

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide Aurovitas, 10 mg, tabletki powlekane
Leflunomide Aurovitas, 15 mg, tabletki powlekane
Leflunomide Aurovitas, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 10 mg leflunomidu.
Każda tabletka zawiera 15 mg leflunomidu.
Każda tabletka zawiera 20 mg leflunomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 80,2 mg laktozy (w postaci jednowodnej).
Każda tabletka powlekana zawiera 75,5 mg laktozy (w postaci jednowodnej).
Każda tabletka powlekana zawiera 70,7 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Leflunomide Aurovitas, 10 mg, tabletki powlekane: [Rozmiar: około 7,2 mm]

Biała do białawej, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym oznakowaniem „LF” po jednej stronie i „10” po drugiej stronie.

Leflunomide Aurovitas, 15 mg, tabletki powlekane: [Rozmiar: około 7,2 mm]

Biała do białawej, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym oznakowaniem „LF” po jednej stronie i „15” po drugiej stronie.

Leflunomide Aurovitas, 20 mg, tabletki powlekane: [Rozmiar: około 7,2 mm]

Jasnożółta do żółtej, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym oznakowaniem „LF” po jednej stronie i „20” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Leflunomid Aurovitas jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów jako „lek przeciwreumatyczny, modyfikujący przebieg choroby” (ang. *Disease-Modifying Antirheumatic Drug*, DMARD),
- aktywną postacią artropatii łuszczykowej.

Niedawne lub jednoczesne leczenie hepatotoksycznymi lub toksycznymi hematologicznie produktami leczniczymi z grupy DMARD (np. metotreksat) może skutkować zwiększonym ryzykiem ciężkich działań niepożądanych; dlatego decyzję o rozpoczęciu stosowania leflunomidu należy poprzedzić wnikliwą analizą spodziewanych korzyści w stosunku do możliwych zagrożeń.

Co więcej, zastąpienie leflunomidu innym produktem leczniczym z grupy DMARD bez przeprowadzenia procedury wymywania (patrz punkt 4.4), może również zwiększać ryzyko

wystąpienia działań niepożądanych nawet po długim czasie od momentu zmiany.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

Dawkowanie

- W reumatoidalnym zapaleniu stawów: leczenie leflunomidem rozpoczyna się zwykle od dawki nasycającej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby. Pominięcie dawki nasycającej może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 5.1).

Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 10 mg do 20 mg leflunomidu jeden raz na dobę, w zależności od nasilenia (aktywności) choroby.

- W artropatii łuszcycowej: leczenie leflunomidem rozpoczyna się od podania dawki nasycającej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby.

Zalecana dawka podtrzymująca leflunomidu wynosi 20 mg jeden raz na dobę (patrz punkt 5.1).

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

U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek nie zaleca się dostosowania dawki.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leflunomidu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (MRZS) nie zostały ustalone (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Tabletki leflunomidu są przeznaczone do stosowania doustnego. Tabletki należy połknąć w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Przyjmowanie leflunomidu w trakcie posiłku nie wpływa na stopień wchłaniania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość (szczególnie pacjenci, u których wystąpiły w przeszłości: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy) na substancję czynną, na główny aktywny metabolit teriflunomid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby.
- Pacjenci z ciężkimi stanami niedoboru odporności np. AIDS.
- Pacjenci ze znacznym zaburzeniem czynności szpiku lub znaczną anemią, leukopenią, neutropenią czy trombocytopenią wywołanymi przez inne czynniki niż reumatoidalne lub artropatię łuszcycową.

- Pacjenci z ciężkimi zakażeniami (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek, ponieważ brak wystarczających danych klinicznych w tej grupie pacjentów.
- Pacjenci z ciężką hipoproteinemią np. w zespole nerczycowym.
- Kobiety w ciąży lub kobiety 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 jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych z grupy DMARD wykazujących hepatotoksyczność lub toksyczność hematologiczną (np. metotreksat).

Czynny metabolit leflunomidu A771726 ma długi biologiczny okres półtrwania, wynoszący zwykle 1 do 4 tygodni. Nawet po zaprzestaniu leczenia leflunomidem mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane (np. hepatotoksyczność, toksyczność hematologiczna lub reakcje alergiczne, patrz poniżej). W przypadku wystąpienia takich działań lub w innych przypadkach gdy A771726 musi zostać szybko usunięty z organizmu, należy postępować zgodnie z procedurą wymywania. Procedura może być powtórzona jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

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

Reakcje dotyczące wątroby

Rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby, ze zgonami włącznie, były zgłaszane podczas leczenia leflunomidem. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii. Przypadki, miały miejsce często, jeśli równocześnie podawano inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym. Uważa się, że bardzo istotne jest ściśle przestrzeganie zaleceń dotyczących monitorowania.

ALT (SGPT) należy sprawdzać przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem i z taką samą częstością, jak pełną morfologię krwi (co dwa tygodnie) w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia, a następnie co 8 tygodni.

W przypadku, kiedy aktywność ALAT (SGPT) jest 2 do 3 razy większa niż górna granica normy, należy rozważyć zmniejszenie dawki z 20 mg do 10 mg i monitorować w odstępie tygodniowym. Jeżeli aktywność ALAT (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 uszkadzającego wątrobę.

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

Reakcje hematologiczne

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem, a także co 2 tygodnie przez pierwsze 6 miesięcy stosowania, a następnie co 8 tygodni, należy przeprowadzić równoczesne badanie aktywności ALAT z badaniem pełnej morfologii krwi, w tym oznaczenie liczby białych krwinek i płytek krwi w rozmazie.

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 kostnego lub z ryzykiem supresji szpiku. Jeżeli takie zaburzenia wystąpią, należy rozważyć zastosowanie procesu wymywania (patrz poniżej) w celu zmniejszenia stężenia A771726 w osoczu.

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, należy przerwać podawania leflunomidu i innych stosowanych równocześnie preparatów o działaniu hamującym czynność szpiku oraz rozpoczęcie procedury wymywania.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Nie przeprowadzono randomizowanych badań dotyczących stosowania leflunomidu z lekami przeciwmalarycznymi stosowanymi w chorobach reumatycznych (np. chlorochina i hydroksychlorochina), preparatami złota 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 jest nieznane, szczególnie w przypadku długotrwałej terapii. 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 synergistycznego działania toksycznego (np. działanie hepato- lub hematotoksyczne).

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

Zamiana na inny produkt leczniczy

Ponieważ leflunomid przez długi czas utrzymuje się w organizmie, zamiana na inny produkt leczniczy z grupy DMARD (np. metotreksat) bez przeprowadzenia procedury wymywania (patrz poniżej) może zwiększyć możliwość dodatkowego ryzyka (np. interakcja kinetyczna, toksyczność narządowa) nawet po długim czasie od zmiany.

Podobnie stosowane niedawno leczenie hepatotoksycznymi lub o toksyczności hematologicznej produktami leczniczymi (np. metotreksat) może nasilać działania niepożądane; dlatego przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do zagrożeń 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.

U pacjentów leczonych leflunomidem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka oraz wysypki polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Natychmiast po zauważeniu reakcji skórnych i (lub) błon śluzowych, które mogą wzbudzić obawę wystąpienia takich ciężkich reakcji, należy przerwać leczenie leflunomidem oraz innych produktów leczniczych mogących mieć związek z reakcją oraz natychmiast wdrożyć procedurę wymywania leflunomidu. W takich przypadkach konieczne jest całkowite wypłukanie. W takich przypadkach ponowna ekspozycja na leflunomid jest przeciwwskazana (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 odpowiedniej terapii, należy rozważyć odstawienie leflunomidu i pełną procedurę wymywania. Decyzja o wznowieniu podawania leflunomidu powinna być oparta na ocenie klinicznej poprawności gojenia się ran.

U pacjentów leczonych leflunomidem mogą wystąpić zaburzenia gojenia się ran pooperacyjnych. Na podstawie indywidualnej oceny można rozważyć przerwanie stosowania leflunomidu w okresie okołoperacyjnym i wdrożenie procedury wymywania jak opisano poniżej. W przypadku przerwania leczenia, decyzja o wznowieniu podawania leflunomidu powinna być oparta na ocenie klinicznej poprawności gojenia się ran.

Zakażenia

Wiadomo, że produkty lecznicze o właściwościach immunosupresyjnych, takie jak leflunomid, mogą zwiększać podatność pacjentów na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne. Infekcje 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, opisanej poniżej.

Odnotowano rzadkie przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML), u pacjentów stosujących jednocześnie leflunomid 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) test uwalniania interferonu-gamma, jeśli stosowne. Przepisującym produkt leczniczy przypomina się o ryzyku uzyskania 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

Podczas leczenia leflunomidem zgłaszano przypadki śródmiąższowych chorób 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, która w trakcie terapii może rozwinąć się w postaci ostrej, jest chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. Objawy ze strony układu oddechowego, takich jak kaszel i duszność, mogą stanowić powód przerwania terapii i, w stosownych przypadkach, wdrożenia dalszych badań.

Neuropatia obwodowa

U pacjentów przyjmujących leflunomidę zgłaszano przypadki wystąpienia neuropatii obwodowej. U większości pacjentów objawy ustąpiły po odstawieniu leflunomidu. Jednakże obserwowano znaczną zmienność w wyniku końcowym tzn. u niektórych pacjentów objawy neuropatii ustąpiły, a u niektórych pacjentów utrzymywały się. Wiek powyżej 60 lat, jednoczesne przyjmowanie leków neurotoksycznych i cukrzyca mogą zwiększać ryzyko neuropatii obwodowej. Jeśli u pacjenta przyjmującego leflunomid rozwinie 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. W przypadku pacjentów leczonych leflunomidem, u których wystąpiła niewyjaśniona przewlekła biegunka, należy przeprowadzić odpowiednie procedury diagnostyczne.

Ciśnienie krwi

Ciśnienie krwi należy sprawdzać przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem, a następnie okresowo.

Prokreacja (zalecenia dla mężczyzn)

Pacjentów płci męskiej należy uprzedzić o możliwości przenoszenia przez męski układ rozrodczy toksycznego działania na płód. Należy również zapewnić skuteczną antykoncepcję podczas leczenia leflunomidem.

Brak dokładnych danych dotyczących przenoszenia przez męski układ rozrodczy działania toksycznego na płód. Jednak nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny tego szczególnego ryzyka. Aby 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 aktywnego 4 razy na dobę.

W obu przypadkach należy pierwszy raz oznaczyć stężenie A771726 w osoczu. Następnie po co najmniej 14-dniowej przerwie należy ponownie oznaczyć stężenie A771726 w osoczu. Jeżeli w obu oznaczeniach stężenie jest mniejsze niż 0,02 mg/L i nie podwyższa 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, 50 g sproszkowanego węgla aktywnego można podać 4 razy na dobę. Czas całkowitej eliminacji wynosi zwykle 11 dni. Czas trwania 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 zmniejszone, w zależności od rodzaju wykorzystywanego w badaniu analizatora jonów wapniowych (np. analizator gazometryczny). Dlatego też u pacjentów leczonych leflunomidem lub teryflunomidem należy zakwestionować wiarygodność zaobserwowanego zmniejszonego stężenia jonów wapniowych. Jeśli wyniki pomiarów budzą wątpliwości, zaleca się określenie całkowitego stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin.

Substancja pomocnicza

Sód

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

Laktoza

Produkt leczniczy Leflunomide Aurovitas, tabletki powlekane zawiera laktozę. Ten 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 dorosłych.

Nasilone działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku niedawnego lub jednoczesnego stosowania hepatotoksycznych produktów leczniczych lub o toksyczności hematologicznej lub gdy po leczeniu leflunomidem podawane są takie produkty lecznicze, nie przestrzegając okresu wymywania (patrz także zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z innymi lekami, punkt 4.4). Dlatego w początkowym okresie po zmianie leczenia zaleca się ściśle monitorowanie parametrów enzymów wątrobowych i hematologicznych.

Metotreksat

W małym badaniu (n=30), w którym podawano jednocześnie leflunomid (w dawce 10 do 20 mg na dobę) i metotreksat (w dawce 10 do 25 mg na tydzień) zaobserwowano 2 do 3-krotne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych u 5 z 30 pacjentów. U wszystkich pacjentów aktywność enzymów wątrobowych wróciła do normy; w dwóch przypadkach bez konieczności przerwania podawania obu produktów leczniczych, w trzech po odstawieniu leflunomidu. Ponad 3-krotny wzrost zaobserwowano u kolejnych 5 pacjentów. 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 (10 do 20 mg na dobę) i metotreksatem (10 do 25 mg na tydzień) podawanych pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Szczepienia

Brak danych klinicznych o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania szczepień podczas leczenia leflunomidem. Nie zaleca się jednak szczepień żywymi, atenuowanymi szczepionkami. Planując podanie szczepionki zawierającej żywe szczepy atenuowane po odstawieniu leflunomidu, 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 innej przeciwzakrzepowej pochodnej kumaryny, zaleca się ścisłą obserwację i monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International Normalised Ratio*, INR).

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 aktywny

Zaleca się by pacjentom leczonym leflunomidem nie podawać cholestyraminy lub sproszkowanego węgla aktywnego, ponieważ prowadzi to do szybkiego zmniejszenia w osoczu stężenia A771726 (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 klasy cytochromu P450 (CYP) 1A2, 2C19 oraz 3A4. Badani 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 pacjentom otrzymującym wielokrotne dawki ryfampicyny (niespecyficzny aktywator cytochromu P-450) spowodowało zwiększenie stężenia A771726 o około 40%, podczas gdy AUC nie uległo istotnej 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 preparat antykoncepcyjny zawierający 30 µg etynyloestradiolu nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności środka 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 lekowych, u pacjentów leczonych leflunomidem należy rozważyć następujące wyniki badań oraz zalecenia:

Wpływ na repaglinid (substrat CYP2C8)

Po wielokrotnych dawkach A771726 wystąpił wzrost 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 roziglitazon, 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% i 55%, co sugeruje, iż 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 obniżenia skuteczności tych produktów.

Wpływ na substraty transportera anionów organicznych 3 (OAT3)

Po wielokrotnych dawkach A771726 wystąpił wzrost średniego C_{max} oraz AUC cefakloru (odpowiednio 1,43- i 1,54-krotny), co sugeruje, iż A771726 jest inhibitorem OAT3 (ang. *Organic Anion Transporter 3*, OAT3) *in vivo*. Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania z substratami OAT3, takimi jak cefaklor, penicylina benzylowa, cyprofloksacyna, indometacyna, ketoprofen, furosemid, cymetydyna, metotreksat, zydowudyna.

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

Po powtarzanych dawkach A771726 wystąpił wzrost średniego C_{max} oraz AUC rosuwastatyny (odpowiednio 2,65- i 2,51-krotny). Jednakże brak było widocznego wpływu tej zwiększonej ekspozycji na rosuwastatynę w osoczu na aktywność reduktazy HMG-CoA. Jeśli leki są stosowane jednocześnie, dawka rosuwastatyny 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 z rodzin OATP, zwłaszcza inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny, metotreksatu, nateglinidu, repaglinidu, ryfampicyny). Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem oznak i objawów nadmiernej ekspozycji na produkty lecznicze oraz należy rozważyć zmniejszenie dawki tych produktów leczniczych.

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

Po powtarzanych dawkach A771726 dochodziło do wzrostu średniego C_{max} oraz AUC₀₋₂₄ etynylestradiolu (odpowiednio 1,58- i 1,54-krotnego), oraz C_{max} i AUC₀₋₂₄ lewonorgestrelu (odpowiednio 1,33- i 1,41-krotnego). Podczas gdy nie przewiduje się, aby ta interakcja wpływała negatywnie na skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych, należy rozważyć rodzaj leczenia antykoncepcyjnego.

Wpływ na warfarynę (substrat CYP2C9)

Powtarzane dawki A771726 nie miały wpływu na farmakokinetykę S-warfaryny, co wskazuje, iż A771726 nie jest inhibitorem ani induktorem CYP2C9. Jednak, w przypadku jednoczesnego podawania A771726 z warfaryną, obserwowano 25% spadek szczytowego piku międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR). Dlatego, podczas jednoczesnego podawania warfaryny, zaleca się ścisłą obserwację i monitorowanie INR.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Przypuszcza się, że aktywny metabolit leflunomidu A771726 powoduje ciężkie wady wrodzone, gdy jest podawany w okresie ciąży. Leflunomid jest przeciwwskazana w okresie 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).

Pacjentkę należy pouczyć, by w przypadku opóźnienia wystąpienia miesiączki lub jakichkolwiek

innych przesłanek wskazujących na ciążę, niezwłocznie zgłosiła się do lekarza w celu wykonania testu ciążowego, a w przypadku wyniku pozytywnego lekarz musi przedyskutować z pacjentką, jakie jest ryzyko dla ciąży. Możliwe, że szybkie zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu we krwi poprzez wdrożenie opisanej poniżej procedury eliminacji, po pierwszym opóźnieniu miesiączki, może zmniejszyć ryzyko dla płodu spowodowane leflunomidem.

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

Kobietom, które leczone są leflunomidem, a chcą zajść w ciążę, zaleca się wykonanie jednej z poniższych procedur, w celu upewnienia się, że płód nie jest narażony na toksyczne stężenia A771726 (docelowe stężenie poniżej 0,02 mg/L).

Okres oczekiwania

Oczekuje się, że poziomy A771726 w osoczu będą powyżej 0,02 mg/L przez dłuższy czas. Można oczekiwać, że stężenie zmniejszy się poniżej 0,02 mg/L po około 2 latach od zaprzestania leczenia leflunomidem.

Po 2-letnim 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 teratogennego.

W celu uzyskania więcej informacji na temat badania próbek, należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub jego lokalnym przedstawicielem (patrz punkt 7).

Procedura wymywania

Po zaprzestaniu leczenia leflunomidem:

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

Jednak również po jednej z procedur wymywania, zalecana jest weryfikacja za pomocą 2 oddzielnych testów w odstępie co najmniej 14 dni i okresie karencji półtora miesiąca od momentu, w którym pierwszy raz stężenie metabolitu w osoczu wynosiło poniżej 0,02 mg/L i wtedy można planować zajście w ciążę.

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 zbyt długi, wskazane może być profilaktyczne przeprowadzenie postępowania procedury wymywania.

Zarówno cholestyramina jak i sproszkowany węgiel aktywny mogą wpływać na wchłanianie estrogenów i progestagenów, stąd skuteczna antykoncepcja z użyciem doustnych środków antykoncepcyjnych może nie być zagwarantowana podczas procedury wymywania cholestyraminy lub sproszkowanego węgla aktywnego. Zaleca się stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

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

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 działań niepożądanych takich jak zawroty głowy, zdolność pacjenta do koncentracji i właściwej reakcji może być osłabiona. W takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu leflunomidu są: łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi, leukopenia, parastezja, ból głowy, zawroty głowy, biegunka, nudności, wymioty, zaburzenia błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej), ból brzucha, zwiększone wypadanie włosów, egzema, wysypka (w tym wysypka grudkowo - plamkowa), świąd, suchość skóry, zapalenie pochewki ścięgna, zwiększenie aktywności CPK, anoreksja, spadek masy ciała (zwykle nieznaczny), osłabienie, łagodne reakcje alergiczne i wzrost parametrów wątrobowych (transaminazy (zwłaszcza AlAT), rzadziej gamma-GT, fosfatazy zasadowej, bilirubiny).

Klasyfikacja spodziewanej częstości występowania:

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 ($< 1/10\,000$); częstość 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 na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (patrz także punkt 4.4). W ten sposób może się zwiększać zapadalność na różne infekcje (szczególnie nieżyt nosa, zapalenie oskrzeli i zapalenie 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 (leukocyty > 2 G/L)

Niezbyt często: niedokrwistość, łagodna trombocytopenia (płytki < 100 G/L)

Rzadko: pancytopenia (prawdopodobnie spowodowana mechanizmem antyproliferacyjnym), leukopenia (leukocyty < 2 G/L), eozynofilia

Bardzo rzadko: agranulocytoza

Poprzedzające, równoczesne lub kolejne stosowanie preparatów o możliwym działaniu mielotoksycznym może być związane z większym ryzykiem występowania działań hematologicznych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: łagodne reakcje alergiczne

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej (ang. *Creatine*)

Phosphokinase, CPK)
 Niezbyt często: hipokaliemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia
 Rzadko: zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. *Lactate Dehydrogenase*, LDH)
 Częstość nieznana: hipourykemia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: niepokój

Zaburzenia układu nerwowego

Często: parestezja, ból głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa

Zaburzenia serca

Często: łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi
 Rzadko: poważny wzrost 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 zapalenie okrężnicy, kolagenowe zapalenie okrężnicy, biegunka, nudności, wymioty, zaburzenia błony śluzowej jamy ustnej, bóle brzucha
 Niezbyt często: zaburzenia smaku
 Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy [zwłaszcza ALAT], rzadziej gamma-GT, fosfatazy zasadowej, bilirubiny)
 Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczk/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, egzema, wysypka (w tym wysypka grudkowo-plamkowa), świąd, suchość skóry
 Niezbyt często: pokrzywka
 Bardzo rzadko: toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
 Częstość nieznana: postać skórna toczenia rumieniowatego, łuszczyca krostkowa lub nasilenie łuszczyca, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (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 gwałtownej postępującej ruchliwości plemników

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: anoreksja, zmniejszenie masy ciała (zazwyczaj nieznaczne), osłabienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Lekowych Urzędu Rejestracji Produktów Lekowych, 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

Zgłaszano przypadki przewlekłego przedawkowania u pacjentów przyjmujących leflunomid w dawkach dobowych do pięć razy większych niż zalecana dawka dobową, oraz doniesienia o ostrym przedawkowaniu u dorosłych i dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie zgłoszono występowania żadnych zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane zgodne z profilem bezpieczeństwa dla leflunomidu to: ból 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. Cholestyramina podawana doustnie w dawce 8 g trzy razy na dobę, po 24 godzinach, trzem zdrowym ochotnikom zmniejszyła stężenie A771726 w osoczu o około 40%, a po 48 godzinach od 49 do 65%.

Podanie węgla aktywnego (proszek sporządzony w postaci zawiesiny) doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (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.

Proces wymywania można powtórzyć, jeżeli jest to klinicznie niezbędne.

Badania z zastosowaniem 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, inhibitory dehydrogenazy dihydroorotanowej (DHODH), kod ATC: L04AK01.

Farmakologia u ludzi

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

Farmakologia u zwierząt

Leflunomid jest skuteczny w zwierzęcych modelach zapalenia stawów i innych chorób autoimmunologicznych oraz transplantacji, głównie jeśli jest podawany w fazie uczulenia. Ma właściwości immunomodulujące i immunosupresyjne, działa antyproliferacyjne i wykazuje właściwości przeciwzapalne. Leflunomid wykazuje najlepsze działanie ochronne na zwierzęcych modelach chorób autoimmunologicznych, gdy jest podawany we wczesnej fazie progresji choroby. *In vivo* jest szybko i prawie całkowicie metabolizowany do A771726, który jest aktywny *in vitro* i

prawdopodobnie jest odpowiedzialny za działanie terapeutyczne.

Mechanizm działania

A771726 jest aktywnym metabolitem leflunomidu, hamuje ludzką dehydrogenazę dihydroorotanu (DHODH) i wykazuje właściwości antyproliferacyjne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność leflunomidu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów wykazano w 4 kontrolowanych badaniach klinicznych (1 w fazie II i 3 w fazie III). W badaniu fazy II, badanie YU203, randomizowano 402 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów do grupy otrzymującej placebo (n=102), leflunomid w dawce 5 mg na dobę (n=95), w dawce 10 mg na dobę (n=101) a w dawce 25 mg na dobę (n=104). Czas leczenia wynosił 6 miesięcy.

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

Randomizowane badanie MN301 objęło 358 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Leflunomid w dawce 20 mg na dobę otrzymywało 133 pacjentów (n=133), sulfasalazynę w dawce 2 g na dobę 133 pacjentów (n=133), placebo 92 pacjentów (n=92). Leczenie trwało 6 miesięcy. Badanie MN303 było opcjonalną 6-miesięczną, metodą ślepej próby, kontynuacją badania MN301 bez grupy placebo, co skutkowało 12-miesięcznym porównaniem leflunomidu i sulfasalazyny.

Randomizowane badanie MN302 z udziałem 999 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, leflunomid w dawce 20 mg na dobę otrzymywało 501 pacjentów (n=501), metotreksat w dawce 7,5 mg na tydzień, podwyższonej do 15 mg na tydzień otrzymywało 498 pacjentów (n=498). Suplementacja folianem była opcjonalna i stosowana jedynie u 10% pacjentów. Czas trwania leczenia wynosił 12 miesięcy.

Randomizowane badanie US301 z udziałem 482 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, leflunomid w dawce 20 mg na dobę otrzymywało 182 pacjentów (n=182), metotreksat w dawce 7,5 mg na tydzień, zwiększonej do 15 mg na tydzień 182 pacjentów (n=182), placebo 118 pacjentów (n=118). Wszyscy uczestnicy badania otrzymywali foliany w dawce 1 mg dwa razy na dobę. Czas trwania leczenia wynosił 12 miesięcy.

We wszystkich 3 kontrolowanych badaniach klinicznych leflunomid w dawce dobowej co najmniej 10 mg (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 wg ACR (ang. *American College of Rheumatology*) w badaniu YU203 wynosił 27,7% dla placebo; 31,9% dla 5 mg, 50,5% dla 10 mg oraz 54,5% dla 25 mg na dobę. W badaniach III fazy, wskaźnik odpowiedzi wg ACR dla leflunomidu w dawce 20 mg na dobę w porównaniu z placebo wynosił odpowiednio 54,6% i 28,6% (badanie MN301) oraz 49,4% w porównaniu z 26,3% (badanie US 301). Po 12 miesiącach aktywnego leczenia pacjentów leczonych leflunomidem, wskaźnik odpowiedzi wg ACR wynosił 52,3% (badanie 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. W badaniu US301 nie obserwowano znamiennych 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 czas leczenia.

Badanie randomizowane, nie dające preferencji żadnej z badanych grup, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby w ocenie grup równoległych, przeprowadzono dla porównania skuteczności dwóch różnych dobowych dawek podtrzymujących leflunomidu, 10 mg i 20 mg. Z uzyskanych wyników 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 lefludomidu u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (ang. *Juvenile Rheumatoid Arthritis*, JRA), 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 badaniu dawka początkowa i podtrzymująca zostały ustalone w trzech kategoriach wagowych < 20 kg, 20-40 kg i > 40 kg. Po 16 tygodniach leczenia obserwowano statystycznie znaczącą skuteczność terapii 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 niższą wagą ciała powodowały relatywnie mniejszą ekspozycję (patrz punkt 5.2). Te dane nie pozwalają na rekomendowanie skutecznej i bezpiecznej dawki.

Artropatia łuszczykowa

W jednym badaniu klinicznym 3LO1 kontrolowanym, randomizowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 188 pacjentów z artropatią łuszczykową, otrzymujących dawkę 20 mg na dobę, została wykazana skuteczność produktu Leflunomide Aurovitas. 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 artropatią łuszczykową: wg PsARC (Kryteria odpowiedzi na leczenie artropatii łuszczykowej, ang. *Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria*) reakcja na preparat 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 przeciwrumatycznymi 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 początkowej. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania otrzymane z obu leczonych grup były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania leflunomidu; niemniej jednak częstotliwość 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 ^{14}C -leflunomid w osoczu, nie wykryto w osoczu, moczu czy kale nie zmienionego leflunomidu. W innych badaniach wykrywano czasami w osoczu nie zmieniony leflunomid, ale w stężeniach rzędu ng/mL. Jedynym wykrywanym metabolitem był znakowany radioaktywnie A771726. Metabolit ten jest odpowiedzialny za wszystkie działania *in vivo* leflunomide.

Wchłanianie

Wyniki badań z preparatem znakowanym izotopem ^{14}C wskazują, że co najmniej 82 do 95% dawki produktu leczniczego ulega wchłanianiu. Czas, w którym osiągane 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 uderzeniową (nasycającą) 100 mg leflunomidu przez 3 doby, aby szybko osiągnąć stan równowagi metabolitu w osoczu. Ocenia się, że bez stosowania dawki nasycającej (uderzeniowej), stałe stężenie metabolitu w osoczu byłoby osiągane po blisko 2 miesiącach. W badaniach klinicznych, w których podawano chorym z reumatoidalnym zapaleniem stawów wielokrotne dawki produktu leczniczego, parametry farmakokinetyczne metabolitu A771726 wykazywały liniowość 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 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 do 35 razy w stosunku do podania dawki pojedynczej.

Dystrybucja

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.

Biotransformacja

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 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

Wydalanie 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 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 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 zaburzoną czynnością 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 leflunomidu 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 związek 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

Niewiele jest danych dotyczących parametrów farmakokinetycznych leflunomidu podawanego osobom w podeszłym wieku (> 65 lat), wiadomo jednak, że wartości tych parametrów są zbliżone do wartości u osób dorosłych w młodszym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Leflunomid podawany doustnie i dootrzewnowo był badany w badaniach toksyczności ostrej na myszach i szczurach. Podawanie przez 3 miesiące leflunomidu 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, układ pokarmowy, skóra, śledziona, grasica i węzły chłonne.

Głównymi skutkami były: niedokrwistość, leukopenia, zmniejszona liczba płytek krwi i panmielopatia; wynikały one z podstawowego mechanizmu działania związku (hamowanie syntezy DNA). U szczurów i psów znaleziono ciała Heinz'a 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.

Leflunomid nie wywierał działania mutagenne. Jednak drugorzędny metabolit, TFMA (4-trifluorometyloanilina) powodował *in vitro* uszkodzenia chromosomów 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, w grupie otrzymującej najwyższą dawkę leflunomidu, a 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. Leflunomid wykazywał działanie embriotoksyczne i teratogenne u szczurów i królików, stosowany w wielokrotnych dawkach w zakresie dawek terapeutycznych dla ludzi, oraz wywierał niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym. Płodność nie ulegała zmniejszeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana (kukurydziana)
Powidon (K-30)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon (Typ B)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy
Talk (E 553b)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glicerolu monokaprylokapronian
Sodu laurylosiarczan
Żelaza tlenek żółty (E 172) (tylko dla 20 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry z folii PA/Aluminium/PVC: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Blistry z przezroczystej folii PVC/PVDC/Aluminium (tylko dla 15 mg i 20 mg): Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Butelka z HDPE: Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Leflunomide Aurovitas, tabletki powlekane jest dostępny w blistrach (tj. blister z folii PA/Aluminium/PVC i przezroczysty blister z folii PVC/PVDC/Aluminium (tylko dla 15 mg i 20 mg)) oraz w białych, nieprzezroczystych, okrągłych butelkach z HDPE z białym, nieprzezroczystym zamknięciem z PP z indukcyjną wkładką uszczelniającą ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

Wielkości opakowań:

Blistry: 10, 15, 30, 60, 90 i 100 tabletek powlekanych

Butelka z HDPE: 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą 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

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.

ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg, pozwolenie nr: 27405

15 mg, pozwolenie nr: 27406

20 mg, pozwolenie nr: 27407

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2022-10-19

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2024-11-21