

1. NAZIV LIJEKA

Leflunomid medac 10 mg filmom obložene tablete
Leflunomid medac 15 mg filmom obložene tablete
Leflunomid medac 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Leflunomid medac 10 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg leflunomida.

Leflunomid medac 15 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 15 mg leflunomida.

Leflunomid medac 20 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg leflunomida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Leflunomid medac 10 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 76 mg laktoze (u obliku hidrata) i 0,06 mg sojinog lecitina.

Leflunomid medac 15 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 114 mg laktoze (u obliku hidrata) i 0,09 mg sojinog lecitina.

Leflunomid medac 20 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 152 mg laktoze (u obliku hidrata) i 0,12 mg sojinog lecitina

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Leflunomid medac 10 mg filmom obložene tablete
Bijela do gotovo bijela, okrugla, filmom obložena tableta, promjera otprilike 6 mm.

Leflunomid medac 15 mg filmom obložene tablete
Bijela do gotovo bijela, okrugla, filmom obložena tableta, s urezanom oznakom "15" na jednoj strani, promjera oko 7 mm.

Leflunomid medac 20 mg filmom obložene tablete
Bijela do gotovo bijela, okrugla filmom obložena tableta promjera 8 mm, s razdjelnom crtom na jednoj strani tablete. Tableta se može razdijeliti na jednake polovice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Leflunomid je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s:

- aktivnim reumatoidnim artritismom kao antireumatik koji modificira tijek bolesti (DMARD od engl. *disease-modifying antirheumatic drug*),
- aktivnim psorijatičnim artritismom.

Nedavno ili istodobno liječenje hepatotoksičnim ili hematotoksičnim DMARD-ima (npr. metotreksatom) može povećati rizik od ozbiljnih nuspojava. Stoga uvođenje terapije leflunomidom treba pažljivo procijeniti s obzirom na odnos terapijske koristi i rizika.

Osim toga, prijelaz s leflunomida na neki drugi DMARD, bez provedbe postupka ispiranja („washout“) leflunomida (vidjeti dio 4.4.), također može povećati rizik od ozbiljnih nuspojava, čak i dulje vrijeme nakon promjene lijeka.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u liječenju reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa.

Alanin aminotransferazu (ALT) ili serumsku glutamopiruvat transferazu (SGPT) i kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu bijelu krvnu sliku i broj trombocita, mora se provjeravati istodobno i u jednakim intervalima:

- prije početka liječenja leflunomidom,
- svaka dva tjedna tijekom prvih šest mjeseci liječenja, te
- nakon toga svakih 8 tjedana (vidjeti dio 4.4.).

Doziranje

- U bolesnika s reumatoidnim artritismom: terapiju leflunomidom započinje primjenom udarne doze od 100 mg jedanput na dan tijekom 3 dana. Izostanak udarne doze može smanjiti rizik od nuspojava (vidjeti dio 5.1).
Preporučena doza održavanja je 10 do 20 mg leflunomida jedanput na dan, ovisno o težini (aktivnosti) bolesti.
- U bolesnika s psorijatičnim artritismom: liječenje leflunomidom započinje primjenom udarne doze od 100 mg jedanput na dan tijekom 3 dana.
Preporučena doza održavanja je 20 mg leflunomida jedanput na dan (vidjeti dio 5.1).

Terapijski učinak obično počinje nakon 4 do 6 tjedana, a stanje se može poboljšavati sljedećih 4 do 6 mjeseci.

Nema preporuka za prilagodbu doze u bolesnika s blagom bubrežnom insuficijencijom.

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika starijih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Leflunomid medac se ne preporučuje bolesnicima mlađima od 18 godina jer djelotvornost i sigurnost primjene kod juvenilnog reumatoidnog artritisa (JRA) nisu ustanovljene (vidjeti dijelove 5.1. i 5.2.).

Način primjene

Leflunomid medac tablete treba progutati cijele s dovoljnom količinom tekućine. Istodobno uzimanje s hranom ne ometa apsorpciju leflunomida.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost (osobito u slučaju ranijeg Stevens-Johnsonovog sindroma, toksične epidermalne nekrolize, multiformnog eritema) na djelatnu tvar, na glavni aktivni metabolit teriflunomid, kikiriki ili soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s oštećenom jetrenom funkcijom.
- Bolesnici s teškim stanjima imunodeficijencije, npr. AIDS.

- Bolesnici sa značajno oštećenom funkcijom koštane srži ili izraženom anemijom, leukopenijom, neutropenijom ili trombocitopenijom, koje nisu uzrokovane reumatoidnim artritisom ili psorijatičnim artritisom.
- Bolesnici s ozbiljnim infekcijama (vidjeti dio 4.4.).
- Bolesnici s umjerenom do teškom bubrežnom insuficijencijom zbog nedostatnih kliničkih iskustava za tu skupinu bolesnika.
- Bolesnici s teškom hipoproteinemijom, npr. kod nefrotskog sindroma.
- Trudnice i žene generativne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja leflunomidom i nakon njega, sve dok je koncentracija aktivnog metabolita u plazmi veća od 0,02 mg/l (vidjeti dio 4.6.). Prije liječenja leflunomidom mora se isključiti trudnoća.
- Dojilje (vidjeti dio 4.6.).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ne preporučuje se istodobna primjena hepatotoksičnih ili hematotoksičnih DMARD-a (npr. metotreksata).

Aktivni metabolit leflunomida, A771726, ima dugi poluvijek: obično od 1 do 4 tjedna. Ozbiljne nuspojave (npr. hepatotoksičnost, hematotoksičnost ili alergijske reakcije; vidjeti u nastavku teksta) mogu se javiti čak i nakon prestanka liječenja leflunomidom. Stoga, pri pojavi tih toksičnosti ili potrebe za brzim uklanjanjem A771726 iz organizma zbog bilo kojeg drugog razloga treba obaviti postupak ispiranja („washout“). Ako je klinički neophodno, postupak se može ponoviti.

Za postupak ispiranja i ostale preporučene aktivnosti u slučaju željene ili neplanirane trudnoće vidjeti dio 4.6.

Jetrene reakcije

Rijetki slučajevi teškog oštećenja jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, zabilježeni su tijekom liječenja leflunomidom. Većina slučajeva pojavila se tijekom prvih 6 mjeseci liječenja. Često su istodobno primjenjivani drugi hepatotoksični lijekovi. Najvažnije je strogo se pridržavati preporučenih kontrola.

ALT (SGPT) se mora provjeriti prije početka liječenja leflunomidom te u jednakim razmacima kao i kompletnu krvnu sliku, odnosno svaka dva tjedna, tijekom prvih 6 mjeseci liječenja i nakon toga svakih 8 tjedana.

Kad se ALT (SGPT) poveća 2 do 3 puta u odnosu na gornju granicu normale, može se razmotriti smanjenje doze na 10 mg, a vrijednosti se moraju kontrolirati jednom na tjedan. Ako dvostruko veća koncentracija ALT (SGPT) u odnosu na gornju granicu normale potraje ili ako se ALT poveća više od 3 puta u odnosu na gornju granicu normale, liječenje leflunomidom valja prekinuti i započeti postupak ispiranja („washout“). Preporučuje se kontrola jetrenih enzima nakon prekida liječenja sve dok se njihova razina ne normalizira.

Zbog mogućnosti dodatnog hepatotoksičnog učinka tijekom liječenja leflunomidom preporučuje se izbjegavati uzimanje alkohola.

Kako se aktivni metabolit leflunomida, A771726, snažno veže za proteine plazme i uklanja metaboliziranjem u jetri i sekrecijom putem žuči, u bolesnika s hipoproteinemijom očekuje se povećanje koncentracije A771726 u plazmi. Leflunomid medac je kontraindiciran u bolesnika s teškom hipoproteinemijom ili oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.3.).

Hematološke reakcije

Uz određivanje vrijednosti ALT, prije početka liječenja leflunomidom valja načiniti kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom bijelom krvnom slikom i trombocitima, a zatim to ponavljati svaka 2 tjedna u prvih 6 mjeseci liječenja i nakon toga svakih 8 tjedana.

U bolesnika s postojećom anemijom, leukopenijom i/ili trombocitopenijom, kao i u bolesnika s oštećenom funkcijom koštane srži ili s rizikom od supresije koštane srži, povećan je rizik od pojave hematoloških poremećaja. Ako se ti učinci pojave, treba razmotriti postupak ispiranja (vidjeti nastavak teksta) kako bi se smanjila koncentracija A771726 u plazmi.

U slučaju teških hematoloških reakcija, uključujući pancitopeniju, treba prekinuti liječenje lijekom Leflunomid medac i bilo kojim istodobno primijenjenim mijelosupresivnim lijekom te početi postupak ispiranja leflunomida.

Kombinacija s ostalim načinima liječenja

Do sada u randomiziranim ispitivanjima nije na odgovarajući način ispitivana primjena leflunomida s antimalaricima koji se koriste za reumatske bolesti (npr. klorokin i hidroksiklorokin), intramuskularno ili peroralno primijenjenim solima zlata, D-penicilaminom, azatioprinom te ostalim imunosupresivnim lijekovima uključujući inhibitore faktora nekroze tumora alfa (s izuzetkom metotreksata, vidjeti dio 4.5.). Nije poznat rizik povezan s kombiniranom terapijom, posebice u dugotrajnoj primjeni. Kako takvo liječenje može uzrokovati dodatnu, pa čak i sinergističku toksičnost (npr. hepatotoksičnost ili hematotoksičnost), ne preporučuje se kombinacija s drugim DMARD-ima (npr. metotreksatom).

Istodobna primjena teriflunomida s leflunomidom se ne preporučuje, s obzirom da je leflunomid ishodišni spoj teriflunomida.

Prijelaz na druge načine liječenja

Kako se leflunomid dugo zadržava u tijelu, prijelaz na neki drugi DMARD (npr. metotreksat) bez provođenja postupka ispiranja (vidjeti nastavak teksta) može povećati mogućnost pojave dodatnih rizika, čak i dugo nakon promjene lijeka (npr. kinetička interakcija, organska toksičnost).

Isto tako, nedavno provedeno liječenje hepatotoksičnim ili hematotoksičnim lijekovima (npr. metotreksatom) može dovesti do pojave većeg broja nuspojava. Stoga treba pažljivo procijeniti uvođenje leflunomida s obzirom na odnos terapijske koristi i rizika. Preporučuje se intenzivnija kontrola bolesnika u početnoj fazi nakon promjene načina liječenja.

Kožne reakcije

U slučaju pojave ulceroznog stomatitisa primjenu leflunomida treba prekinuti.

Vrlo rijetki slučajevi Stevens-Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS) zabilježeni su u bolesnika koji su liječeni leflunomidom. Čim se pojave reakcije na koži i/ili sluznici koje izazivaju sumnju na teške nuspojave, uzimanje Leflunomid medaca ili bilo kojeg dodatnog lijeka treba prekinuti i odmah započeti postupak ispiranja leflunomida. U tim je slučajevima neophodno potpuno ispiranje lijeka, a ponovno uzimanje leflunomida je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3.).

Pustularna psorijaza i pogoršanje psorijaze prijavljeni su nakon primjene leflunomida. Može se razmotriti prestanak liječenja, uzimajući u obzir sadašnje stanje bolesti, kao i prošlost bolesti.

Tijekom terapije leflunomidom u bolesnika se mogu pojaviti ulkusi na koži. Ako se sumnja na ulkus kože povezan s leflunomidom ili ako ulkusi perzistiraju unatoč odgovarajućoj terapiji, treba razmotriti prekid terapije leflunomidom i potpuni postupak ispiranja. Odluka o nastavku primjene leflunomida nakon pojave kožnih ulkusa treba biti temeljena na kliničkoj procjeni adekvatnog zacjeljivanja rana.

Infekcije

Poznato je da lijekovi s imunosupresivnim svojstvima, poput leflunomida, mogu povećati osjetljivost bolesnika na infekcije, uključujući i oportunističke. Infekcije mogu biti teže prirode i, stoga, može biti

potrebno rano i intenzivno liječenje. U slučaju pojave teških nekontroliranih infekcija može biti potrebno prekinuti primjenu leflunomida i započeti postupak ispiranja, kako je opisano u nastavku teksta.

Rijetki slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) zabilježeni su u bolesnika koji su dobivali leflunomid uz druge imunosupresive.

Prije početka liječenja, svim bolesnicima je potrebno utvrditi imaju li aktivnu ili neaktivnu („latentnu“) tuberkulozu, prema lokalnim preporukama. To može uključivati povijest bolesti, mogući prethodni kontakt s tuberkulozom i/ili prikladnu metodu probira kao što je rentgensko snimanje pluća, tuberkulinski test i/ili test otpuštanja interferona gama, ovisno o primjenjivosti. Liječnici koji propisuju lijek moraju biti upozoreni na rizik od lažno negativnog rezultata tuberkulinskog kožnog testa, osobito u teško bolesnih i imunokompromitiranih bolesnika. Bolesnici s tuberkulozom u anamnezi moraju biti pažljivo praćeni zbog mogućnosti reaktivacije infekcije.

Respiratorne reakcije

Intersticijska bolest pluća, kao i rijetki slučajevi plućne hipertenzije prijavljeni su tijekom liječenja leflunomidom (vidjeti dio 4.8). Rizik od njihove pojave može biti povišen u bolesnika s intersticijskom bolesti pluća u anamnezi. Intersticijska plućna bolest može imati smrtni ishod, a smrt može nastupiti iznenada tijekom liječenja leflunomidom. Plućni simptomi, kao što su kašalj i dispneja, mogu biti razlogom za prekid liječenja i provođenje odgovarajućih daljnjih pretraga.

Periferna neuropatija

Slučajevi periferne neuropatije zabilježeni su u bolesnika koji su uzimali Leflunomid medac. Stanje se popravilo u većine bolesnika nakon prekida terapije lijekom Leflunomid medac. Međutim, zabilježene su velike razlike u krajnjem ishodu, odnosno u nekih se bolesnika neuropatija povukla dok su drugi imali trajne simptome. Rizik od periferne neuropatije može biti povećan u bolesnika starijih od 60 godina, onih koji istodobno uzimaju neurotoksične lijekove ili u bolesnika s dijabetesom. Ako se u bolesnika koji uzima Leflunomid medac pojavi periferna neuropatija, treba razmotriti prestanak terapije lijekom Leflunomid medac i provođenje postupka eliminacije lijeka (vidjeti dio 4.4).

Kolitis

Kolitis, uključujući mikroskopski kolitis, prijavljen je u bolesnika liječenih leflunomidom. U bolesnika koji primaju terapiju leflunomidom, a u kojih je prisutan neobjašnjiv kronični proljev potrebno je provesti odgovarajuće dijagnostičke postupke.

Krvni tlak

Krvni tlak mora se izmjeriti prije početka liječenja leflunomidom te periodički nakon toga.

Planiranje obitelji (preporuke za muškarce)

Muški bolesnici moraju biti svjesni da mogu biti posrednici u pojavi fetalne toksičnosti. Tijekom liječenja leflunomidom potrebno je koristiti učinkovitu kontracepciju.

Nema specifičnih podataka da bi liječenje muškaraca moglo uzrokovati pojavu fetalne toksičnosti. Nisu, međutim, provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se procijenio taj rizik. Kako bi se mogući rizik sveo na najmanju moguću mjeru, muškarci koji žele biti očevi trebaju razmotriti prekid liječenja leflunomidom te uzimati kolestiramin u dozi od 8 g tri puta na dan tijekom 11 dana ili 50 g aktivnog ugljena u prahu četiri puta na dan tijekom 11 dana.

U oba se slučaja tek tada prvi put mjeri koncentracija A771726 u plazmi. Nakon toga, koncentracija A771726 u plazmi mora se ponovo utvrditi nakon intervala od najmanje 14 dana. Ako je u oba slučaja koncentracija u plazmi manja od 0,02 mg/l, a nakon stanke od najmanje 3 mjeseca, rizik od fetalne toksičnosti vrlo je malen.

Postupak ispiranja („washout“)

Daje se 8 g kolestiramina 3 puta na dan. Alternativno, daje se 50 g aktivnog ugljena u prahu 4 puta na dan. Potpuno ispiranje postiže se obično za 11 dana. Trajanje postupka može se promijeniti ovisno o

kliničkim ili laboratorijskim varijablama.

Interferencija pri utvrđivanju razina ioniziranog kalcija

Mjerenje razina ioniziranog kalcija može pokazati lažno smanjene vrijednosti kod liječenja leflunomidom i/ili teriflunomidom (aktivnim metabolitom leflunomida) ovisno o vrsti korištenog analizatora ioniziranog kalcija (npr. analizator plina u krvi). Stoga, potrebno je preispitati vjerodostojnost opaženih smanjenih razina ioniziranog kalcija u bolesnika koji se liječe leflunomidom ili teriflunomidom. U slučaju dvojbene mjerenja preporučuje se utvrđivanje ukupne koncentracije kalcija u serumu korigiranog za albumin.

Pomoćne tvari

Laktoza

Leflunomid medac sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Sojin lecitin

Leflunomid medac sadrži sojin lecitin. Ako je bolesnik preosjetljiv na kikiriki ili soju, Leflunomid medac ne smije se koristiti.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Više nuspojava može se pojaviti u slučaju nedavne ili istodobne primjene hepatotoksičnih ili hematotoksičnih lijekova ili kad se nakon primjene takvih lijekova leflunomid primjenjuje bez perioda ispiranja (vidjeti upute o kombinaciji s ostalim lijekovima, dio 4.4.). Stoga se preporučuje pažljivija kontrola jetrenih enzima i hematoloških parametara u početnoj fazi nakon promjene načina liječenja.

Metotreksat

U manjem ispitivanju (n = 30) istodobne primjene leflunomida (10 do 20 mg na dan) i metotreksata (10 do 25 mg na tjedan) opaženo je povišenje jetrenih enzima 2 do 3 puta u 5 od 30 bolesnika. Sve su se povišene vrijednosti smanjile u 2 bolesnika koji su nastavili istodobno uzimati oba lijeka i u 3 bolesnika koji su prekinuli uzimati leflunomid. Više nego trostruko povećanje vrijednosti zabilježeno je u drugih 5 bolesnika. Sve su se te vrijednosti smanjile u 2 bolesnika koji su nastavili istodobno uzimati oba lijeka i u 3 bolesnika koji su prekinuli uzimati leflunomid.

U bolesnika s reumatoidnim artritismom nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije između leflunomida (10 do 20 mg na dan) i metotreksata (10 do 25 mg na tjedan).

Cijepljenje

Nema dostupnih kliničkih podataka o djelotvornosti i sigurnosti cijepljenja za vrijeme liječenja leflunomidom. Međutim, ne preporučuje se cijepljenje živim atenuiranim cjepivima. Kad se razmatra primjena živih atenuiranih cjepiva nakon prekida liječenja lijekom Leflunomide medac, potrebno je uzeti u obzir dugi poluvijek Leflunomida medac.

Varfarin i drugi kumarinski antikoagulansi

Prijavljeni su slučajevi povećanog protrombinskog vremena, kada su se istodobno primjenjivali leflunomid i varfarin. Farmakodinamička interakcija s varfarinom primjećena je za A771726 u kliničkom farmakološkom ispitivanju (vidjeti niže). Stoga, kada se varfarin i drugi kumarinski antikoagulansi primjenjuju istodobno s leflunomidom, preporučuje se pomno praćenje i nadzor internacionalnog normaliziranog omjera (engl. international normalised ratio, INR).

NSAIL/Kortikosteroidi

Bolesnici koji već uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) i/ili kortikosteroide mogu ih nastaviti uzimati nakon uvođenja leflunomida u liječenje.

Utjecaj drugih lijekova na leflunomid:

Kolestiramin ili aktivni ugljen

Preporučuje se da se bolesnici koji uzimaju leflunomid ne liječe kolestiraminom ili aktivnim ugljenom u prahu jer oni utječu na brzo i značajno smanjenje koncentracije A771726 (aktivnog metabolita leflunomida; vidjeti dio 5) u plazmi. Pretpostavlja se da se taj mehanizam zasniva na prekidu enterohepatičke recirkulacije i/ili gastrointestinalne dijalize A771726.

CYP450 inhibitori i induktori

In vitro ispitivanja inhibicije u ljudskim jetrenim mikrosomima ukazuju da su citokromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 i 3A4 uključeni u metabolizam leflunomida. U *in vivo* ispitivanjima interakcija s leflunomidom i cimetidinom (nespecifičnim slabim inhibitorom citokroma P450 [CYP]) nije opažen značajan utjecaj na izloženost A771726. Nakon istodobne primjene pojedinačne doze leflunomida u osoba koje su primale višestruke doze rifampicina (nespecifičnog induktora citokroma P450), vršne koncentracije A771726 porasle su za 40 %, dok se vrijednost AUC nije značajno promijenila. Nije jasan mehanizam tog učinka.

Utjecaj leflunomida na druge lijekove

Oralni kontraceptivi

U ispitivanju u kojem se zdravim ženama leflunomid davao istodobno s trifaznim oralnim kontraceptivima koji su sadržavali 30 µg etinilestradiola nije zabilježena smanjena kontracepcijska aktivnost pilule, dok je farmakokinetika A771726 bila u predviđenim rasponima. Farmakokinetička interakcija s oralnim kontraceptivima primjećena je za A771726 (vidjeti niže).

Sljedeća farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja interakcija provedena su za A771726 (glavni aktivni metabolit leflunomida). Budući da se slične interakcije među lijekovima ne mogu isključiti za leflunomid u preporučenim dozama, sljedeći rezultati ispitivanja i preporuke moraju se razmotriti u bolesnika liječenih leflunomidom:

Učinak na repaglinid (CYP2C8 supstrat)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC (1,7 odnosno 2,4 puta) za repaglinid, nakon ponovljenih doza A771726, što ukazuje da je A771726 inhibitor CYP2C8 *in vivo*. Stoga, preporučuje se praćenje bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji se metaboliziraju uz CYP2C8, kao što su repaglinid, paklitaksel, pioglitazon ili roziglitazon, zbog moguće povećane izloženosti lijeku.

Učinak na kofein (CYP1A2 supstrat)

Ponovljene doze A771726 smanjile su prosječnu C_{max} i AUC kofeina (CYP1A2 supstrat) za 18 %, odnosno za 55 %, što ukazuje da bi A771726 mogao biti slabi induktor CYP1A2 *in vivo*. Stoga se lijekovi koji se metaboliziraju uz CYP1A2 (kao što su duloksetin, alosetron, teofilin i tizanidin) moraju oprezno koristiti tijekom liječenja leflunomidom, budući da može doći do smanjenja djelotvornosti ovih lijekova.

Učinak na supstrate organskog anionskog transportera 3 (OAT 3)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC (1,43 odnosno 1,54 puta) za cefaklor, nakon ponovljenih doza A771726, što ukazuje da je A771726 inhibitor OAT3 *in vivo*. Stoga se preporučuje oprez kod istodobne primjene leflunomida sa supstratima OAT3, kao što su cefaklor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat, zidovudin.

Učinak na supstrate BCRP (protein za rezistenciju na karcinom dojke, engl. Breast Cancer Resistance Protein) i/ili supstrate organskog anionskog transportnog polipeptida B1 i B3 (OATP1B1/B3)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC (2,65 odnosno 2,51 puta) za rosuvastatin, nakon ponovljenih doza A771726. Međutim, nije zabilježen očiti utjecaj ovog povećanja izloženosti

rosuvastatinu u plazmi na aktivnost HMG-CoA reduktaze. Ako se koriste zajedno, doza rosuvastatina ne smije prijeći 10 mg jedanput dnevno. Za ostale supstrate BCRP (npr. metotreksat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doksorubicin) i OATP porodice, osobito inhibitore HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotreksat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), istodobna primjena se također mora provoditi uz oprez. Bolesnike je potrebno pomno pratiti zbog znakova i simptoma pretjerane izloženosti lijekovima i potrebno je razmotriti smanjenje doze tih lijekova.

Učinak na oralne kontraceptive (0,03 mg etinilestradiol i 0,15 mg levonorgestrel)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC_{0-24} (1,58 odnosno 1,54 puta) za etinilestradiol i povećanje prosječne C_{max} i AUC_{0-24} (1,33 odnosno 1,41 puta) za levonorgestrel, nakon ponovljenih doza A771726. Iako se ne očekuje negativan utjecaj ove interakcije na djelotvornost oralnih kontraceptiva, potrebno je razmotriti vrstu terapije oralnim kontraceptivima.

Učinak na varfarin (CYP2C9 supstrat)

Ponovljene doze A771726 nisu imale učinak na farmakokinetiku S-varfarina, što ukazuje da A771726 nije niti inhibitor ni induktor CYP2C9. Ipak, primjećeno je 25 %-tno smanjenje vršne vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (INR) kod istodobne primjene A771726 s varfarinom, u usporedbi s monoterapijom varfarinom. Stoga, kod istodobne primjene varfarina, preporučuje se pomno praćenje i nadzor INR-a.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sumnja se da aktivni metabolit leflunomida, A771726, uzrokuje teške defekte novorođenčeta kad se primjenjuje tijekom trudnoće. Leflunomid medac je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i do dvije godine nakon liječenja (vidjeti „razdoblje čekanja“ u nastavku teksta) ili do 11 dana nakon liječenja (vidjeti skraćeno „period ispiranja“ u nastavku teksta).

Bolesnice treba savjetovati da u slučaju kašnjenja menstruacije ili sumnje na trudnoću odmah moraju obavijesti liječnika zbog provođenja testa na trudnoću. Ako je test pozitivan, liječnik mora razgovarati s bolesnicom o riziku za trudnoću. Naime, brzo smanjenje koncentracije aktivnog metabolita leflunomida u krvi, uvođenjem kasnije opisanog postupka eliminacije lijeka, može pri prvom kašnjenju menstruacije smanjiti rizik za fetus.

U manjem prospektivnom ispitivanju u žena ($n = 64$) koje su neplanirano ostale u drugom stanju dok su uzimale leflunomid u trajanju od ne više od tri tjedna nakon začeća i nakon postupka eliminacije lijeka nisu zabilježene značajne razlike ($p = 0,13$) u cjelokupnoj stopi većih strukturnih oštećenja (5,4 %) u odnosu na bilo koju od komparativnih skupina (4,2 % u bolesnih žena [$n = 108$] i 4,2 % u zdravih trudnica [$n = 78$]).

Za žene koje se liječe leflunomidom a planiraju trudnoću preporučuje se jedan od sljedećih postupaka kako bi se osiguralo da fetus ne bude izložen toksičnim koncentracijama A771726 (ciljna koncentracija niža od 0,02 mg/l):

Razdoblje čekanja

Očekuje se da će se koncentracija A771726 u plazmi, viša od 0,02 mg/l, zadržati duže vrijeme. Smanjenje koncentracije A771726 u plazmi na razinu nižu od 0,02 mg/l očekuje se za oko dvije godine nakon prekida liječenja leflunomidom.

Nakon dvogodišnjeg čekanja koncentracija A771726 u plazmi mjeri se prvi put. Nakon toga, koncentracija A771726 u plazmi ponovno se mora izmjeriti nakon najmanje 14 dana. Ako su obje koncentracije niže od 0,02 mg/l, ne očekuje se teratogeni rizik.

Za dodatne informacije o ispitivanju uzorka obratite se nositelju odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet ili njegovom lokalnom predstavniku (vidjeti dio 7).

Postupak ispiranja („washout“)

Nakon prekida uzimanja leflunomida treba primijeniti:

- Kolestiramin 8 g tri puta na dan tijekom 11 dana.
- Alternativno, 50 g aktivnog ugljena u prahu 4 puta na dan tijekom 11 dana.

Međutim, nakon primjene bilo kojeg od navedenih postupaka ispiranja, potrebno je provjeriti koncentraciju u plazmi na osnovi dva testa provedena u razmaku od najmanje 14 dana i uz razdoblje čekanja od najmanje mjesec i pol između prvog nalaza koncentracije u plazmi niže od 0,02 mg/l i začeca.

Ženama reproduktivne dobi treba reći da moraju proći dvije godine od prekida liječenja do moguće trudnoće. Ako nije moguće čekati dvije godine uz odgovarajuću kontracepciju, preporučuje se profilaktički započeti ispiranje („washout“ postupak).

Kolestiramin i aktivni ugljen u prahu mogu utjecati na apsorpciju estrogena i progesterona. Stoga se kontracepcija oralnim kontraceptivima ne može smatrati pouzdanom tijekom postupka ispiranja u kojem se primjenjuje kolestiramin ili aktivni ugljen u prahu. Preporučuje se primjena alternativnih metoda kontracepcije.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazuju da se leflunomid i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Dojilje, stoga, ne smiju uzimati leflunomid.

Plodnost

Rezultati ispitivanja plodnosti na životinjama nisu pokazali učinak na mušku i žensku plodnost, ali primjećeni su štetni učinci na reproduktivnim organima mužjaka u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza (vidjeti dio 5.3.).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U slučaju pojave nuspojava, poput omaglice, može biti oslabljena bolesnikova sposobnost koncentracije i reakcija. U tim slučajevima bolesnici trebaju izbjegavati upravljanje vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave tijekom primjene leflunomida su: blagi porast krvnog tlaka, leukopenija, parestezija, glavobolja, omaglica, proljev, mučnina, povraćanje, poremećaji sluznice usne šupljine (npr. aftozni stomatitis, ulceracije u ustima), bol u trbuhu, pojačani gubitak kose, ekcem, osip (uključujući makulopapulozni osip), svrbež, suha koža, tenosinovitis, povećanje CPK, anoreksija, gubitak težine (obično beznačajan), astenija, blage alergijske reakcije i porast jetrenih parametara (transaminaze [osobito ALT], manje često gama-GT, alkalna fosfataza, bilirubin).

Klasifikacija očekivane učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (nije moguće procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Rijetko: teške infekcije, uključujući sepsu koja može biti smrtonosna

Kao i druge tvari s imunosupresivnim potencijalom, leflunomid može povećati osjetljivost na infekcije, uključujući i oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4). Stoga i ukupna incidencija infekcija također može porasti (osobito rinitisa, bronhitisa i pneumonije).

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Neki od imunosupresivnih lijekova mogu povećati rizik od pojave tumora, osobito limfoproliferativnih poremećaja.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: leukopenija (leukociti > 2 g/l).
Manje često: anemija, blaga trombocitopenija (trombociti < 100 g/l).
Rijetko: pancitopenija (vjerojatno povezana s antiproliferativnim mehanizmom djelovanja), leukopenija (leukociti < 2 g/l), eozinofilija
Vrlo rijetko: agranulocitoza

Nedavno, istodobno ili naknadno uzimanje potencijalno mijelotoksičnih lijekova može povećati rizik od takvih hematoloških učinaka.

Poremećaji imunološkog sustava

Često: blage alergijske reakcije
Vrlo rijetko: teške anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vaskulitis, uključujući kožni nekrotizirajući vaskulitis

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: povećanje CPK
Manje često: hipokalijemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija
Rijetko: povećanje LDH
Nepoznato: hipouricemija

Psijatrijski poremećaji

Manje često: anksioznost

Poremećaji živčanog sustava

Često: parestezije, glavobolja, omaglica, periferna neuropatija

Srčani poremećaji

Često: blagi porast krvnog tlaka
Rijetko: izraziti porast krvnog tlaka

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Rijetko: intersticijska plućna bolest (uključujući intersticijski pneumonitis), koja može biti smrtonosna
Nepoznato: plućna hipertenzija

Poremećaji probavnog sustava

Često: kolitis, uključujući mikroskopski kolitis poput limfocitnog kolitisa, kolagenog kolitisa, proljev, mučnina, povraćanje, poremećaji sluznice usne šupljine (npr. aftozni stomatitis, ulceracije u ustima), bol u truhu
Manje često: poremećaji okusa
Vrlo rijetko: pankreatitis

Poremećaji jetre i žuči

Često: povišene vrijednosti jetrenih enzima (transaminaze (posebno ALT), rjeđe gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina)
Rijetko: hepatitis, žutica/kolestaza
Vrlo rijetko: teško oštećenje jetre poput zatajenja jetre i akutne hepaticke nekroze, koja može završiti smrtnim ishodom

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često:	pojačani gubitak kose, ekcem, osip (uključujući makulopapulozni osip), svrbež, suha koža
Manje često:	urtikarija
Vrlo rijetko:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem
Nepoznato:	kožni eritemski lupus, pustularna psorijaza ili pogoršanje psorijaze, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS), ulkus kože

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često:	tenosinovitis
Manje često:	ruptura tetive

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato:	zatajenje bubrega
------------	-------------------

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Nepoznato:	granično (reverzibilno) smanjenje koncentracije spermija, ukupnog broja spermija i brze progresivne pokretljivosti
------------	--

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često:	anoreksija, gubitak težine (obično neznatjan), astenija
--------	---

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem (vidjeti pojedinosti u nastavku).

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine

4.9 Predoziranje

Simptomi

Postoje izvješća o kroničnom predoziranju bolesnika koji su uzimali Leflunomid medac u dozama do pet puta većima od preporučene dnevne doze, kao i izvješća o akutnom predoziranju u odraslih i djece. U većini prijavljenih slučajeva predoziranja nije bilo nuspojava. Nuspojave u skladu sa sigurnosnim profilom leflunomida bile su: bol u trbuhu, mučnina, proljev, povišene vrijednosti jetrenih enzima, anemija, leukopenija, svrbež i osip.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja ili toksičnosti preporučuje se kolestiramin ili aktivni ugljen kako bi se ubrzala eliminacija. Kolestiramin u dozi od 8 g primijenjen oralno tri puta tijekom 24 sata u tri zdrava dobrovoljca smanjio je koncentraciju A771726 u plazmi za oko 40 % u 24 sata, te za 49 % do 65 % u 48 sati.

Primjenom aktivnog ugljena (prašak pripremljen kao suspenzija) oralno ili putem nazogastrične sonde (50 g svakih 6 sati tijekom 24 sata) smanjila se koncentracija aktivnog metabolita A771726 za 37 % u roku od 24 sata i za 48 % u roku od 48 sati. Navedeni postupci ispiranja mogu se ponoviti ako je klinički potrebno.

Studije s hemodijalizom i kroničnom ambulantnom peritonealnom dijalizom upućuju da se A771726, primarni metabolit leflunomida, ne može dijalizirati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA13.

Farmakologija u ljudi

Leflunomid je antireumatik s antiproliferativnim svojstvima koji modificira tijek bolesti.

Farmakologija u životinja

Leflunomid je učinkovit na životinjskim modelima artritisa i ostalih autoimunih bolesti te transplantacije uglavnom ako se primjenjuje u fazi senzibilizacije. Ima imunomodulirajuća/ imunosupresivna svojstva, djeluje antiproliferativno i ima protuupalna svojstva. Leflunomid pokazuje najbolje zaštitne učinke na životinjskim modelima u autoimunim bolestima kad se primjenjuje u ranoj fazi progresije bolesti.

In vivo se brzo i gotovo potpuno metabolizira u A771726, koji je aktivan *in vitro* te se smatra odgovornim za terapijski učinak.

Mehanizam djelovanja

A771726, aktivni metabolit leflunomida, inhibira humani enzim dihidroorotat dehidrogenazu (DHODH) i djeluje antiproliferativno.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

Djelotvornost leflunomida u liječenju reumatoidnog artritisa pokazala se u 4 kontrolirana ispitivanja (1 u fazi II i 3 u fazi III). U ispitivanju faze II, studije YU203, 402 randomizirana bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom dobivala su placebo (n = 102), leflunomid 5 mg/dan (n = 95), 10 mg/dan (n = 101) ili 25 mg/dan (n = 104). Liječenje je trajalo 6 mjeseci.

Svi bolesnici koji su uzimali leflunomid u ispitivanjima faze III počeli su s dozom od 100 mg tijekom 3 dana.

U studiji MN301, 358 randomiziranih bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom uzimalo je leflunomid 20 mg/dan (n = 133), sulfasalazin 2 g/dan (n = 133) ili placebo (n = 92). Liječenje je trajalo 6 mjeseci. Studija MN303 bila je neobavezni slijepi 6-mjesečni nastavak studije MN301 bez placeba, što je rezultiralo 12-mjesečnom usporedbom leflunomida i sulfasalazina.

U studiji MN302 bilo je 999 randomiziranih bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji su primali leflunomid 20 mg/dan (n = 501) ili metotreksat 7,5 mg/tjedan, s povećanjem doze na 15 mg/tjedan (n = 498). Folati su nadoknađivani prema potrebi i uzimalo ih je samo 10 % bolesnika. Liječenje je trajalo 12 mjeseci.

U studiji US301, 482 randomizirana bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom primala su leflunomid 20 mg/dan (n = 182), metotreksat 7,5 mg/tjedan, s povećanjem doze na 15 mg/tjedan (n = 182), ili placebo (n = 118). Svi bolesnici primali su 1 mg folata dvaput na dan. Liječenje je trajalo 12 mjeseci.

Leflunomid u dnevnoj dozi od najmanje 10 mg (10 do 25 mg u studiji YU203, 20 mg u studijama MN301 i US301) bio je statistički značajno bolji u odnosu na placebo u smanjivanju znakova i simptoma reumatoidnog artritisa u sva 3 placebo-kontrolirana ispitivanja. Stope terapijskog odgovora prema ACR-u (*American College of Rheumatology*) u studiji YU203 bile su 27,7 % za placebo, 31,9 % za 5 mg/dan, 50,5 % za 10 mg/dan i 54,5 % za 25 mg/dan. U studijama faze III terapijske stope prema ACR-u bile su 54,6 % za leflunomid 20 mg/dan u odnosu na 28,6 % za placebo (studija MN301), odnosno 49,4 % prema 26,3 % (studija US301). Nakon 12 mjeseci aktivnog liječenja stopa odgovora prema ACR-u u bolesnika koji su primali leflunomid bila je 52,3 % (studije MN301/303), 50,5 % (studija MN302) i 49,4 % (studija US301) u usporedbi s 53,8 % (studije MN301/303) u bolesnika koji su primali sulfasalazin te 64,8 % (studija MN302) i 43,9 % (studija US301) u bolesnika koji su primali metotreksat. U studiji MN302 leflunomid je bio značajno manje učinkovit od metotreksata. Međutim, u studiji US301 nisu zabilježene statistički značajne razlike između leflunomida i metotreksata u vrijednostima primarne djelotvornosti. Nije bilo značajnih razlika

između leflunomida i sulfasalazina (studija MN301). Terapijski učinak leflunomida bio je očigledan nakon mjesec dana, a stabiliziran nakon 3 do 6 mjeseci, što se nastavilo u daljnjem tijeku liječenja.

Randomiziranom, dvostruko slijepom, neinferiornom studijom paralelnih grupa uspoređivala se relativna učinkovitost dviju različitih dnevnih doza održavanja leflunomida, odnosno 10 i 20 mg. Iz dobivenih rezultata moglo se zaključiti da je učinkovitost dnevne doze održavanja od 20 mg bolja, dok je sigurnosni profil bolji kod dnevne doze održavanja od 10 mg.

Pedijatrijska populacija

Leflunomid je ispitivan u jednom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju na 94 bolesnika (47 po skupini) s poliarтикуlarnim oblikom juvenilnog reumatoidnog artritisa. Bolesnici su bili u dobi između 3 i 17 godina, imali su aktivni poliarтикуlarni oblik juvenilnog reumatoidnog artritisa, bez obzira na tip nastupa bolesti i do tada nisu primali metotreksat ili leflunomid. U ovom su se ispitivanju udarna doza i doza održavanja leflunomida zasnivale na 3 kategorije tjelesne težine: < 20 kg, 20 - 40 kg i > 40 kg. Nakon 16 tjedana liječenja razlika u poboljšanju stanja JRA prema definiciji DOI (od engl. *Definition of Improvement*) bila je statistički značajna u korist metotreksata s definicijom poboljšanja $\geq 30\%$ ($p = 0,02$). U bolesnika u kojih je zabilježen odgovor na liječenje on se održao kroz 48 tjedana (vidjeti dio 4.2.). Čini se da je obrazac pojavljivanja nuspojava leflunomida i metotreksata sličan, ali doza korištena kod lakših ispitanika dovela je do relativno slabe izloženosti (vidjeti dio 5.2.). Iz tih podataka nije moguće preporučiti učinkovitu i sigurnu dozu.

Psorijatični artritis

Djelotvornost leflunomida u liječenju psorijatičnog artritisa pokazala se u jednom kontroliranom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju, 3L01 na 188 bolesnika s psorijatičnim artritismom. Liječeni su dozom od 20 mg/dan, a liječenje je trajalo 6 mjeseci.

Leflunomid u dozi od 20 mg/dan na dan pokazao je superiornost u smanjenju simptoma artritisa u odnosu na placebo u bolesnika s psorijatičnim artritismom: do 6. je mjeseca prema kriterijima za procjenu terapijskog odgovora kod psorijatičnog artritisa (engl. *Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria*, PsARC) na liječenje odgovorilo 59 % bolesnika u skupini liječenoj leflunomidom i 29,7 % bolesnika u skupini koja je primala placebo ($p < 0,0001$). Učinak leflunomida na poboljšanje funkcionalne sposobnosti i smanjenje kožnih lezija bio je skroman.

Postmarketinške studije

U randomiziranoj studiji ispitivana je stopa kliničkog odgovora u bolesnika s ranim stadijem reumatoidnog artritisa koji prethodno nisu uzimali DMARD ($n = 121$). Bolesnici su podijeljeni u dvije paralelne skupine i dobivali su ili 20 mg ili 100 mg leflunomida s odgovarajućim placeboom tijekom prva tri dana dvostruko slijepog ispitivanja. Nakon početnog razdoblja uslijedilo je otvoreno ispitivanje doze održavanja u trajanju od tri mjeseca, tijekom kojeg su obje skupine dobivale leflunomid u dozi od 20 mg na dan. U ovom je ispitivanju potvrđena djelotvornost leflunomida, ali nije zabilježen porast cjelokupne koristi u ispitivanoj populaciji koja je dobivala udarnu dozu. Sigurnosni podaci dobiveni za obje skupine bili su konzistentni s poznatim sigurnosnim profilom leflunomida, ali je incidencija gastrointestinalnih poremećaja i povišenih jetrenih enzima bila viša u bolesnika koji su primali udarnu dozu od 100 mg leflunomida.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Leflunomid se brzo metabolizira u aktivni metabolit, A771726, prvim prolaskom kroz stijenku crijeva i jetru (otvaranje prstena). U ispitivanjima radioaktivno obilježenog ^{14}C -leflunomida u tri zdrava dobrovoljca nije otkriven nepromijenjeni leflunomid u plazmi, mokraći ili stolici. U ostalim ispitivanjima rijetko je zabilježena koncentracija nepromijenjenog leflunomida u plazmi (izmjerena u ng/ml). Jedini otkriveni radioaktivno obilježeni metabolit u plazmi bio je A771726. Taj je metabolit odgovoran za gotovo svu *in vivo* aktivnost lijeka Leflunomid medac.

Apsorpcija

Prema podacima iz istraživanja s ^{14}C , najmanje 82 % do 95 % doze se apsorbira. Vrijeme do postizanja vršne koncentracije A771726 u plazmi jako varira. Vršna koncentracija u plazmi može se pojaviti od 1 do 24 sata nakon jednokratne primjene. Leflunomid se može uzimati s hranom jer se opseg apsorpcije može usporediti s onim kad se uzima natašte. Zbog veoma dugog poluvijeka A771726 (oko 2 tjedna) u kliničkim je ispitivanjima primjenjivana udarna doza od 100 mg tijekom 3 dana kako bi se ubrzalo postizanje stanja dinamičke ravnoteže A771726. Procjenjuje se da bi bez takve udarne doze lijek bilo potrebno uzimati skoro dva mjeseca kako bi se postiglo stanje dinamičke ravnoteže koncentracija lijeka u plazmi. U ispitivanjima višekratnih doza u bolesnika s reumatoidnim artritismom, farmakokinetički parametri A771726 bili su linearni u rasponu doza od 5 do 25 mg. U tim ispitivanjima klinički učinak bio je usko povezan s koncentracijom A771726 u plazmi i dnevnim doziranjem leflunomida. Pri dozi od 20 mg/dan prosječna koncentracija A771726 u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je oko 35 $\mu\text{g/ml}$. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže kumulira se oko 33 do 35 puta u usporedbi s koncentracijom kod primjene jedne doze.

Distribucija

U ljudskoj se plazmi A771726 značajno veže za proteine plazme (albumin). Nevezana frakcija A771726 iznosi oko 0,62 %. Vežanje A771726 je linearno u rasponu terapijskih koncentracija. Vežanje A771726 blago je smanjeno i varijabilnije u plazmi bolesnika s reumatoidnim artritismom ili kroničnom insuficijencijom bubrega. Ekstenzivnim vežanjem za proteine A771726 može istisnuti ostale lijekove koji se snažno vežu za proteine plazme. U *in vitro* ispitivanjima interakcija s varfarinom kod vežanja za proteine plazme nisu zabilježene interakcije pri klinički relevantnim koncentracijama. Slična ispitivanja pokazala su da ibuprofen i diklofenak ne istiskuju A771726, dok je nevezana frakcija A771726 povećana 2 do 3 puta u prisutnosti tolbutamida. A771726 istiskuje ibuprofen, diklofenak i tolbutamid, ali se nevezana frakcija tih lijekova povećava za samo 10 % do 50 %. Nema indicija da su ti učinci klinički značajni. Zbog ekstenzivnog vežanja za bjelančevine A771726 ima mali prividni volumen distribucije (oko 11 litara). Nema preferencijalnog preuzimanja u eritrocitima.

Biotransformacija

Leflunomid se metabolizira u jedan glavni (A771726) i više manjih metabolita, uključujući (4-trifluorometilanilin). Metaboličku biotransformaciju leflunomida u A771726 i naknadni metabolizam A771726 ne kontrolira niti jedan enzim i pokazalo se da se odvijaju u mikrosomalnim i citosolnim staničnim dijelovima. Ispitivanja interakcija s cimetidinom (nespecifični inhibitor citokroma P450) i rifampicinom (nespecifični induktor citokroma P450) pokazuju da CYP enzimi sudjeluju *in vivo* u metabolizmu leflunomida tek u manjoj mjeri.

Eliminacija

Eliminacija A771726 je spora i karakterizirana je prividnim klirensom od oko 31 ml/sat. Poluvijek eliminacije u bolesnika iznosi oko 2 tjedna. Nakon primjene radioaktivno obilježenog leflunomida, radioaktivnost se jednako pojavila u stolici, vjerojatno eliminacijom putem žuči, i u mokraći. A771726 se još mogao otkriti u mokraći i stolici 36 dana nakon primjene jedne doze. Glavni metaboliti u mokraći bili su glukuronidi proizašli iz leflunomida (uglavnom u uzorcima od 0 do 24 sata) i derivati oksanilne kiseline A771726. Glavna komponenta u stolici bio je A771726.

Zabilježeno je da peroralna primjena suspenzije aktivnog ugljika ili kolestiramina u ljudi ubrzava i značajno povećava brzinu eliminacije A771726 i smanjuje njegovu koncentraciju u plazmi (vidjeti dio 4.9.). Smatra se da se taj učinak postiže gastrointestinalnom dijalizom i/ili prekidom enterohepatičke recirkulacije.

Oštećenje bubrežne funkcije

Jednu oralnu dozu od 100 mg leflunomida primila su 3 hemodijalizirana bolesnika i 3 bolesnika na kontinuiranoj peritonealnoj dijalizi (CAPD). Farmakokinetika A771726 u bolesnika na kontinuiranoj peritonealnoj dijalizi bila je slična onoj u zdravih dobrovoljaca. Znatno brža eliminacija A771726 zapažena je u hemodijaliziranih bolesnika, što nije bilo povezano s ekstrakcijom lijeka u dijalizat.

Oštećenje jetrene funkcije

Nema raspoloživih podataka o liječenju bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom. Aktivni metabolit A771726 ekstenzivno se veže za proteine plazme i uklanja jetrenim metabolizmom te izlučuje putem žuči. Jetrena disfunkcija može utjecati na te procese.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika A771726 nakon peroralne primjene leflunomida ispitivana je u 73 pedijatrijska bolesnika u dobi od 3 do 17 godina s poliartikuliranim oblikom juvenilnog reumatoidnog artritisa (JRA). Rezultati populacijske farmakokinetičke analize tih ispitivanja pokazuju da su pedijatrijski bolesnici tjelesne težine ≤ 40 kg imali smanjenu sistemsku izloženost (mjerenu s C_{ss}) A771726 u odnosu na odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom (vidjeti dio 4.2.).

Starije osobe

Podaci o farmakokinetici u starijih bolesnika (> 65 godina) ograničeni su, ali odgovaraju farmakokinetici mlađih odraslih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost leflunomida, primijenjenog oralno i intraperitonealno, ispitivana je na miševima i štakorima. Ponavljana oralna primjena leflunomida na miševima do tri mjeseca, štakorima i psima do 6 mjeseci te majmunima do jednog mjeseca pokazala je da je toksičnost najočitija na koštanoj srži, krvi, gastrointestinalnom sustavu, koži, slezeni, timusu i limfnim čvorovima.

Glavni učinci bili su anemija, leukopenija, smanjen broj trombocita i panmijelopatija i oni pokazuju osnovni način djelovanja tog spoja (inhibicija sinteze DNK). U štakora i pasa nađena su Heinzova tjelešca i/ili Howell-Jolly tjelešca. Ostali učinci zabilježeni na srcu, jetri, rožnici i respiratornom sustavu mogu se objasniti pojavom infekcije povezane s imunosupresijom. Toksičnost u životinja zabilježena je pri primjeni doza koje odgovaraju terapijskim dozama u ljudi.

Leflunomid nije pokazao mutageno djelovanje. Međutim, sporedni metabolit TFMA (4-trifluorometilanilin) uzrokovao je klastogenost i točkaste mutacije *in vitro*, dok su nedostatne informacije o njegovom potencijalu izazivanja tog učinka *in vivo*.

U ispitivanjima kancerogenosti u štakora, leflunomid nije pokazivao karcinogeni potencijal. U ispitivanjima kancerogenosti u miševa zabilježena je povećana incidencija malignog limfoma u mužjaka koji su primali najviše doze, što se pripisuje imunosupresivnom djelovanju leflunomida. U ženki miševa zabilježena je povećana incidencija (ovisna o dozi) bronhioloalveolarnih adenoma i karcinoma pluća. Nije sigurno jesu li ti nalazi u miševa značajni za kliničku primjenu leflunomida.

Leflunomid nije pokazao antigena svojstva na životinjskim modelima.

Leflunomid je bio embriotoksičan i teratogen u štakora i kunića pri dozama u terapijskom rasponu za ljude te je izazvao štetne učinke na reproduktivnim organima mužjaka pri istraživanjima toksičnosti ponovljenih doza. Fertilitet nije bila smanjena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat

hidroksipropilceluloza, niskosupstituirana

tartaratna kiselina

natrijev laurilsulfat

magnezijev stearat

Film ovojnica
lecitin (sojin)
poli(vinilni alkohol)
talk
titanijev dioksid (E 171)
ksantanska guma

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Leflunomid medac 10 mg filmom obložene tablete

HDPE boca širokog grla volumena 40 ml s navojnim zatvaračem s ugrađenim spremnikom za sredstvo za sušenje (bijeli silika gel) koja sadrži 30, 60 ili 100 filmom obloženih tableta po spremniku.

Leflunomid medac 15 mg filmom obložene tablete

HDPE boca širokog grla volumena 40 ml s navojnim zatvaračem s ugrađenim spremnikom za sredstvo za sušenje (bijeli silika gel) koja sadrži 30, 60, 90 ili 100 filmom obloženih tableta po spremniku.

Leflunomid medac 20 mg filmom obložene tablete

HDPE boca širokog grla volumena 40 ml s navojnim zatvaračem s ugrađenim spremnikom za sredstvo za sušenje (bijeli silika gel) koja sadrži 15, 30, 60 ili 100 filmom obloženih tableta po spremniku.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Leflunomid medac 10 mg filmom obložene tablete

EU/1/10/637/001 (30 tableta)
EU/1/10/637/002 (60 tableta)
EU/1/10/637/004 (100 tableta)

Leflunomid medac 15 mg filmom obložene tablete

EU/1/10/637/010 (30 tableta)

EU/1/10/637/011 (60 tableta)

EU/1/10/637/012 (90 tableta)

EU/1/10/637/013 (100 tableta)

Leflunomid medac 20 mg filmom obložene tablete

EU/1/10/637/005 (15 tableta)

EU/1/10/637/006 (30 tableta)

EU/1/10/637/007 (60 tableta)

EU/1/10/637/009 (100 tableta)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27 srpanj 2010

Datum posljednje obnove odobrenja: 23 ožujak 2015

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04/2023

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.