

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Orion, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 20 mg leflunomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką zawiera 36 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana (tabletką).

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie, o średnicy ok. 8 mm.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leflunomide Orion wskazany jest w leczeniu u dorosłych pacjentów z:

- czynną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów jako „produkt leczniczy należący do grupy leków przeciwreumatycznych, modyfikujących przebieg choroby” (DMARD, ang. *Disease Modifying Antirheumatic Drug*)
- czynną postacią łuszczycowego zapalenia stawów.

Niedawne lub równoczesne leczenie pacjenta produktami leczniczymi z grupy DMARD (np. metotreksat), wykazującymi hepatotoksyczne lub hematotoksyczne działanie, może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; dlatego też, decyzję o rozpoczęciu stosowania leflunomidu należy poprzedzić wnikliwą analizą spodziewanych korzyści w stosunku do możliwego ryzyka.

Co więcej, zastąpienie leflunomidu innym produktem leczniczym z grupy DMARD bez przeprowadzenia procedury wymywania (patrz punkt 4.4), może zwiększać ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych nawet po długim czasie od momentu zmiany produktu leczniczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone i nadzorowane przez specjalistów mających doświadczenie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycowego zapalenia stawów.

Należy kontrolować aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub transferazy glutaminowo - pirogronowej (SGPT) w surowicy krwi oraz morfologię krwi, w tym obraz białych krwinek i liczbę płytek, równocześnie i z jednakową częstotliwością:

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

Dawkowanie

- W reumatoidalnym zapaleniu stawów: leczenie leflunomidem rozpoczyna się zwykle od dawki wysycającej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej, podawanej przez 3 doby. Pominięcie dawki wysycającej może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 5.1).
Zalecana dawka podtrzymująca wynosi od 10 do 20 mg leflunomidu jeden raz na dobę, w zależności od ciężkości (aktywności) choroby. W przypadku mocy 10 mg, dostępne są inne produkty lecznicze zawierające leflunomid, w celu zastosowania odpowiedniej dla pacjenta dawki.
- W łuszczycowym zapaleniu stawów: leczenie leflunomidem rozpoczyna się od podania dawki wysycającej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej, podawanej przez 3 doby.
Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg leflunomidu jeden raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Działanie terapeutyczne widoczne jest zwykle po 4 do 6 tygodniach i stan pacjenta może ulegać dalszej poprawie przez 4 do 6 miesięcy.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek.

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

Dzieci i młodzież

Leflunomide Orion nie jest zalecany do leczenia pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (MRZS) (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego Leflunomide Orion są przeznaczone do stosowania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając tabletkę odpowiednią ilością płynu. Przyjmowanie produktu leczniczego w trakcie posiłku nie wpływa na jego wchłanianie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość (szczególnie chorzy, u których wystąpiły w przeszłości: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, rumień wielopostaciowy) na substancję czynną, na główny aktywny metabolit teryflunomid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby.
- Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności np. AIDS.
- Pacjenci ze znacznym zaburzeniem czynności szpiku lub znaczną anemią, leukopenią, neutropenią czy trombocytopenią, wywołanymi przez inne czynniki niż reumatoidalne zapalenie stawów lub łuszczycowe zapalenie stawów.
- Pacjenci z ciężkimi zakażeniami (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek, ponieważ brak wystarczających danych klinicznych o stosowaniu produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.
- Pacjenci z ciężką hipoproteinemią np. w zespole nerczycowym.
- Kobiety w ciąży lub w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji w czasie leczenia leflunomidem i po zakończeniu leczenia tak długo, aż stężenie czynnego metabolitu

w surowicy zmniejszy się do wartości nie większej niż 0,02 mg/L (patrz punkt 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem należy wykluczyć ciążę.

- Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się równoczesnego podawania innych produktów leczniczych z grupy DMARD, wykazujących hepatotoksyczne lub hematotoksyczne działanie (np. metotreksat).

Czynny metabolit leflunomidu, A771726 ma długi biologiczny okres półtrwania, wynoszący zwykle od 1 do 4 tygodni. Nawet po zaprzestaniu leczenia leflunomidem mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane (np. uszkodzenie wątroby, toksyczne działanie na układ krwiotwórczy lub reakcje alergiczne, patrz poniżej). W razie wystąpienia takich działań lub w innych przypadkach, gdy A771726 musi być szybko usunięty z organizmu, należy zastosować procedurę wymywania. Procedurę można powtórzyć, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Procedura wymywania i inne zalecone działania w przypadku niezamierzonej ciąży, patrz punkt 4.6.

Reakcje dotyczące wątroby

Odnotowano bardzo rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby, ze zgonami włącznie, występujące podczas leczenia leflunomidem. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Przypadki, o których mowa, miały miejsce często, jeśli równocześnie podawano pacjentom inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym. Bardzo istotne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących monitorowania pacjentów w trakcie leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem oraz z taką samą częstością, jak kontrole morfologii (co dwa tygodnie), należy kontrolować aktywność AIAT (SGPT) w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia i następnie w odstępach 8-tygodniowych.

W przypadku, kiedy aktywność AIAT (SGPT) jest 2 do 3 razy większa niż górna granica normy, należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego z 20 mg do 10 mg i monitorować w odstępie tygodniowym. Jeżeli aktywność AIAT (SGPT) utrzymuje się na poziomie 2 razy wyższym od górnej granicy normy lub jest więcej niż 3 razy większa od górnej granicy normy, należy przerwać podawanie leflunomidu i rozpocząć procedurę wymywania. Po przerwaniu podawania leflunomidu zaleca się dalsze monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych do momentu uzyskania prawidłowych wyników.

W trakcie stosowania leflunomidu nie wolno spożywać alkoholu, ze względu na możliwość wystąpienia dodatkowego działania uszkodzającego wątrobę.

Ponieważ aktywny metabolit leflunomidu, A771726, w dużym stopniu wiąże się z białkami, jest metabolizowany przez wątrobę i wydzielany z żółcią, można oczekiwać, że jego stężenie w osoczu u pacjentów z hipoproteinemią będzie zwiększone. Leflunomide Orion jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką hipoproteinemią lub zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Reakcje dotyczące układu krwiotwórczego

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem, co 2 tygodnie przez pierwsze 6 miesięcy stosowania produktu leczniczego, a następnie co 8 tygodni musi być przeprowadzone równoczesne badanie aktywności AIAT z badaniem składu morfologicznego krwi, w tym oznaczenia całkowitej liczby i obrazu białych krwinek oraz liczby płytek krwi.

Ryzyko wystąpienia zaburzeń hematologicznych jest większe u pacjentów, u których przed leczeniem występowała niedokrwistość, leukopenia i (lub) trombocytopenia, a także u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku, jak również u zagrożonych ryzykiem zahamowania czynności szpiku. Jeśli wystąpią

takie zaburzenia, należy rozważyć możliwość przeprowadzenia procedury wymywania, w celu zmniejszenia stężenia A771726 w osoczu.

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, konieczne jest przerwanie podawania leflunomidu i innych stosowanych równocześnie produktów leczniczych o działaniu hamującym czynność szpiku oraz rozpoczęcie procedury wymywania.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Nie przeprowadzono randomizowanych badań, dotyczących stosowania leflunomidu z lekami przeciwmalarycznymi, stosowanymi w chorobach reumatycznych (np. chlorochina i hydroksychlorochina), produktami zawierającymi złoto podawanymi doustnie lub domięśniowo, D-penicylaminą, azatiopryną i innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym inhibitorami czynnika martwicy nowotworów TNF- α (z wyjątkiem metotreksatu, patrz punkt 4.5). Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem powyższych produktów leczniczych jest nieznane, szczególnie w przypadku długotrwałego leczenia. Jednoczesne podawanie leflunomidu z innymi produktami leczniczymi należącymi do grupy DMARD (np. metotreksat) nie jest zalecane, ponieważ takie postępowanie terapeutyczne może prowadzić do wystąpienia addytywnego lub nawet synergistycznego działania toksycznego (np. działanie hepato- lub hematotoksyczne).

Jednoczesne podawanie teryflunomidu z leflunomidem nie jest zalecane, gdyż leflunomid jest związkiem macierzystym teryflunomidu.

Zamiana na inny produkt leczniczy

Ponieważ leflunomid przez długi czas utrzymuje się w organizmie, zamiana na inny produkt leczniczy z tej samej grupy DMARD (np. metotreksat) bez przeprowadzenia procedury wymywania może zwiększyć ryzyko wystąpienia działania addytywnego (np. interakcja kinetyczna, działanie toksyczne na narządy) nawet po długim czasie od zmiany produktu leczniczego.

Podobnie, stosowane niedawno leczenie produktami leczniczymi działającymi toksycznie na wątrobę lub układ krwiotwórczy (np. metotreksat) może nasilać działania niepożądane. Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem należy wnikliwie ocenić stosunek spodziewanych korzyści do możliwego ryzyka i zaleca się dokładne monitorowanie pacjenta w pierwszym okresie po zmianie produktu leczniczego.

Reakcje skórne

W przypadku wystąpienia wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej należy przerwać leczenie leflunomidem.

Znane są doniesienia o bardzo rzadko występujących przypadkach zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka oraz wysypki poplekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS, ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) u pacjentów leczonych leflunomidem. W przypadku wystąpienia zmian skórnych i (lub) zmian na błonach śluzowych, które budzą obawę przekształcenia w wyżej opisane ciężkie reakcje, należy przerwać stosowanie leflunomidu oraz innych produktów leczniczych, mogących mieć związek z reakcją. Należy natychmiast wdrożyć procedurę wymywania leflunomidu. W takich przypadkach istotna jest całkowita eliminacja produktu leczniczego z organizmu. Ponowne podawanie leflunomidu w takim przypadku jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Po zastosowaniu leflunomidu odnotowano występowanie łuszczycy krostkowej oraz nasilenie się łuszczycy. W takiej sytuacji można rozważyć przerwanie leczenia, biorąc pod uwagę nasilenie choroby pacjenta występujące obecnie oraz w wywiadzie.

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 odpowiedniego leczenia, należy rozważyć zaprzestanie stosowania leflunomidu

i przeprowadzenie procedury jego wymywania. 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 podatność pacjentów na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne. Zakażenia te mogą mieć ciężki przebieg i powodować konieczność wczesnego i intensywnego leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkiego, nie poddającego się leczeniu zakażenia konieczne może być przerwanie stosowania leflunomidu i wdrożenie procedury wymywania, jak opisano poniżej.

Odnotowano rzadkie przypadki postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*), u pacjentów stosujących leflunomid jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Przed rozpoczęciem leczenia, wszystkich pacjentów należy poddać ocenie w kierunku aktywnej oraz nieaktywnej („utajonej”) gruźlicy, zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Ocena ta może obejmować wywiad medyczny, możliwy uprzedni kontakt z gruźlicą i (lub) odpowiednie badanie przesiewowe takie jak prześwietlenie płuc, próbę tuberkulinową i (lub) w razie konieczności test uwalniania interferonu-gamma. Przepisującym produkt leczniczy przypomina się o ryzyku fałszywie ujemnych wyników skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub z obniżoną odpornością. Pacjenci z gruźlicą w wywiadzie powinni być uważnie monitorowani ze względu na możliwość ponownego uaktywnienia się infekcji.

Reakcje dotyczące układu oddechowego

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas leczenia leflunomidem śródmiąższowych chorób płuc, a także rzadko o przypadkach nadciśnienia płucnego (patrz punkt 4.8). Ryzyko ich wystąpienia może być większe u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc w wywiadzie.

Śródmiąższowe choroby płuc, które w trakcie leczenia mogą rozwinąć się w postaci ostrej, są chorobami stanowiącymi potencjalne zagrożenie życia. Pojawienie się objawów ze strony układu oddechowego, takich jak kaszel i duszność, może stanowić powód odstawienia produktu leczniczego i wdrożenia odpowiedniego postępowania diagnostycznego.

Neuropatia obwodowa

Odnotowano przypadki wystąpienia neuropatii obwodowej u pacjentów przyjmujących leflunomid. U większości pacjentów objawy ustąpiły po zaprzestaniu podawania leflunomidu. Jednakże, obserwowano znaczną zmienność w wyniku końcowym tzn. u niektórych pacjentów objawy neuropatii ustąpiły, a u niektórych pacjentów objawy były trwałe. Wiek powyżej 60 lat, jednoczesne przyjmowanie leków neurotoksycznych i cukrzyca mogą zwiększać ryzyko neuropatii obwodowej. Jeśli u pacjenta przyjmującego leflunomid rozwija się neuropatia obwodowa, należy rozważyć odstawienie leflunomidu i przeprowadzenie procedury wymywania produktu (patrz punkt 4.4).

Zapalenie okrężnicy

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

Ciśnienie krwi

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem należy skontrolować ciśnienie krwi, badania takie należy również wykonywać okresowo w trakcie leczenia.

Prokreacja (zalecenia dla mężczyzn)

Mężczyzn należy uprzedzić o możliwości przenoszenia przez męski układ rozrodczy toksycznego działania leflunomidu na płód. Dlatego podczas leczenia powinni oni także stosować skuteczną antykoncepcję.

Brak dokładnych danych o możliwości przenoszenia przez męski układ rozrodczy działania toksycznego na płód. Nie prowadzono odnośnych badań z udziałem zwierząt. By zmniejszyć ryzyko do minimum, mężczyzna planujący ojcostwo powinien przerwać przyjmowanie leflunomidu i przez co najmniej 11 dni przyjmować 8 g cholestyraminy 3 razy na dobę lub 50 g sproszkowanego węgla aktywowanego 4 razy na dobę.

W obu przypadkach należy wtedy pierwszy raz oznaczyć stężenie A771726 w osoczu i powtórzyć oznaczenie po upływie co najmniej 14 dni. Jeżeli w obu oznaczeniach stężenie jest mniejsze niż 0,02 mg/L i nie zwiększa się przez co najmniej 3 miesiące, to ryzyko toksycznego działania na płód jest bardzo małe.

Procedura wymywania

Podaje się 8 g cholestyraminy 3 razy na dobę. Alternatywnie, można podać 50 g sproszkowanego węgla aktywnego 4 razy na dobę. Czas całkowitego usuwania produktu leczniczego wynosi zwykle 11 dni i może ulec zmianie, w zależności od obrazu klinicznego lub wyników badań laboratoryjnych.

Zakłócenie w określaniu stężenia jonów wapniowych

Podczas leczenia leflunomidem i (lub) teryflunomidem (czynny metabolit leflunomidu) wyniki pomiaru stężenia jonów wapniowych mogą być fałszywie zaniżone, w zależności od rodzaju wykorzystywanego w badaniu analizatora jonów wapniowych (np. analizator gazometryczny). Dlatego też u pacjentów leczonych leflunomidem 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.

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u osób dorosłych.

Nasilenie objawów niepożądanych może wystąpić, jeżeli produkty lecznicze działające toksycznie na wątrobę lub układ krwiotwórczy podawane były w krótkim okresie przed lub równocześnie z leflunomidem albo gdy takie produkty lecznicze zastosowano po leczeniu leflunomidem bez przestrzegania okresu wymywania (patrz także zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z innymi lekami, punkt 4.4). Dlatego też, w początkowym okresie po zmianie produktów leczniczych zaleca się bardzo dokładne kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych i parametrów hematologicznych.

Metotreksat

W małym badaniu z udziałem 30 pacjentów, którym podawano równocześnie leflunomid (w dawce od 10 do 20 mg na dobę) i metotreksat (w dawce od 10 do 25 mg na tydzień) u 5 pacjentów obserwowano dwu do trzykrotne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. U wszystkich 5 pacjentów aktywność enzymów wątrobowych wróciła do normy, w dwóch przypadkach bez konieczności przerwania podawania obu produktów leczniczych, w pozostałych trzech po odstawieniu leflunomidu. U innych 5 pacjentów wystąpiło ponad trzykrotne, w stosunku do normy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Także u tych pacjentów nieprawidłowości ustąpiły, w 2 przypadkach bez konieczności przerwania podawania obu produktów leczniczych, w 3 przypadkach po odstawieniu leflunomidu.

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej między leflunomidem (od 10 do 20 mg na dobę) i metotreksatem (od 10 do 25 mg na tydzień) podawanych chorym z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Szczepienia

Brak danych klinicznych o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania szczepień podczas leczenia leflunomidem. Nie zaleca się więc szczepień szczepionkami zawierającymi żywe, atenuowane szczepy drobnoustrojów. Planując podanie szczepionki zawierającej żywe szczepy już po odstawieniu produktu Leflunomide Orion, należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania leflunomidu.

Warfaryna i inne przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny

Podczas jednoczesnego podawania leflunomidu i warfaryny zgłaszano przypadki wydłużonego czasu protrombinowego. W klinicznym badaniu farmakologicznym dla A771726 obserwowano interakcję farmakodynamiczną z warfaryną (patrz poniżej). Dlatego, podczas jednoczesnego podawania warfaryny lub innych przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny, zaleca się ścisłą kontrolę międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, ang. *International Normalised Ratio*) oraz monitorowanie pacjenta.

Leki z grupy NLPZ/Kortykosteroidy

Jeśli pacjent przyjmuje już niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i (lub) kortykosteroidy, można kontynuować ich podawanie po rozpoczęciu leczenia leflunomidem.

Wpływ innych produktów leczniczych na leflunomid:

Cholestyramina lub węgiel aktywowany

Zaleca się, by pacjentom leczonym leflunomidem nie podawać cholestyraminy lub węgla aktywowanego, ponieważ prowadzi to do szybkiego zmniejszenia stężenia A771726 w osoczu (aktywny metabolit leflunomidu, patrz także punkt 5). Wydaje się, że mechanizm ten polega na przerwaniu krążenia jelitowo-wątrobowego metabolitu i (lub) usuwaniu A771726 ze światła przewodu pokarmowego.

Inhibitory i induktory CYP450

Badania *in vitro* nad inhibicją w ludzkich mikrosomach wątrobowych sugerują, iż w metabolizmie leflunomidu uczestniczą izoenzymy cytochromu P450 (CYP) 1A2, 2C19 oraz 3A4.

Badania interakcji *in vivo* z użyciem leflunomidu i cymetydyny (niespecyficzny słaby inhibitor cytochromu P-450 (CYP)) wykazało brak istotnego wpływu na ekspozycję na A771726. Podanie pojedynczej dawki leflunomidu osobom otrzymującym wielokrotne dawki ryfampicyny (niespecyficzny aktywator cytochromu P-450) spowodowało zwiększenie stężenia A771726 o blisko 40%, przy czym AUC nie uległo znaczącej zmianie. Mechanizm tego działania jest niejasny.

Wpływ leflunomidu na inne produkty lecznicze:

Doustne leki antykoncepcyjne

W badaniach z udziałem zdrowych ochotniczek, którym podawano jednocześnie leflunomid i trójfazowy lek antykoncepcyjny zawierający 30 µg etynyloestradiolu nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności leku antykoncepcyjnego, a parametry farmakokinetyczne A771726 mieściły się w przewidywanych zakresach. Dla A771726 zaobserwowano interakcję farmakokinetyczną z doustnymi lekami antykoncepcyjnymi (patrz poniżej).

Dla A771726 (głównego aktywnego metabolitu leflunomidu) przeprowadzono następujące badania interakcji farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych. Ponieważ dla leflunomidu w zalecanych dawkach nie można wykluczyć podobnych interakcji lek-lek, u pacjentów leczonych leflunomidem należy rozważyć następujące wyniki badań oraz zalecenia:

Wpływ na repaglinid (substrat CYP2C8)

Po powtarzanych dawkach A771726 wystąpiło zwiększenie średniego C_{max} oraz AUC repaglinidu (odpowiednio 1,7- oraz 2,4-krotny), co sugeruje, iż A771726 jest inhibitorem CYP2C8 *in vivo*. Dlatego, zaleca się monitorowanie pacjentów stosujących jednocześnie leki metabolizowane przez

CYP2C8, jak repaglinid, paklitaksel, pioglitazon lub rozyglitazon, gdyż może u nich dochodzić do zwiększonej ekspozycji na te leki.

Wpływ na kofeinę (substrat CYP1A2)

Powtarzane dawki A771726 zmniejszały średnie C_{max} oraz AUC kofeiny (substratu CYP1A2) o odpowiednio 18% oraz 55%, co sugeruje, iż A771726 może być słabym induktorem CYP1A2 *in vivo*. Zatem produkty lecznicze metabolizowane przez CYP1A2 (takie jak duloksetyna, alosetron, teofilina i tyzanidyna), należy stosować z zachowaniem ostrożności podczas leczenia, gdyż może to prowadzić do zmniejszenia skuteczności tych produktów.

Wpływ na substraty transportera anionów organicznych 3 (OAT3, ang. Organic Anion Transporter 3)

Po powtarzanych dawkach A771726 wystąpiło zwiększenie średniego C_{max} oraz AUC cefakloru (odpowiednio 1,43- oraz 1,54-krotny), co sugeruje, iż A771726 jest inhibitorem OAT3 *in vivo*. Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania z substratami OAT3, takimi jak cefaklor, benzylpenicylina, cyprofloksacyna, indometacyna, ketoprofen, furosemid, cymetydyna, metotreksat, zydowudyna.

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

Po powtarzanych dawkach A771726 wystąpiło zwiększenie średniego C_{max} oraz AUC rozuwastatyny (odpowiednio 2,65- oraz 2,51-krotny). Jednakże brak było widocznego wpływu tej zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę w osoczu na aktywność reduktazy HMG-CoA. Jeśli leki są stosowane jednocześnie, dawka rozuwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg raz na dobę. Należy również ostrożnie rozpoczynać jednoczesne podawanie leków w przypadku innych substratów BCRP (np. metotreksatu, topotekanu, sulfasalazyny, daunorubicyny, doksorubicyny) oraz substratów polipeptydów z rodziny OATP, zwłaszcza inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny, metotreksatu, nateglinidu, repaglinidu, ryfampicyny). Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów nadmiernej ekspozycji na produkty lecznicze oraz należy rozważyć zmniejszenie dawki tych produktów leczniczych.

Wpływ na doustny lek antykoncepcyjny (0,03 mg etynylestradiolu oraz 0,15 mg lewonorgestrelu)

Po powtarzanych dawkach A771726 wystąpiło zwiększenie średniego C_{max} oraz AUC₀₋₂₄ etynylestradiolu (odpowiednio 1,58- oraz 1,54-krotnego), oraz C_{max} i AUC₀₋₂₄ lewonorgestrelu (odpowiednio 1,33- oraz 1,41-krotnego). Podczas gdy nie przewiduje się, aby ta interakcja wpływała negatywnie na skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych, należy zwrócić uwagę na typ leczenia doustnym lekiem antykoncepcyjnym.

Wpływ na warfarynę (substrat CYP2C9)

Powtarzane dawki A771726 nie miały wpływu na farmakokinetykę S-warfaryny, co wskazuje, iż A771726 nie jest inhibitorem lub induktorem CYP2C9. Jednakże, podczas jednoczesnego podawania A771726 z warfaryną, obserwowano 25% zmniejszenie maksymalnego stężenia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), w porównaniu z warfaryną podawaną osobno. Zatem, podczas jednoczesnego podawania warfaryny, zaleca się ścisłą kontrolę INR oraz monitorowanie pacjenta.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Przypuszcza się, że aktywny metabolit leflunomidu A771726 podawany podczas ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone. Leflunomid jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i do 2 lat po okresie leczenia (patrz „Okres oczekiwania” poniżej) lub do 11 dni po okresie leczenia (patrz skrócona „Procedura wymywania” poniżej).

Pacjentce należy zalecić, by w przypadku opóźnienia miesiączki lub jakichkolwiek przesłanek wskazujących na ciążę, niezwłocznie zgłosiła się do lekarza i przeprowadziła test ciążowy. W przypadku potwierdzenia ciąży lekarz musi przedyskutować z pacjentką, jakie jest zagrożenie dla ciąży. Jest możliwe, że szybkie zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu we krwi poprzez wdrożenie opisaną poniżej procedury eliminacji, zaraz po stwierdzeniu opóźnienia miesiączki, może zmniejszyć ryzyko dla płodu związane z leflunomidem.

W małym badaniu prospektywnym u kobiet (n=64), które nieumyślnie zaszły w ciążę podczas stosowania leflunomidu i stosowały go przez okres nie dłuższy niż 3 tygodnie po zapłodnieniu i zostały poddane procedurze wymywania, nie zaobserwowano znaczących różnic (p=0,13) w całkowitym wskaźniku poważnych zaburzeń strukturalnych płodu (5,4%), w porównaniu do dwóch grup badanych kobiet (4,2% w grupie ciężarnych chorych kobiet [n=108] i 4,2% w grupie ciężarnych, zdrowych kobiet [n=78]).

Kobietom, które leczone są leflunomidem, a chcą zajść w ciążę, zaleca się jedną z poniższych metod postępowania, zapewniających nienarażanie płodu na toksyczne działanie A771726 (osiągnięcie stężenia metabolitu w osoczu mniejszego niż 0,02 mg/L):

Okres oczekiwania

Zmniejszenie stężenia metabolitu A771726 w osoczu do wartości mniejszej niż 0,02 mg/L następuje po długim czasie. Można oczekiwać osiągnięcia takiego stężenia metabolitu po około 2 latach od zakończenia leczenia leflunomidem.

Po dwuletnim okresie oczekiwania mierzy się po raz pierwszy stężenie A771726 w osoczu. Następnego takiego pomiaru dokonuje się po co najmniej 14 dniach. Jeżeli wyniki stężenia obu pomiarów są mniejsze niż 0,02 mg/L, nie należy spodziewać się ryzyka działania teratogennego.

By uzyskać więcej informacji, dotyczących wykonywania pomiaru, należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym lub jego przedstawicielem na danym terenie (patrz punkt 7).

Procedura wymywania

Po zaprzestaniu leczenia leflunomidem:

- cholestyramina 8 g, podawana 3 razy na dobę przez 11 dni,
- alternatywnie 50 g sproszkowanego węgla aktywnego, podawanego 4 razy na dobę przez 11 dni.

Oprócz procedury wymywania, zaleca się przeprowadzenie 2 oddzielnych pomiarów stężenia aktywnego metabolitu w osoczu w odstępie 14 dni, a także okres karencji do planowanego zajścia w ciążę, wynoszący półtora miesiąca od momentu, w którym pierwszy raz stężenie metabolitu w osoczu wynosiło poniżej 0,02 mg/L.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o 2-letnim okresie, który musi upłynąć od zakończenia leczenia leflunomidem do planowanego zajścia w ciążę. Jeżeli 2-letni okres oczekiwania, podczas którego musi być stosowana skuteczna antykoncepcja, jest za długi, zaleca się profilaktyczne przeprowadzenie procedury wymywania.

Zarówno cholestyramina jak i sproszkowany węgiel aktywny mogą wpływać na wchłanianie estrogenów oraz progestagenów, stąd stosowanie hormonalnej antykoncepcji w czasie procedury wymywania cholestyraminą lub sproszkowanym węglem aktywnym może być zawodne. Zaleca się stosowanie w tym okresie alternatywnych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że leflunomid i jego metabolity przenikają do mleka matki. Z tego względu nie wolno stosować leflunomidu u kobiet karmiących piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku występowania takich objawów niepożądanych jak zawroty głowy, zaburzeniu może ulec zdolność koncentracji i szybkość reakcji. Chorzy, u których występują takie działania, nie powinni prowadzić samochodu ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane po zastosowaniu leflunomidu to: łagodne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, leukopenia, parestezja, ból głowy, zawroty głowy, biegunka, nudności, wymioty, zaburzenia błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej), ból brzucha, nasilone wypadanie włosów, wyprysk, wysypka (włączając wysypkę grudkowo-plamkową), świąd, suchość skóry, zapalenie pochewki ścięgna, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK), jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała (zazwyczaj nieznaczne), osłabienie, łagodne reakcje alergiczne i zwiększenie parametrów wątrobowych (aktywności aminotransferaz [głównie ALAT], rzadziej gamma-GT, fosfatazy zasadowej, stężenia bilirubiny).

Klasyfikacja spodziewanej częstości występowania działań niepożądanych:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość 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, które mogą prowadzić do zgonu
--------	---

Podobnie jak inne produkty lecznicze o właściwościach immunosupresyjnych, leflunomid może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (patrz także punkt 4.4). Może się zwiększać zapadalność na różne infekcje (szczególnie zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc).

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

Ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego, szczególnie zaburzeń limfoproliferacyjnych, zwiększa się w wyniku stosowania niektórych leków immunosupresyjnych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często	Leukopenia (liczba leukocytów $> 2 \times 10^9/L$)
Niezbyt często	Niedokrwistość, łagodna trombocytopenia (liczba płytek $< 100 \times 10^9/L$)
Rzadko	Pancytopenia (prawdopodobnie spowodowana mechanizmem antyproliferacyjnym), leukopenia (liczba leukocytów $< 2 \times 10^9/L$), eozynofilia
Bardzo rzadko	Agranulocytoza

Poprzedzające, równoczesne lub następujące po podawaniu leflunomidu stosowanie produktów leczniczych o możliwym działaniu mielotoksycznym może być związane z większym ryzykiem występowania niepożądanych reakcji hematologicznych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często	Łagodne 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	Ciężkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi

Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc), które mogą prowadzić do zgonu
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, choroby błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej), bóle brzucha
Niezbyt często	Zaburzenia smaku
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często	Zwiększenie parametrów wątrobowych (aktywności aminotransferazy, zwłaszcza ALAT, rzadziej gamma-glutamylotransferazy, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny)
Rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczka/cholestaza
Bardzo rzadko	Ciężkie uszkodzenie wątroby, takie jak niewydolność wątroby i ostra martwica wątroby, które mogą prowadzić do zgonu

Zaburzenia skóry i tkanki łącznej

Często	Nasilenie wypadania 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	Postać skórna toczenia rumieniowatego, łuszczyca krostkowa lub nasilenie łuszczycy, wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS, ang. <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>), owrzodzenia 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 liczby i ruchliwości plemników
-------------------	---

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często	Jadłowstręt, utrata masy ciała (zazwyczaj nieznaczna), 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 181 C

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 leflunomid w dawkach dobowych do pięć razy większych niż zalecana dawka dobową, oraz doniesienia o ostrym przedawkowaniu u osób dorosłych i dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie zgłoszono występowania 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 przypadku przedawkowania lub zatrucia zaleca się podawanie cholestyraminy lub węgla aktywnego w celu przyspieszenia eliminacji leflunomidu. Trzem zdrowym ochotnikom podawano doustnie cholestyraminę w dawce 8 g trzy razy na dobę przez 24 godziny. Stężenie A771726 zmniejszyło się po 24 godzinach o około 40% a po 48 godzinach od 49 do 65%.

Podanie doustnie lub przez zgłąbniak nosowo-żołądkowy węgla aktywnego (zawiesina zrobiona z proszku; 50 g co 6 godzin przez 24 godziny) zmniejszyło stężenie aktywnego metabolitu A771726 o 37% w ciągu 24 godzin i o 48% w ciągu 48 godzin. Te procedury wymywania można powtórzyć, jeżeli stan kliniczny pacjenta tego wymaga.

Badania z zastosowaniem zarówno hemodializy i CAPD (ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej) wykazują, że A771726, główny metabolit leflunomidu, nie poddaje się dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA13

Farmakologia u ludzi

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

Farmakologia u zwierząt

Skuteczność leflunomidu potwierdzono w badaniach na zwierzęcych modelach zapalenia stawów oraz innych chorób autoimmunologicznych i transplantacji. Produkt leczniczy wykazywał szczególną skuteczność, gdy był podawany w fazie uwrażliwienia. Leflunomid ma właściwości immunomodulujące i immunosupresyjne, działa antyproliferacyjnie i wykazuje właściwości przeciwzapalne. Leflunomid wykazuje najlepsze działanie ochronne w odniesieniu do zwierzęcego modelu choroby autoimmunologicznej, kiedy podaje się go we wczesnej fazie progresji choroby.

In vivo jest szybko i prawie całkowicie metabolizowany do A771726, który jest aktywny *in vitro* i prawdopodobnie odpowiedzialny za działanie terapeutyczne.

Mechanizm działania

A771726 jest aktywnym metabolitem leflunomidu, hamuje aktywność występującego u ludzi enzymu dehydrogenazy dihydroorotanu (DHODH) i wykazuje właściwości antyproliferacyjne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność działania leflunomidu w reumatoidalnym zapaleniu stawów wykazano w 4 kontrolowanych badaniach klinicznych (1 fazy II i 3 fazy III). W badaniu fazy II badania YU203 randomizowano 402 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów do grupy otrzymującej placebo (n=102), leflunomid w dawce 5 mg na dobę (n=95), leflunomid w dawce 10 mg na dobę (n=101) lub leflunomid w dawce 25 mg na dobę (n=104). Badanie trwało 6 miesięcy.

Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniach III fazy otrzymywali przez 3 doby dawkę początkową leflunomidu wynoszącą 100 mg.

W badaniu MN301 randomizowano 358 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów do grupy otrzymującej leflunomid w dawce 20 mg na dobę (n=133) pacjentów, sulfasalazynę w dawce 2 g na dobę (n=133) lub placebo (n=92). Leczenie trwało 6 miesięcy. Badanie MN301 było opcjonalną 6-miesięczną kontynuacją badania MN301, prowadzoną metodą ślepej próby. W badaniu tym nie podawano pacjentom placebo. Porównywano działanie leflunomidu i sulfasalazyny stosowanych przez 12 miesięcy.

W badaniu MN302 randomizowano 999 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów do grupy otrzymującej leflunomid w dawce 20 mg na dobę (n=501) lub metotreksat w dawce 7,5 mg na tydzień, zwiększonej do 15 mg na tydzień (n=498). Suplementacja folianów była opcjonalna i stosowana tylko u 10 % uczestników badania. Badanie trwało 12 miesięcy.

W badaniu US301 randomizowano 482 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów do grupy otrzymującej leflunomid w dawce 20 mg na dobę (n=182), metotreksat w dawce 7,5 mg na tydzień, zwiększonej do 15 mg na tydzień (n=182), lub placebo (n=118). Wszyscy

uczestnicy badania otrzymywali foliany w dawce 1 mg dwa razy na dobę. Leczenie trwało 12 miesięcy.

We wszystkich 3 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych leflunomid w dawce dobowej co najmniej 10 mg (od 10 do 25 mg w badaniu YU203, 20 mg w badaniach MN301 i US301) zmniejszał lepiej niż placebo objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów w stopniu istotnym statystycznie. Wskaźnik odpowiedzi (reakcji na leczenie) wg ACR (ang. *American College of Rheumatology*) w badaniu YU203 wynosił 27,7% dla placebo; 31,9% dla dawki 5 mg leflunomidu, 50,5% dla dawki 10 mg leflunomidu oraz 54,5% dla dawki 25 mg leflunomidu na dobę. W badaniach III fazy, wskaźnik odpowiedzi wg ACR dla leflunomidu w dawce 20 mg na dobę w porównaniu z placebo wynosił 54,6% w porównaniu z 28,6% (badanie MN301), oraz 49,4% w porównaniu z 26,3% (badanie US 301). Po 12 miesiącach aktywnego leczenia wskaźnik odpowiedzi wg ACR u pacjentów leczonych leflunomidem wynosił 52,3% (badania MN301/303), 50,5% (badanie MN302) i 49,4% (badanie US 301) w porównaniu do 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. Jednak w badaniu US301 nie obserwowano znamienych różnic między głównymi parametrami świadczącymi o 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 okres leczenia.

Badanie randomizowane, nie dające preferencji żadnej z badanych grup, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, przeprowadzono dla porównania skuteczności dwóch różnych dawek podtrzymujących leflunomidu, 10 mg i 20 mg. Z rezultatów można wnioskować, że wyniki skuteczności były bardziej korzystne przy zastosowaniu dawki podtrzymującej 20 mg, z drugiej strony, wyniki bezpieczeństwa wskazują na większe bezpieczeństwo dawki podtrzymującej 10 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono jedno wieloośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, nad stosowaniem leflunomidu u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA, ang. *Juvenile Rheumatoid Arthritis*). W badaniu wzięło udział 94 pacjentów (47 w każdym ramieniu) w wieku od 3 do 17 lat, z czynnym JRA, z zajęciem wielu stawów niezależnie od rodzaju początku choroby. Pacjenci nie przyjmowali wcześniej metotreksatu ani leflunomidu. W tym badaniu dawka wysycająca i podtrzymująca zostały ustalone w trzech kategoriach wagowych <20 kg, 20-40 kg i > 40 kg. Po 16 tygodniach leczenia obserwowano statystycznie znaczącą skuteczność leczenia metotreksatem. Definicja poprawy (DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). U pacjentów, działanie utrzymywało się przez 48 tygodni (patrz punkt 4.2). Schemat działań niepożądanych leflunomidu i metotreksatu wydaje się być podobny, ale dawki stosowane u pacjentów z mniejszą masą ciała powodowały relatywnie mniejszą ekspozycję (patrz punkt 5.2). Te dane nie pozwalają na rekomendowanie skutecznej i bezpiecznej dawki.

Łuszczycowe zapalenie stawów

W jednym badaniu klinicznym 3LO1, kontrolowanym, randomizowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 188 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, otrzymujących dawkę 20 mg na dobę, wykazano skuteczność leflunomidu. Leczenie trwało 6 miesięcy.

Leflunomid w dawce 20 mg na dobę wykazywał w porównaniu z placebo znamienne statystycznie zmniejszenie objawów zapalenia stawów u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów: wg PsARC (Kryteria odpowiedzi na leczenie łuszczycowego zapalenia stawów, ang. *Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria*) reakcja na lek podawany przez 6 miesięcy w grupie pacjentów otrzymujących leflunomid wynosiła 59%, a w grupie placebo 29,7% ($p<0,0001$). 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 nieleczonych lekami przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) (n=121) z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy otrzymywali 20 mg lub 100 mg leflunomidu w dwóch równoległych grupach podczas wstępnej, trzydniowej fazy podwójnie ślepej próby. Po fazie wstępnej rozpoczęła się trzymiesięczna podtrzymująca faza otwartej próby, podczas której obie grupy pacjentów otrzymywały leflunomid w dawce 20 mg na dobę. Nie zaobserwowano narastającej korzyści całkowitej w badanej populacji po zastosowaniu dawki wysycającej. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania otrzymane z obu leczonych grup były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania leflunomidu, niemniej jednak częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych była wyższa u pacjentów otrzymujących dawkę początkową 100 mg leflunomidu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Leflunomid szybko przekształca się w aktywny metabolit A771726 w trakcie metabolizmu pierwszego przejścia (otwarcie pierścienia) zachodzącego w ścianie jelit i wątrobie. W badaniach z udziałem 3 zdrowych ochotników, którym podano znakowany ¹⁴C-leflunomid w osoczu, nie wykryto w osoczu, moczu czy kale niezmienionego leflunomidu. W innych badaniach wykrywano czasami w osoczu niezmieniony leflunomid, ale w stężeniach rzędu ng/mL. Jedynym wykrywanym metabolitem był znakowany radioaktywnie A771726. Metabolit ten jest odpowiedzialny za wszystkie działania *in vivo* leflunomidu.

Wchłanianie

Wyniki badań z produktem leczniczym znakowanym izotopem ¹⁴C wskazują, że co najmniej 82 do 95% dawki produktu leczniczego ulega wchłanianiu. Czas, w którym osiągnęte jest najwyższe stężenie metabolitu A771726 w osoczu jest różny; po podaniu pojedynczej dawki może on wynosić od 1 do 24 godzin. Leflunomid można podawać w czasie posiłków, ponieważ stopień wchłaniania jest podobny po podawaniu produktu leczniczego po jedzeniu i na czczo. Ze względu na bardzo długi biologiczny okres półtrwania A771726 (około 2 tygodnie) w badaniach klinicznych stosowano dawkę nasycającą 100 mg leflunomidu przez 3 doby, aby szybko osiągnąć stan równowagi metabolitu w osoczu. Ocenia się, że bez stosowania dawki nasycającej, stałe stężenie metabolitu w osoczu byłoby osiągnięte po blisko 2 miesiącach. W badaniach klinicznych, w których podawano pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów wielokrotne dawki produktu leczniczego, parametry farmakokinetyczne metabolitu A771726 wykazywały liniowość w zakresie dawek 5-25 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 na dobę, średnie stężenie A771726 w osoczu w stanie równowagi wynosiło około 35 µg/mL. W stanie równowagi stężenie metabolitu w osoczu kumulowało się około 33-35 razy w stosunku do podania dawki pojedynczej.

Dystrybucja

U ludzi, A771726 intensywnie wiąże się z białkami osocza (albuminami). Wolna frakcja metabolitu A771726 wynosi 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. Jednakże 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%. Nie ma 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 produktu leczniczego przez erytrocyty.

Metabolizm

Leflunomid jest metabolizowany do jednego głównego metabolitu (A771726) i wielu o mniejszym znaczeniu, włączając w to TFMA (4-trifluorometyloanilina). Biotransformacja leflunomidu do A771726 i dalszy metabolizm A771726 nie jest kontrolowany przez jeden enzym i wykazano, że odbywa się w mikrosomach i cytoplazmie komórek. Badania interakcji z cymetydyną (niespecyficzny inhibitor cytochromu P-450) i ryfampicyną (niespecyficzny aktywator cytochromu P-450) wskazują, że *in vivo* enzymy CYP tylko w niewielkim stopniu biorą udział w metabolizmie leflunomidu.

Eliminacja

Wydalenie A771726 jest powolne i charakteryzuje je wartość klirensu wynosząca około 31 mL/h. Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów wynosi w przybliżeniu 2 tygodnie. Po podaniu dawki znakowanego izotopem leflunomidu, radioaktywność wydalana była równomiernie zarówno w kale, prawdopodobnie poprzez wydzielanie z żółcią, jak i w moczu. Metabolit A771726 można było wykryć w moczu i kale po 36 dniach od podania pojedynczej dawki. Główne metabolity wydalone w moczu to glukuronidowe produkty pochodne leflunomidu (oznaczane w próbkach pobieranych od czasu 0 do 24 godzin) oraz pochodne kwasu oksalinowego A771726. Głównym metabolitem wydalonym z kałem był A771726.

Wykazano, że podanie człowiekowi doustnie zawiesiny węgla aktywnego lub cholestyraminy prowadzi do szybkiego i znacznego zwiększenia wydalania A771726 oraz zmniejszenia 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 dawce jednorazowej 100 mg trzem pacjentom poddanym hemodializie i trzem pacjentom poddanym ciągłej dializie otrzewnowej (CAPD). Farmakokinetyka A771726 u pacjentów poddawanych CAPD była podobna, jak u zdrowych ochotników. U pacjentów hemodializowanych zaobserwowano szybszą eliminację A771726, co nie było spowodowane usuwaniem produktu leczniczego podczas dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Aktywny metabolit A771726 w dużym stopniu wiąże się z białkami i ulega metabolizmowi w wątrobie, a następnie jest wydalany z żółcią. Procesy te mogą być zaburzone w przypadku zaburzeń czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne związku A771726 po podaniu lefludomidu zbadano w grupie 73 dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA) z zajęciem wielu stawów, w wieku od 3 do 17 lat. Wyniki analizy parametrów farmakokinetycznych w populacji, w tych badaniach wykazały zmniejszenie ekspozycji układowej (mierzonej jako C_{ss}) na A771726 wśród dzieci o masie ciała ≤ 40 kg, w porównaniu z dorosłymi pacjentami z reumatoidalnym zapaleniem stawów (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

Dane dotyczących parametrów farmakokinetycznych leflunomidu podawanego osobom w podeszłym wieku (>65 lat) są ograniczone, wiadomo jednak, że wartości tych 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. Wielokrotne podawanie doustne przez 3 miesiące produktu leczniczego myszom, przez 6 miesięcy szczurom i psom oraz przez 1 miesiąc małpom, pozwoliło na ustalenie, że głównymi narządami narażonymi na toksyczne działanie produktu leczniczego są szpik, krew, układ pokarmowy, skóra, śledziona, grasica i węzły chłonne. Skutkami działania toksycznego były: niedokrwistość, leukopenia, zmniejszona liczba płytek, panmielopatia; wynikały one z podstawowego mechanizmu działania związku (hamowanie syntezy DNA). U szczurów i psów znaleziono ciała Heinza i (lub) Howell-Jolly'ego. Inne działania na serce, wątrobę, rogówkę i drogi oddechowe można wytłumaczyć zakażeniem będącym wynikiem immunosupresji. Działanie toksyczne stwierdzano u zwierząt, którym podawano dawki produktu leczniczego równe dawkom terapeutycznym stosowanym u ludzi.

Nie stwierdzono by leflunomid wywierał działanie mutagenne. Jednak drugorzędny metabolit TFMA (4-trifluorometyloanilina) powodował *in vitro* klastogenność i mutacje punktowe, brak jednak 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 występowania 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 występowania gruczolaka oskrzelikowo-pęcherzykowego i raka płuca. Znaczenie wyników otrzymanych w badaniach na myszach w klinicznym zastosowaniu leflunomidu nie jest jasne.

Leflunomid badany na zwierzęcych modelach 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 ulegała zmniejszeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)
Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Krospowidon
Powidon (K 30)
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki Opadry Yellow OY-SR-6497:

Hypromeloza 2910 (15 cP)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Biała, nieprzezroczysta butelka z HDPE, z zamknięciem z polipropylenu, zabezpieczającym przed dostępem dzieci i środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 30 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO