub teryflunomidem należy kwestionować wiarygodność zaobserwowanego zmniejszonego stężenia jonów wapniowych. Jeśli wyniki pomiarów budzą wątpliwości, zaleca się określenie całkowitego stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin.

Produkt Leflunomide Sandoz zawiera laktozę, lecytynę (pochodzącą z soi) i sól

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera lecytynę (pochodzącą z soi). Nie powinien być stosowany u pacjentów z uczuleniem na orzeszki ziemne lub soję.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę powlekanej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

Nasilenie działań niepożądanych może wystąpić, jeśli produkty lecznicze o działaniu toksycznym na wątrobę lub układ krwiotwórczy podawane były krótko przed lub jednocześnie z leflunomidem albo gdy takie produkty lecznicze podawano po leczeniu leflunomidem bez okresu wymywania (patrz również zalecenia dotyczące skojarzonego stosowania z innymi lekami, punkt 4.4). Dlatego w początkowym okresie po zmianie produktów leczniczych zaleca się ściśle kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych i parametrów hematologicznych.

Metotreksat

W małym badaniu z udziałem 30 pacjentów, w którym jednocześnie podawano leflunomid (w dawce od 10 do 20 mg na dobę) i metotreksat (w dawce od 10 do 25 mg na tydzień), u 5 z 30 pacjentów obserwowano 2- do 3-krotne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. We wszystkich przypadkach aktywność enzymów wróciła do normy; u 2 pacjentów podczas dalszego stosowania obu produktów leczniczych, a u pozostałych trzech po odstawieniu leflunomidu. U innych 5 pacjentów aktywność enzymów wątrobowych zwiększyła się ponadtrzykrotnie. Tu również we wszystkich przypadkach aktywność enzymów wróciła do normy; u 2 pacjentów podczas dalszego podawania obu produktów leczniczych, a u 3 po odstawieniu leflunomidu.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie wykazano interakcji farmakokinetycznej między leflunomidem (od 10 do 20 mg na dobę) i metotreksatem (od 10 do 25 mg na tydzień).

Szczepienia

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepień podczas leczenia leflunomidem. Nie zaleca się jednak szczepień szczepionkami zawierającymi żywe atenuowane drobnoustroje. Przy planowaniu zastosowania szczepionki zawierającej żywe atenuowane szczepy już po odstawieniu produktu Leflunomid Sandoz, należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania leflunomidu.

Warfaryna i inne przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny

Istnieją doniesienia o wydłużeniu czasu protrombinowego podczas jednoczesnego podawania leflunomidu i warfaryny. W klinicznym badaniu farmakologicznym dla A771726 obserwowano interakcję farmakodynamiczną z warfaryną (patrz niżej). Dlatego, podczas jednoczesnego podawania warfaryny lub innych przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny zaleca się ścisłą kontrolę międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International normalised ratio, INR) oraz monitorowanie stanu pacjenta.

NLPZ/kortykosteroidy

Pacjent otrzymujący niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i (lub) kortykosteroidy może przyjmować je nadal po rozpoczęciu leczenia leflunomidem.

Wpływ innych produktów leczniczych na leflunomid

Kolestyramina lub węgiel aktywny

Zaleca się, aby pacjentom leczonym leflunomidem nie podawać kolestyraminy ani węgla aktywnego, gdyż prowadzi to do szybkiego i znaczącego zmniejszenia stężenia w osoczu A771726 (czynny metabolit leflunomidu, patrz także punkt 5). Uznaje się, że mechanizm ten polega na przerwaniu krążenia jelitowo-wątrobowego metabolitu i (lub) usuwaniu A771726 z przewodu pokarmowego.

Inhibitory i induktory CYP450

Badania hamowania *in vitro* z zastosowaniem ludzkich mikrosomów wątrobowych wskazują, że w metabolizmie leflunomidu uczestniczą izoenzymy cytochromu P450 (CYP) 1A2, 2C19 i 3A4. W badaniu *in vivo* z zastosowaniem leflunomidu i cymetydyny (niespecyficznego słabego inhibitora cytochromu P450 [CYP]) wykazano brak znaczącego wpływu na ekspozycję na A771726. Podanie pojedynczej dawki leflunomidu osobom otrzymującym wielokrotne dawki ryfampicyny (niespecyficznego induktora cytochromu P450) powodowało zwiększenie o około 40% stężenia A771726, przy czym wartość AUC nie zmieniła się znacząco. Mechanizm tego działania nie jest jasny.

Wpływ leflunomidu na inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniu, w którym zdrowe ochotniczki otrzymywały jednocześnie leflunomid i trójfazowy doustny środek antykoncepcyjny zawierający 30 µg etynyloestradolu, nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności środka antykoncepcyjnego ani zmiany parametrów farmakokinetycznych A771726. Zaobserwowano interakcję farmakokinetyczną A771726 z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz niżej).

Przeprowadzono następujące badania interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych A771726 (głównego czynnego metabolitu leflunomidu). Ponieważ nie można wykluczyć podobnych interakcji lek-lek dla leflunomidu w zalecanych dawkach, u pacjentów leczonych leflunomidem należy brać pod uwagę poniższe wyniki badań oraz zalecenia:

Wpływ na repaglinid (substrat CYP2C8)

Wielokrotne podanie A771726 powodowało zwiększenie średnich wartości C_{max} i AUC repaglinidu (odpowiednio 1,7- i 2,4-krotne), co sugeruje, że A771726 jest inhibitorem CYP2C8 *in vivo*. Dlatego zaleca się monitorowanie pacjentów stosujących jednocześnie leki metabolizowane przez CYP2C8, takie jak repaglinid, paklitaksel, pioglitazon lub rozyglitazon, gdyż ekspozycja na te leki może być u nich większa.

Wpływ na kofeinę (substrat CYP1A2)

Wielokrotne podanie A771726 powodowało zmniejszało średnich wartości C_{max} i AUC kofeiny, substratu CYP1A2 (odpowiednio o 18 % i 55 %), co sugeruje, że A771726 może być słabym induktorem CYP1A2 *in vivo*. Dlatego produkty lecznicze metabolizowane przez CYP1A2 (takie jak duloksetyna, alosetron, teofilina i tyzanidyna) należy stosować ostrożnie podczas leczenia, gdyż może to prowadzić do zmniejszenia ich skuteczności.

Wpływ na substraty transportera anionów organicznych 3 (ang. organic anion transporter, 3OAT3)

Wielokrotne podanie A771726 powodowało zwiększenie średniej wartości C_{max} i AUC cefakloru (odpowiednio 1,43- i 1,54-krotne), co sugeruje, że A771726 jest inhibitorem OAT3 *in vivo*. Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania leku z substratami OAT3, takimi jak cefaklor, benzylopenicylina, cyprofloksacyna, indometacyna, ketoprofen, furosemid, cymetydyna, metotreksat, zydowudyna.

Wpływ na substraty białka oporności raka piersi (ang. Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) i (lub) polipeptydów B1 i B3 transportujących aniony organiczne (OATP1B1/B3)

Wielokrotne podanie A771726 powodowało zwiększenie średniej wartości C_{max} i AUC rozuwastatyny (odpowiednio 2,65- i 2,51-krotne). Nie stwierdzono jednak widocznego wpływu tej zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę w osoczu na aktywność reduktazy HMG-CoA. Jeśli leki są stosowane jednocześnie, dawka rozuwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg raz na dobę. Należy również ostrożnie podejmować jednoczesne stosowanie innych substratów BCRP (tj. metotreksat, topotekan, sulfasalazyna, daunorubicyna, doksorubicyna) i substratów polipeptydów z rodziny OATP, zwłaszcza inhibitorów reduktazy HMG-CoA (tj. symwastatyna, atorwastatyna, prawastatyna, metotreksat, nateglinid, repaglinid, ryfampicyna). Pacjentów należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy nadmiernej ekspozycji na produkty lecznicze oraz należy rozważyć zmniejszenie ich dawki.

Wpływ na doustny środek antykoncepcyjny (0,03 mg etynyloestradolu i 0,15 mg lewonorgestrelu)

Wielokrotne podanie A771726 powodowało zwiększenie średniej wartości C_{max} i AUC₀₋₂₄ etynyloestradolu (odpowiednio 1,58- i 1,54-krotne) oraz C_{max} i AUC₀₋₂₄ lewonorgestrelu (odpowiednio 1,33- i 1,41-krotne). Mimo że nie przewiduje się niekorzystnego wpływu tej interakcji na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych; należy zwrócić uwagę na rodzaj stosowanego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Wpływ na warfarynę (substrat CYP2C9)

Wielokrotne podawanie A771726 nie miało wpływu na farmakokinetykę S-warfaryny, co wskazuje, że A771726 nie jest inhibitorem ani induktorem CYP2C9. Jednak podczas jednoczesnego podawania A771726 z warfaryną obserwowano zmniejszenie o 25% maksymalnej wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) w porównaniu z warfaryną podawaną osobno. Dlatego podczas jednoczesnego podawania warfaryny zaleca się ścisłą kontrolę INR oraz monitorowanie stanu pacjenta.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieje podejrzenie, że w razie stosowania leflunomidu w okresie ciąży, jego czynny metabolit, A771726, może wywoływać ciężkie wady wrodzone. Stosowanie produktu Leflunomide Sandoz w czasie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i do 2 lat po jego zakończeniu (patrz niżej „okres oczekiwania”) lub do 11 dni po zakończeniu leczenia (patrz niżej skrócony „okres wymywania”).

Pacjentce należy zalecić, aby w razie opóźnienia miesiączki lub jakichkolwiek przesłanek wskazujących na ciążę niezwłocznie zgłosiła się do lekarza i wykonała test ciążowy. Jeśli wynik testu jest dodatni, lekarz musi przedyskutować z pacjentką zagrożenie dla ciąży. Możliwe, że szybkie zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu we krwi przez zastosowanie opisanej niżej procedury

wymywania w pierwszym dniu opóźnienia miesiączki, może zmniejszyć ryzyko dla płodu.

W małym prospektywnym badaniu u kobiet (n=64), które niezamierzenie zaszły w ciążę podczas stosowania lefludomidu przez okres nie dłuższy niż 3 tygodnie po zapłodnieniu i poddane były procedurze wymywania, nie obserwowano znaczących różnic (p=0,13) w całkowitym wskaźniku poważnych zaburzeń strukturalnych płodu (5,4%) w porównaniu z dwiema grupami badanych kobiet (4,2% w grupie 108 chorych kobiet w ciąży i 4,2% w grupie 78 zdrowych kobiet w ciąży).

Kobietom leczonym leflunomidem, które planują ciążę, zaleca się jedną z poniższych metod postępowania w celu zapewnienia, że płód nie będzie narażony na toksyczne stężenia A771726 (docelowe stężenie poniżej 0,02 mg/l).

Okres oczekiwania

Można się spodziewać, że stężenie metabolitu A771726 w osoczu większe niż 0,02 mg/l utrzymuje się przez długi czas, a zmniejszenie do wartości poniżej 0,02 mg/l nastąpi po upływie około 2 lat od zakończenia leczenia leflunomidem.

Po dwuletnim okresie oczekiwania mierzy się po raz pierwszy stężenie A771726 w osoczu. Następne takie oznaczenie wykonuje się po co najmniej 14 dniach. Jeśli w obu pomiarach stężenie jest mniejsze niż 0,02 mg/l, nie ma zagrożenia działania teratogennego.

W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących oznaczenia stężenia należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym lub jego miejscowym przedstawicielem (patrz punkt 7).

Procedura wymywania

Po zaprzestaniu leczenia leflunomidem:

- kolestyramina w dawce 8 g podawana 3 razy na dobę przez 11 dni,
- alternatywnie, 50 g węgla aktywnego w proszku podawanego 4 razy na dobę przez 11 dni.

Jednak po zastosowaniu którejkolwiek z procedur wymywania konieczna jest weryfikacja dwoma odrębnymi pomiarami stężenia, przeprowadzonymi w odstępie 14 dni oraz zastosowanie półtoramiesięcznego okresu oczekiwania od pierwszego pomiaru, w którym stężenie metabolitu było mniejsze niż 0,02 mg/l, do zapłodnienia.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, że od przerwania leczenia leflunomidem do planowanego zajścia w ciążę muszą upłynąć 2 lata. Jeśli około dwuletni okres oczekiwania, podczas którego stosuje się skuteczną antykoncepcję, jest zbyt długi, można zalecić zapobiegawczo przeprowadzenie procedury wymywania.

Zarówno kolestyramina, jak i sproszkowany węgiel aktywowany mogą wpływać na wchłanianie estrogenów i progestagenów, dlatego doustna hormonalna antykoncepcja może być w czasie wymywania zawodna. Zaleca się stosowanie w tym okresie alternatywnych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wskazują, że leflunomid lub jego metabolity przenikają do mleka matki. Dlatego kobiety karmiące piersią nie mogą stosować leflunomidu.

Płodność

Wyniki badań na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność samców i samic, ale w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, mogą zaburzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji pacjenta. W takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić samochodu ani obsługiwać

maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działaniami niepożądanymi najczęściej zgłaszanymi podczas stosowania leflunomidu są: niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, leukopenia, parastezje, ból głowy, zawroty głowy, biegunka, nudności, wymioty, zaburzenia dotyczące błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej), ból brzucha, nadmierne wypadanie włosów, wyprysk, wysypka (w tym wysypka grudkowo-plamkowa), świąd, suchość skóry, zapalenie pochewki ścięgna, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK), jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała (zazwyczaj nieznaczne), osłabienie, lekkie reakcje alergiczne i zwiększenie wartości parametrów wątrobowych (aktywności aminotransferaz (zwłaszcza AlAT), rzadziej gamma-GT, fosfatazy zasadowej, stężenia bilirubiny).

Klasyfikacja spodziewanej częstości działań niepożądanych:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: ciężkie zakażenia, w tym posocznica, która może zakończyć się zgonem.

Tak jak inne leki o działaniu immunosupresyjnym, leflunomid może zwiększać wrażliwość pacjentów na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (patrz także punkt 4.4). Dlatego może się zwiększyć częstość zakażeń (zwłaszcza zapalenia błony śluzowej nosa, zapalenia oskrzeli i zapalenia płuc).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Stosowanie niektórych leków immunosupresyjnych zwiększa ryzyko nowotworów złośliwych, zwłaszcza zaburzeń limfoproliferacyjnych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: leukopenia (liczba leukocytów > 2 G/l).

Niezbyt często: niedokrwistość, nieznaczna małopłytkowość (liczba płytek < 100 G/l).

Rzadko: pancytopenia (prawdopodobnie spowodowana mechanizmem przeciwproliferacyjnym), leukopenia (liczba leukocytów < 2 G/l), eozynofilia.

Bardzo rzadko: agranulocytoza.

Poprzedzające, jednoczesne lub następujące po podawaniu leflunomidu stosowanie produktów o możliwym działaniu mielotoksycznym może być związane z większym ryzykiem niepożądanych działań hematologicznych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: lekkie reakcje alergiczne.

Bardzo rzadko: ciężkie reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne, zapalenie naczyń, w tym zapalenie naczyń z martwicą skóry.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK).

Niezbyt często: hipokaliemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia.

Rzadko: zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH).

Częstość nieznana: hipourykemia.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: niepokój.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: parestezje, ból głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa.

Zaburzenia serca

Często: łagodne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi.

Rzadko: poważne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: śródmiąższowa choroba płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc), która może zakończyć się zgonem.

Częstość nieznana: nadciśnienie płucne

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zapalenie okrężnicy, w tym mikroskopowe zapalenie okrężnicy, takie jak limfocytowe i kolagenowe zapalenie okrężnicy, biegunka, nudności, wymioty, zaburzenia dotyczące błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej), bóle brzucha.

Niezbyt często: zaburzenia smaku.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby (aktywności aminotransferaz, zwłaszcza ALAT, rzadziej gamma-GT, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny).

Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczkacholestaza.

Bardzo rzadko: ciężkie uszkodzenie wątroby, takie jak niewydolność wątroby i ostra martwica wątroby, które mogą prowadzić do zgonu.

Zaburzenia skóry i tkanki łącznej

Często: nasilone wypadanie włosów, wyprysk, wysypka (w tym wysypka grudkowo-plamkowa), świąd, suchość skóry.

Niezbyt często: pokrzywka.

Bardzo rzadko: toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy

Częstość nieznana: skórny toczeń rumieniowaty, łuszczyca krostkowa lub nasilenie łuszczycy, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), owrzodzenie skóry.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: zapalenie pochewek ścięgien.

Niezbyt często: zerwanie ścięgna.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: niewydolność nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: minimalne (odwracalne) zmniejszenie stężenia plemników, całkowitej ilości i ruchliwości plemników.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała (zazwyczaj nieznaczne), osłabienie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Istnieją doniesienia o przypadkach przewlekłego przedawkowania u pacjentów przyjmujących produkt Leflunomide Sandoz w dawkach dobowych do pięciu razy większych niż zalecane oraz doniesienia o ostrym przedawkowaniu u dorosłych i dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie zgłaszano działań niepożądanych. Następujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa leflunomidu: bóle brzucha, nudności, biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, niedokrwistość, leukopenia, świąd i wysypka.

Postępowanie

W razie przedawkowania lub zatrucia zaleca się podawanie kolestyraminy lub węgla aktywowanego w celu przyspieszenia eliminacji leflunomidu.

Kolestyramina podawana doustnie przez 24 godziny w dawce 8 g trzy razy na dobę trzem zdrowym ochotnikom zmniejszyła stężenie A771726 w osoczu o 40% po 24 godzinach i od 49 do 65% po 48 godzinach.

Wykazano, że podanie doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy węgla aktywowanego w postaci zawiesiny sporządzonej z proszku (50 g co 6 godzin przez 24 godziny) zmniejszyło stężenie czynnego metabolitu A771726 o 37% w ciągu 24 godzin i o 48% w ciągu 48 godzin. W razie konieczności proces wymywania można powtórzyć.

Badania z zastosowaniem hemodializy i CAPD (ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej) wskazują, że A771726, główny metabolit leflunomidu, nie jest usuwany w trakcie dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne.

Kod ATC: L04AA13

Farmakologia u ludzi

Leflunomid jest przeciwreumatycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby, o właściwościach przeciwproliferacyjnych.

Farmakologia u zwierząt

W badaniach na zwierzęcych modelach zapalenia stawów i innych chorób autoimmunologicznych oraz przeszczepów leflunomid jest skuteczny, zwłaszcza podawany w fazie uwrażliwienia. Leflunomid ma właściwości immunomodulujące i immunosupresyjne, działa przeciwproliferacyjnie i wykazuje właściwości przeciwzapalne. Wykazuje najlepsze działanie ochronne w odniesieniu do zwierzęcych modeli chorób autoimmunologicznych, gdy podawany jest we wczesnej fazie choroby. *In vivo* leflunomid jest szybko i prawie całkowicie metabolizowany do A771726, który jest aktywny *in vitro* i prawdopodobnie odpowiedzialny za działanie lecznicze.

Mechanizm działania

A771726, czynny metabolit leflunomidu, hamuje aktywność występującego u ludzi enzymu

dehydrogenazy dihydroorotanu (DHODH) i wykazuje właściwości przeciwproliferacyjne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność leflunomidu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów wykazano w 4 kontrolowanych badaniach klinicznych (1 fazy II i 3 fazy III). W trwającym 6 miesięcy badaniu II fazy (YU203) 402 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo (n=102) lub leflunomid w dawce dobowej 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) lub 25 mg (n=104).

Wszyscy pacjenci leczeni leflunomidem w ramach badań III fazy otrzymywali przez 3 doby dawkę początkową 100 mg.

W badaniu MN301 losowo przydzielono 358 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów do grupy otrzymującej leflunomid w dawce 20 mg/dobę (n=133), sulfasalazynę w dawce 2 g/dobę (n=133) lub placebo (n=92). Leczenie trwało 6 miesięcy.

Trwające 6 miesięcy badanie MN303, będące kontynuacją badania MN301 i prowadzone metodą ślepej próby (bez ramienia placebo), porównywało działanie leflunomidu z sulfasalazyną stosowanych przez 12 miesięcy.

W badaniu MN302, które trwało 12 miesięcy, 999 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów przydzielono losowo do grupy otrzymującej leflunomid w dawce 20 mg/dobę (n=501) lub metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień, zwiększonej do 15 mg/tydzień (n=498). Suplementacja kwasem foliowym nie była obowiązkowa i objęła 10% badanych.

W badaniu US301, które trwało 12 miesięcy, 482 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów przydzielono losowo do grupy otrzymującej leflunomid w dawce 20 mg/dobę (n=182), metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień, zwiększonej do 15 mg/tydzień (n=182) lub placebo (n=118). Wszyscy uczestnicy badania otrzymywali foliany w dawce 1 mg dwa razy na dobę.

We wszystkich 3 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych leflunomid w dawce dobowej co najmniej 10 mg (10 do 25 mg w badaniu YU203, 20 mg w badaniach MN301 i US301) skuteczniej niż placebo zmniejszał objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów w stopniu istotnym statystycznie. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie ACR (ang. American College of Rheumatology) w badaniu YU203 wynosił 27,7% dla placebo, 31,9% dla leflunomidu w dawce 5 mg, 50,5% w dawce 10 mg i 54,5% w dawce 25 mg/dobę. W badaniach III fazy wskaźnik ACR dla leflunomidu w dawce 20 mg/dobę w porównaniu z placebo wynosił, odpowiednio, 54,6% versus 28,6% (badanie MN301) oraz 49,4% versus 26,3% (badanie US 301). Po 12 miesiącach leczenia leflunomidem wskaźnik odpowiedzi ACR wynosił 52,3% (badanie MN301/303), 50,5% (badanie MN302) i 49,4% (badanie US 301) w porównaniu z 53,8% (badanie MN301/302) u pacjentów leczonych sulfasalazyną, 64,8% (badanie MN302) i 43,9% (badanie US301) u pacjentów leczonych metotreksatem. W badaniu MN302 leflunomid był znacząco mniej skuteczny niż metotreksat. W badaniu US301 nie obserwowano znamienych różnic między głównymi parametrami skuteczności leflunomidu i metotreksatu. Nie obserwowano różnic między leflunomidem i sulfasalazyną (badanie MN301). Działanie leflunomidu było widoczne po 1 miesiącu, stabilizowało się po 3 do 6 miesiącach i trwało przez cały czas leczenia.

Randomizowane badanie równoważności terapii w grupach równoległych, z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzono w celu porównania skuteczności dwóch różnych dobowych dawek podtrzymujących leflunomidu, 10 mg i 20 mg. Na podstawie wyników można wnioskować o większej skuteczności dawki podtrzymującej 20 mg, podczas gdy większe bezpieczeństwo stosowania zapewniała dobową dawką podtrzymująca 10 mg.

Dzieci i młodzież

Działanie leflunomidu badano w jednym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą i aktywną kontrolą. Udział w nim wzięło 94 pacjentów (47 w każdym ramieniu) w wieku od 3 do 17 lat, z czynnym młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA), z zajęciem wielu stawów niezależnie od rodzaju początku choroby, nieprzyjmujących wcześniej metotreksatu ani leflunomidu. W badaniu tym początkowa i podtrzymująca dawka leflunomidu została ustalona w trzech kategoriach wagowych <20 kg, 20-40 kg i >40 kg. Po 16 tygodniach leczenia obserwowano

statystycznie znaczącą przewagę skuteczności leczenia metotreksatem. Definicja poprawy (DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). U pacjentów, u których uzyskano reakcję na leczenie, działanie leku utrzymywało się przez 48 tygodni (patrz punkt 4.2).

Wydaje się, że profil działań niepożądanych leflunomidu i metotreksatu jest zbliżony, ale dawka zastosowana u pacjentów z mniejszą masą ciała powodowała relatywnie mniejszą ekspozycję (patrz punkt 5.2). Te dane nie pozwalają na rekomendowanie skutecznej i bezpiecznej dawki.

Artropatia łuszczykowa

Skuteczność leflunomidu wykazano w jednym kontrolowanym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą (3LO1), w którym 188 pacjentów z artropatią łuszczykową otrzymywało lek w dawce 20 mg/dobę. Leczenie trwało 6 miesięcy.

Leflunomid w dawce 20 mg/dobę w stopniu istotnym statystycznie skuteczniej niż placebo zmniejszał objawy zapalenia stawów u pacjentów z artropatią łuszczykową: wg PsARC (ang. Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) reakcję na produkt podawany przez 6 miesięcy w grupie otrzymującej leflunomid uzyskano u 59% pacjentów, a w grupie placebo u 29,7% ($p<0,0001$) pacjentów. Leflunomid słabo wpływał na poprawę czynności i zmniejszenie uszkodzeń skóry.

Badania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

W randomizowanym badaniu oceniano współczynnik odpowiedzi klinicznej u pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów nieleczonych wcześniej lekami DMARD ($n=121$), którzy otrzymywali 20 mg lub 100 mg leflunomidu w dwóch grupach równoległych podczas trwającej 3 dni początkowej fazy z podwójnie ślełą próbą. Po leczeniu początkowym nastąpił 3-miesięczny, otwarty okres leczenia podtrzymującego, w którym obie grupy pacjentów otrzymywały leflunomid w dawce dobowej 20 mg. W badanej grupie nie zaobserwowano przewagi stosowania zwiększonej nasycającej dawki początkowej.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania uzyskane w obu leczonych grupach były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa leflunomidu, chociaż częstość żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych oraz zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych była większa u pacjentów otrzymujących dawkę nasycającą 100 mg leflunomidu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Leflunomid jest szybko przekształcany do czynnego metabolitu A771726 w trakcie metabolizmu pierwszego przejścia (otwarcie pierścienia) zachodzącego w ścianie jelit i w wątrobie. W badaniu z udziałem 3 zdrowych ochotników, którym podano leflunomid znakowany ^{14}C , nie wykryto niezmiennego leflunomidu w osoczu, w moczu lub kale. W innych badaniach rzadko wykrywano obecność niezmiennego leflunomidu osoczu, ale w stężeniach rzędu ng/ml.

Jedynym wykrywanym metabolitem był znakowany radioaktywnie A771726. Metabolit ten jest zasadniczo odpowiedzialny za wszystkie działania *in vivo* produktu leczniczego Leflunomide Sandoz.

Wchłanianie

Wyniki badań z leflunomidem znakowanym ^{14}C wskazują, że co najmniej 82 do 95% podanej dawki zostaje wchłonięte. Czas, w którym metabolit A771726 osiąga największe stężenie w osoczu, jest różny; po podaniu pojedynczej dawki może on wynosić od 1 do 24 godzin. Leflunomid można podawać w czasie posiłku, gdyż zakres wchłaniania po przyjęciu produktu z pokarmem i na czczo jest podobny. Ze względu na bardzo długi okres półtrwania A771726 (około 2 tygodni) w badaniach klinicznych stosowano przez 3 doby dawkę nasycającą 100 mg leflunomidu w celu szybkiego uzyskania stanu stacjonarnego stężenia metabolitu w osoczu. Ocenia się, że bez dawki nasycającej stałe stężenie metabolitu w osoczu byłoby osiągnięte po blisko 2 miesiącach. W badaniach, w których pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów podawano wielokrotne dawki produktu leczniczego, parametry farmakokinetyczne metabolitu A771726 były liniowe w zakresie dawek od 5 do 25 mg. Badania te wykazały ścisłą zależność między wynikiem klinicznym, a stężeniem metabolitu A771726 w osoczu i podaną dawką dobową leflunomidu. Po podawaniu dawek rzędu 20 mg/dobę średnie stężenie A771726 w osoczu w stanie równowagi wynosiło około 35 $\mu\text{g/ml}$. W stanie równowagi stężenie metabolitu w osoczu kumulowało się około 33-35 razy w stosunku do podania dawki

pojedynczej.

Dystrybucja

A771726 intensywnie wiąże się z białkami osocza (albuminami). Wolna frakcja metabolitu A771726 stanowi około 0,62%. Wiązanie A771726 z białkami przebiega liniowo w zakresie terapeutycznych dawek produktu leczniczego. Wiązanie A771726 z białkami było zmniejszone i bardziej zróżnicowane u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub przewlekłą niewydolnością nerek. A771726 wiąże się w dużym stopniu z białkami i może prowadzić do wypierania z tych połączeń innych produktów leczniczych. Jednak w badaniach *in vitro* dotyczących wiązania produktu leczniczego z białkami osocza nie wykazano interakcji z warfaryną w stężeniach stosowanych klinicznie. W podobnych badaniach wykazano, że ibuprofen i diklofenak nie wypierają A771726 z połączeń z białkami, natomiast w obecności tolbutamidu wolna frakcja A771726 zwiększa się dwu- do trzykrotnie. Metabolit A771726 wypiera ibuprofen, diklofenak i tolbutamid, ale wolne frakcje tych produktów leczniczych zwiększają się tylko o 10 do 50%. Brak danych wskazujących na kliniczne znaczenie tych działań. Mała pozorna objętość dystrybucji (około 11 litrów) koreluje ze znacznym stopniem wiązania A771726 z białkami. Brak preferencyjnego wychwytu przez erytrocyty.

Metabolizm

Leflunomid jest metabolizowany do jednego głównego metabolitu A771726 i wielu metabolitów o mniejszym znaczeniu, włączając w to TFMA (4-trifluorometyloanilina). Przekształcenie leflunomidu do A771726 i dalszy metabolizm A771726 nie są kontrolowane przez jeden enzym i odbywa się w mikrosomach i cytoplazmie komórek. Badania interakcji z cymetydyną (niespecyficznym inhibitorem cytochromu P450) i ryfampicyną (niespecyficznym induktorem cytochromu P450) wskazują, że *in vivo* enzymy CYP tylko w niewielkim stopniu biorą udział w metabolizmie leflunomidu.

Wydalenie

Wydalenie A771726 jest powolne i charakteryzuje je wartość klirensu około 31 ml/godzinę. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2 tygodni. Po podaniu dawki znakowanego izotopem leflunomidu radioaktywność wydalana była równomiernie zarówno z kałem (prawdopodobnie przez wydzielanie z żółcią), jak i w moczu. Metabolit A771726 można było wykryć w moczu i kale po 36 dniach od podania pojedynczej dawki. Głównymi metabolitami wydalonymi w moczu są glukuronidowe pochodne leflunomidu (oznaczane w próbkach pobieranych od 0 do 24 godzin) oraz oksanilowe pochodne A771726. Głównym metabolitem wydalonym z kałem był A771726.

Wykazano, że u ludzi podanie doustnie zawiesiny węgla aktywowanego lub kolestyraminy powoduje szybkie i znaczne zwiększenie wydalania A771726 oraz zmniejszenie jego stężenia w osoczu (patrz punkt 4.9). Wydaje się, że jest to wywołane mechanizmem usuwania metabolitu z przewodu pokarmowego i (lub) przerwania krążenia jelitowo-wątrobowego metabolitu.

Zaburzenia czynności nerek

Leflunomid podano w pojedynczej dawce 100 mg trzem pacjentom poddawanych hemodializie i trzem pacjentom poddawanych dializie otrzewnowej (CAPD). Farmakokinetyka A771726 u pacjentów poddawanych CAPD była podobna, jak u zdrowych ochotników. U pacjentów poddawanych hemodializie zaobserwowano szybszą eliminację A771726, co nie było spowodowane usuwaniem produktu leczniczego podczas dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Aktywny metabolit A771726 w dużym stopniu wiąże się z białkami i usuwany jest przez metabolizm wątrobowy i wydalanie z żółcią. Procesy te mogą być zaburzone przez zaburzenia czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne A771726 po doustnym podaniu leflunomidu badano u 73 dzieci i młodzieży z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA) z zajęciem wielu stawów, w wieku od 3 do 17 lat. Wyniki populacyjnej analizy parametrów farmakokinetycznych w tych

badaniach wykazały zmniejszenie ekspozycji układowej (mierzonej jako C_{ss}) na związek A 771726 wśród dzieci o masie ciała 40 kg lub mniejszej, w porównaniu z dorosłymi pacjentami z reumatoidalnym zapaleniem stawów (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

Ilość danych farmakokinetycznych u osób w wieku powyżej 65 lat jest ograniczona, ale wartości parametrów są zbliżone do wartości u osób dorosłych w młodszym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostrą leflunomidu badano podając produkt leczniczy drogą doustną i dootrzewnową myszom i szczurom. Podawanie przez 3 miesiące produktu leczniczego myszom, przez 6 miesięcy szczurom i psom oraz przez 1 miesiąc małpom pozwoliło na ustalenie, że narządami narażonymi na toksyczne działanie produktu leczniczego są szpik, krew, przewód pokarmowy, skóra, śledziona, grasica i węzły chłonne. Głównymi skutkami działania toksycznego były: niedokrwistość, leukopenia, zmniejszona liczba płytek, choroby szpiku; wynikały one z podstawowego mechanizmu działania związku (hamowanie syntezy DNA). U szczurów i psów znaleziono ciałałka Heinza i (lub) Howell-Jolly'ego. Inne działania na serce, wątrobę, rogówkę i drogi oddechowe można wytłumaczyć zakażeniem na skutek immunosupresji. Działanie toksyczne stwierdzano u zwierząt, którym podawano dawki produktu leczniczego równe dawkom terapeutycznym stosowanym u ludzi.

Nie stwierdzono mutagennego działania leflunomidu. Jednak mniej istotny metabolit, TFMA (4-trifluorometyloanilina) powodował *in vitro* uszkodzenia chromosomów i mutacje punktowe, podczas gdy brak dostatecznych informacji, by odnieść te dane do działania *in vivo*.

W badaniach na szczurach leflunomid nie wykazywał działania rakotwórczego.

W badaniach rakotwórczości na myszach zauważono zwiększenie częstości chłoniaka złośliwego u samców, u których stosowano największe dawki leflunomidu. Działanie to ma prawdopodobnie związek z immunosupresyjnymi właściwościami leflunomidu. U samic myszy stwierdzono zależną od dawki, większą częstość gruczolaka oskrzelikowo-pęcherzykowego i raka płuca. Znaczenie wyników otrzymanych w badaniach na myszach w klinicznym zastosowaniu leflunomidu nie jest jasne.

Leflunomid badany na modelach zwierzęcych nie wykazywał własności antygenowych. Stosowany w wielokrotnych dawkach w zakresie dawek terapeutycznych dla ludzi, leflunomid wykazywał działanie embriotoksyczne i teratogenne u szczurów i królików oraz wywierał niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze. Płodność nie zmniejszała się.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Kwas winowy
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka

Lecytyna (z soi)
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Guma ksantan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE z zakrętką z PP zawierającą środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku.
Opakowania: 10, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących usuwania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18025

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.03.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9.03.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.11.2022 r.