1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Leflunomide medac 10 mg potahované tablety
Leflunomide medac 15 mg potahované tablety
Leflunomide medac 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Leflunomide medac 10 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

Leflunomide medac 15 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 15 mg leflunomidu.

Leflunomide medac 20 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

Pomocné látky se známým účinkem

Leflunomide medac 10 mg potahované tablety
Jedna tableta obsahuje 76 mg laktózy (jako monohydrát laktózy) a 0,06 mg sojového lecithinu.

Leflunomide medac 15 mg potahované tablety
Jedna tableta obsahuje 114 mg laktózy (jako monohydrát laktózy) a 0,09 mg sojového lecithinu.

Leflunomide medac 20 mg potahované tablety
Jedna tableta obsahuje 152 mg laktózy (jako monohydrát laktózy) a 0,12 mg sojového lecithinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Leflunomide medac 10 mg potahované tablety
Bílá nebo téměř bílá okrouhlá potahovaná tableta o průměru okolo 6 mm.

Leflunomide medac 15 mg potahované tablety
Bílá nebo téměř bílá okrouhlá potahovaná tableta o průměru okolo 7 mm, na jedné straně tablety je vyraženo číslo “15”.

Leflunomide medac 20 mg potahované tablety
Bílá nebo téměř bílá okrouhlá potahovaná tableta o průměru 8 mm a s rýhou pro snadné rozlomení. Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Leflunomid je indikován k léčbě dospělých pacientů s
- aktivní revmatoidní artritidou jako tzv. „chorobu-modifikující“ antirevmatikum (DMARD = disease-modifying antirheumatic drug),
- aktivní psoriatickou artritidou.

Předchozí nebo současná léčba hepatotoxickými nebo hematotoxickými DMARD (např. metotrexátem) může vést ke zvýšenému riziku výskytu vážných nežádoucích účinků; zahájení léčby leflunomidem je tedy nutno pečlivě zvážit s tímto aspektem poměru očekávaného přínosu a možných rizik.

Navíc převedení z leflunomidu na jiné DMARD bez následné tzv. eliminační (*washout*) kúry (viz bod 4.4) může také zvýšit riziko vážných nežádoucích účinků dokonce i za dlouhou dobu po převedení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena i sledována specialistou se zkušenostmi v léčbě revmatoidní artritidy a psoriatické artritidy.

Alanin aminotransferáza (ALT) (nebo sérová glutamopyruvát transferáza SGPT) a úplné vyšetření krevního obrazu včetně stanovení diferenciálního počtu leukocytů a krevních destiček je nutno kontrolovat současně a se stejnou četností:
- před zahájením léčby leflunomidem
- každé 2 týdny během prvních 6 měsíců léčby a
- potom každý 8. týden (viz bod 4.4)

Dávkování
- U revmatoidní artritidy: léčba leflunomidem se obvykle zahajuje úvodní dávkou 100 mg jedenkrát denně po dobu tří dnů. Vynechání úvodní dávky může snížit riziko nežádoucích účinků (viz bod 5.1).
  Doporučená udržovací dávka je 10 až 20 mg leflunomidu jedenkrát denně podle závažnosti (aktivity) onemocnění.

- U psoriatické artritidy: léčba leflunomidem se zahajuje úvodní dávkou 100 mg jedenkrát denně po dobu tří dnů.
  Doporučená udržovací dávka je 20 mg leflunomidu jedenkrát denně (viz bod 5.1).

Terapeutický efekt obvykle nastává po 4 až 6 týdnech a může se dále zlepšovat až 4 až 6 měsíců.

U pacientů s mírnou renální insuficiencí není úprava dávky doporučena.

U pacientů ve věku nad 65 let není nutná úprava dávky.

Pediatrická populace
U pacientů mladších 18 let se Leflunomide medac nedoporučuje, protože účinnost a bezpečnost u pacientů s juvenilní revmatoidní artritidou (JRA) dosud nebyla stanovena (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání
Leflunomide medac tablety se polykají celé s dostatečným množstvím tekutiny. Užívání leflunomidu s jídlem neovlivňuje míru jeho vstřebávání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na hlavní aktivní metabolit teriflunomid (zejména u pacientů se Stevens-Johnsonovým syndromem, toxickou epidermální nekrolýzou a multiformním erytémem v anamnéze), arašídy, sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Pacienti s poruchou jaterních funkcí.

- Pacienti v těžkém stavu imunodeficience, např. AIDS.

- Pacienti s významně poškozenou funkcí kostní dřeně nebo výraznou anémií, leukopenií, neutropenií či trombocytopenií vzniklými z jiných příčin než v důsledku revmatoidní artritidy nebo psoriatické artritidy.

- Pacienti s těžkou infekcí (viz bod 4.4).

- Pacienti se středně těžkou až těžkou renální insuficiencí z důvodů nedostatečných klinických zkušeností u této skupiny pacientů.

- Pacienti s těžkou hypoproteinemií, např. u nefrotického syndromu.

- Těhotné ženy, nebo ženy ve fertilním věku, které neužívají spolehlivou antikoncepci po dobu léčby leflunomidem a po jejím ukončení až do doby poklesu plazmatické koncentrace aktivního metabolitu pod 0,02 mg/l (viz také bod 4.6). Před zahájením léčby leflunomidem musí být těhotenství vyloučeno.

- Kojící ženy (viz také bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Současné podávání hepatotoxických nebo hematotoxických DMARD (např. metotrexátu) se nedoporučuje.

Aktivní metabolit leflunomidu A771726 má dlouhý poločas, obvykle 1 až 4 týdny. Závažné nežádoucí účinky (např. hepatotoxicita, hematotoxicita nebo alergické reakce, viz níže) se mohou projevit i po ukončení léčby leflunomidem. V případech výskytu těchto toxických reakcí, nebo pokud je třeba z jiných důvodů A771726 rychle odstranit z těla, je nutné podstoupit eliminační kúru. Eliminační kúra může být podle klinické potřeby opakována.

Postup eliminační kúry a další doporučené postupy pro případ plánovaného nebo nechtěného těhotenství viz bod 4.6.

Jaterní reakce
Vzácně byly hlášeny během léčby leflunomidem případy těžkého poškození jater, včetně případů s fatálním zakončením. Většina případů se objevila během prvních 6 měsíců léčby. Obvykle se vyskytovala současná léčba jinými hepatotoxickými léky. Považuje se za nezbytné, že jsou přísně dodržována monitorovací doporučení.

Před zahájením léčby leflunomidem je nutno zkontrolovat ALT (SGPT) enzymy a dále je nutné tyto enzymy kontrolovat ve stejných intervalech jako úplné vyšetření krevního obrazu (každé 2 týdny) během prvních šesti měsíců léčby a dále pak každých 8 týdnů.

Při zvýšení ALT (SGPT) na hodnoty mezi 2 - 3násobkem horní hranice normy, je možné zvažovat snížení dávky na 10 mg a monitorování musí být prováděno v týdenních intervalech. Pokud zvýšení ALT (SGPT) na více než dvojnásobek horní hranice normy přetrvává nebo pokud dojde ke zvýšení ALT na více než trojnásobek horní hranice normy, podávání leflunomidu musí být ukončeno a zahájena eliminační kúra. Doporučuje se, aby se v monitorování jaterních enzymů pokračovalo i po ukončení léčby leflunomidem, dokud hladiny jaterních enzymů neklesnou na normální hodnoty.

Při léčbě leflunomidem se doporučuje vyvarovat se konzumace alkoholu, který může mít aditivní hepatotoxický účinek.

U pacientů s hypoproteinemií lze očekávat zvýšené plazmatické hladiny aktivního metabolitu leflunomidu A771726, protože tento metabolit A771726 se vysoce váže na bílkoviny a je v játrech metabolizován a vylučován žlučí. Leflunomide medac je kontraindikován u pacientů s těžkou hypoproteinemií nebo poškozením jaterních funkcí (viz bod 4.3).

Hematologické reakce
Před začátkem léčby leflunomidem, dále každé 2 týdny během prvních 6 měsíců léčby a potom každý 8. týden je nutno provést společně s ALT úplné vyšetření krevního obrazu, včetně stanovení diferenciálního počtu leukocytů a krevních destiček.

U pacientů s anémií, leukopenií a/nebo trombocytopenií a u pacientů s porušenou funkcí kostní dřeně stejně jako u pacientů s rizikem útlumu kostní dřeně existuje zvýšené riziko vzniku hematologických poruch. V případě výskytu takových nežádoucích účinků je vhodné zvážit provedení eliminační kúry (viz níže), aby se snížila plazmatická koncentrace A771726.

Vyskytne-li se vážná hematologická reakce, např. pancytopenie, podávání přípravku Leflunomide medac a případně další myelosupresivní léčby musí být přerušeno a je třeba zahájit eliminační kúru leflunomidu.

Kombinace s jinou léčbou
Podávání leflunomidu s antimalariky užívanými u revmatických chorob (např. chlorochin a hydroxychlorochin), intramuskulárně nebo perorálně podávaným zlatem, D-penicilaminem, azathioprinem a jinými imunosupresivy včetně inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru alfa dosud nebylo adekvátně prozkoumáno v randomizovaných klinických studiích (s výjimkou metotrexátu, viz bod 4.5). Nejsou proto známá rizika spojená s kombinovanou, zejména dlouhodobou, léčbou. Kombinace s jinými DMARD (např. metotrexátem) se nedoporučuje, protože taková léčba může vést k aditivní nebo dokonce synergické toxicitě (např. hepato nebo hematotoxicitě).

Současné podávání teriflunomidu s leflunomidem se nedoporučuje, protože leflunomid je parentní látka teriflunomidu.

Převádění na jinou léčbu
V důsledku dlouhodobého přetrvávání leflunomidu v těle může změna na jiné DMARD (např. metotrexát) bez provedení eliminační kúry (viz níže) navýšit aditivní riziko a tím zvýšit možnost vzniku nežádoucích účinků, dokonce i dlouhou dobu po převedení (tj. kinetická interakce, orgánová toxicita).

Podobně předcházející léčba hepatotoxickými nebo hematotoxickými přípravky (např. metotrexátem) může vést ke zvýšení vzniku nežádoucích účinků; proto musí být zahájení léčby vždy zváženo s ohledem na poměr očekávaného přínosu a možných rizik a v počáteční fázi po převedení se doporučuje důsledné monitorování.

Kožní reakce
Při výskytu ulcerózní stomatitidy se musí podávání leflunomidu ukončit.

U pacientů léčených leflunomidem byly jen velmi vzácně hlášeny případy Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Jakmile jsou pozorovány reakce na kůži a/nebo sliznicích, které vedou k podezření na tyto závažné nežádoucí účinky, je nutno podávání přípravku Leflunomide medac a případně veškeré další léčby, která by mohla tyto reakce vyvolat, okamžitě ukončit a zahájit eliminační kúru leflunomidu. V takových případech je nutné, aby vyloučení bylo úplné. Opětovné zahájení léčby leflunomidem je v těchto případech kontraindikováno (viz bod 4.3).

Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH) / Syndrom aktivovaných makrofágů (MAS):

U pacientů léčených leflunomidem byla hlášena hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH), včetně syndromu aktivovaných makrofágů (MAS).

Ačkoli je léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) spojená s leflunomidem vzácná, může být komplikována HLH nebo MAS. Případy HLH/MAS byly hlášeny i nezávisle na DRESS.

HLH/MAS je závažný a potenciálně život ohrožující hyperzánětlivý stav. Klinické projevy mohou zahrnovat přetrvávající horečku, vyrážku, neurologické příznaky, hepatosplenomegalii, lymfadenopatii, cytopenie, výrazně zvýšený sérový ferritin, hypertriglyceridemii a poruchy funkce jater a koagulace.

Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích spojených s HLH/MAS a mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se tyto příznaky objeví během léčby leflunomidem.

Pokud se u pacientů rozvine kterýkoli z těchto stavů, je třeba ukončit léčbu leflunomidem a provést urychlený postup eliminace léku (viz bod 4.4). Včasné rozpoznání a rychlá léčba jsou důležité pro zlepšení výsledků.

Po použití leflunomidu byla hlášena pustulózní psoriáza a zhoršení psoriázy. Je možné zvážit ukončení léčby s ohledem na pacientovo onemocnění a anamnézu.

Během léčby leflunomidem se u pacientů mohou vyskytnout kožní vředy. Pokud existuje podezření, že kožní vřed vznikl v souvislosti s leflunomidem nebo pokud kožní vředy přetrvávají i přes vhodnou léčbu, je třeba zvážit vysazení leflunomidu a provedení kompletní vymývací (washout) procedury. Rozhodnutí o pokračování v léčbě leflunomidem po výskytu kožních vředů má být založeno na klinickém posouzení adekvátního hojení ran.

Během léčby leflunomidem může u pacientů dojít ke zhoršenému hojení pooperačních ran. Na základě individuálního posouzení lze zvážit přerušení léčby leflunomidem v perioperačním období a provedení vymývací (wash-out) procedury, jak je popsáno níže. V případě přerušení léčby má být rozhodnutí o pokračování v léčbě leflunomidem založeno na klinickém posouzení adekvátního hojení ran.

Infekční onemocnění
Je známo, že léčivé přípravky s imunosupresivními vlastnostmi - stejně jako leflunomid - mohou způsobit vyšší vnímavost pacientů k infekcím, včetně oportunních infekcí. Infekce mohou mít těžší průběh a mohou proto vyžadovat včasnou a důraznou léčbu. V případě rozvinutí těžké nezvladatelné infekce může být nezbytné léčbu leflunomidem přerušit a provést eliminační kúru, jak je popsáno dále.

U pacientů, kteří dostávali leflunomid spolu s jinými imunosupresivy, se vzácně vyskytly případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Před zahájením léčby mají být všichni pacienti testováni v souladu s lokálními doporučeními na aktivní a inaktivní („latentní“) tuberkulózu. To může zahrnovat anamnézu, možný předchozí kontakt s tuberkulózou a/nebo příslušné vyšetření jako například rentgen plic, tuberkulinový test a/nebo test založený na detekci uvolněného interferonu gama, podle toho co je vhodné. Předepisujícím lékařům se připomíná riziko falešně negativních výsledků tuberkulinového kožního testu především u pacientů, kteří jsou vážně nemocní nebo mají sníženou imunitu. Pacienty s tuberkulózou v anamnéze je třeba pečlivě sledovat z důvodu možné reaktivace infekce.

Respirační reakce
Během léčby leflunomidem bylo zaznamenáno intersticiální plicní onemocnění a také vzácné případy plicní hypertenze a plicních uzlů (viz bod 4.8). Riziko intersticiálního plicního onemocnění a plicní hypertenze může být zvýšené u pacientů s intersticiálním plicním onemocněním v anamnéze. Intersticiální plicní onemocnění je potenciálně smrtelné onemocnění, které může vzniknout náhle během léčby. Plicní příznaky jako kašel a dušnost mohou být důvodem pro přerušení léčby a případné další odpovídající vyšetření.

Periferní neuropatie
U pacientů léčených přípravkem Leflunomide medac byly hlášeny případy periferní neuropatie. U většiny pacientů se stav po přerušení léčby přípravkem Leflunomide medac zlepšil. Přesto byla v konečném výsledku značná variabilita, tj. u některých pacientů neuropatie odezněla, u některých však příznaky přetrvávaly. Riziko periferní neuropatie se také může zvýšit, pokud je pacient starší 60 let, pokud má souběžně jinou neurotoxickou léčbu anebo pokud má diabetes. Jestliže se u pacienta

užívajícího přípravek Leflunomide medac objeví periferní neuropatie, je zapotřebí zvážit ukončení léčby přípravkem Leflunomide medac a zahájení eliminační kúry (viz bod 4.4).

Kolitida
U pacientů léčených leflunomidem byla hlášena kolitida, včetně mikroskopické kolitidy. U pacientů léčených leflunomidem, kteří trpí neobjasněným chronickým průjmem, je třeba provést náležitá diagnostická vyšetření.

Krevní tlak
Před zahájením léčby leflunomidem a dále pravidelně v jejím průběhu je nutno kontrolovat krevní tlak.

Plození (doporučení pro muže)
Pacienti mužského pohlaví by si měli být vědomi možné fetální toxicity přenášené muži. Během léčby leflunomidem by měla být zajištěna spolehlivá antikoncepce.

O riziku možné fetální toxicity přenášené jedinci mužského pohlaví nejsou dostupné žádné konkrétní informace. Testy na zvířatech, které by zjistily toto specifické riziko, nebyly provedeny. Aby se minimalizovalo jakékoliv možné riziko, doporučuje se mužům, kteří plánují otcovství, nejprve podávání leflunomidu přerušit a užívat buď 8 g cholestyraminu třikrát denně po dobu 11 dní nebo 50 g práškového aktivního uhlí čtyřikrát denně po dobu 11 dní.

Potom je třeba v obou případech nejprve stanovit koncentraci A771726 v plazmě a plazmatická koncentrace A771726 musí být znovu stanovena v intervalu nejméně 14 dní. Jsou-li obě naměřené koncentrace pod hodnotou 0,02 mg/l, je riziko fetální toxicity po následném vyčkávacím období dalších 3 měsíců velmi nízké.

Eliminační kúra
Podává se cholestyramin 8 g třikrát denně. Alternativně je možné podat 50 g aktivního uhlí v prášku čtyřikrát denně. Délka kompletní eliminační kúry je obvykle 11 dní. Délka může být upravena v závislosti na klinickém vyšetření a laboratorních hodnotách.

Interference při stanovování hladin ionizovaného kalcia
Měření hladin ionizovaného kalcia při léčbě leflunomidem a/nebo teriflunomidem (aktivním metabolitem leflunomidu) může v závislosti na typu použitého analyzátoru ionizovaného kalcia (např. analyzátoru krevních plynů) vykazovat falešně snížené hodnoty. Proto je třeba pozorované snížení hladin ionizovaného kalcia u pacientů podstupujících léčbu leflunomidem nebo teriflunomidem interpretovat s opatrností. V případě nejistoty ohledně naměřených hodnot se doporučuje stanovit celkovou koncentraci kalcia v séru po korekci na sérový albumin.

Pomocné látky
Laktóza
Leflunomide medac obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorbcí by neměli tento léčivý přípravek užívat.

Sójový lecitin
Přípravek Leflunomide medac obsahuje sójový lecitin. Jestliže je pacient citlivý/alergický na burské oříšky nebo sóju, nesmí přípravek Leflunomide medac užívat.

Sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Více nežádoucích účinků může vzniknout v případě nedávno nebo současně užívaných hepatotoxických či hematotoxických léčivých přípravků, nebo následuje-li po léčbě leflunomidem podávání těchto léčivých přípravků bez provedení eliminační kúry (viz také bod 4.4 doporučení týkající se kombinace s jinou léčbou). Proto se doporučuje důsledné monitorování jaterních enzymů a hematologických parametrů v úvodní fázi po převedení.

Methotrexát
V malé studii (n = 30), kde byl leflunomid (10 - 20 mg denně) podáván spolu s methotrexátem (10 - 25 mg týdně), bylo pozorováno 2 - 3násobné zvýšení jaterních enzymů u 5 ze 30 pacientů. Všechna zvýšení se normalizovala, ve dvou případech bez přerušení podávání obou léčivých přípravků a ve 3 případech po vysazení leflunomidu. Více než trojnásobné zvýšení bylo pozorováno u dalších 5 pacientů. Všechna tato zvýšení se rovněž normalizovala, ve dvou případech bez přerušení podávání obou léčivých přípravků a ve 3 případech po vysazení leflunomidu.

U pacientů s revmatoidní artritidou nebyla mezi leflunomidem (10 - 20 mg denně) a methotrexátem (10 - 25 mg týdně) prokázána žádná farmakokinetická interakce.

Očkování
O účinnosti a bezpečnosti očkování při léčbě leflunomidem nejsou dostupné žádné klinické údaje. Očkování živými atenuovanými vakcínami se však nedoporučuje. Je-li po ukončení léčby přípravkem Leflunomide medac zvažováno podání živé vakcíny, je nutno mít na paměti dlouhý poločas leflunomidu.

Warfarin a další kumarinová antikoagulancia
Při souběžném podávání leflunomidu a warfarinu se vyskytly případy prodlouženého protrombinového času. Farmakodynamické interakce s warfarinem byly pozorovány u A771726 v klinické farmakologické studii (viz níže). Pokud je tedy warfarin nebo jiné kumarinové antikoagulans podáváno souběžně, doporučuje se pečlivé monitorování mezinárodního normalizovaného poměru (International Normalized Ratio, INR)

NSAIDs/Kortikosteriody
Pokud již pacient užívá nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAIDs) a/nebo kortikosteroidy, je možno v jejich podávání po zahájení léčby leflunomidem pokračovat.

Účinek dalších léčivých přípravků na leflunomid

Cholestyramin nebo aktivní černé uhlí
U pacientů, kteří užívají leflunomid, se doporučuje nepoužívat současně cholestyramin nebo aktivní uhlí, protože by to vyvolalo rychlý a významný pokles plazmatické koncentrace A771726 (aktivního metabolitu leflunomidu; viz také bod 5). Předpokládá se, že je to způsobeno přerušením enterohepatální recyklace a/nebo gastrointestinální dialýzou A771726.

Inhibitory nebo induktory CYP450
In vitro studie inhibice na lidských jaterních mikrosomech naznačují, že cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 a 3A4 se zapojují do metabolismu leflunomidu. *In vivo* studie interakce s leflunomidem a cimetidinem (slabý nespecifický inhibitor cytochromu P450[CYP]) neprokázaly žádný signifikantní dopad na expozici A771726. Po současném podání jedné dávky leflunomidu pacientům, kteří dostávali opakované dávky rifampicinu (nespecifický induktor cytochromu P450), se nejvyšší hladiny A771726 zvýšily přibližně o 40 %, zatímco AUC se signifikantně nezměnila. Mechanismus tohoto účinku je však nejasný.

Účinek leflunomidu na jiné léčivé přípravky

Perorální antikoncepce
Ve studii, kde byl leflunomid podáván současně s trifazickými perorálními kontraceptivy obsahujícími 30 μg ethinylestradiolu zdravým dobrovolnicím, nebyla kontracepční aktivita tablet snížena a farmakokinetika A771726 byla v předpokládaném rozmezí. Farmakokinetická interakce s perorálními

kontraceptivy byla pozorována s A771726 (viz níže).

Následující studie farmakokinetických a farmakodynamických interakcí byly provedeny s A771726 (hlavní aktivní metabolit leflunomidu). Protože podobné lékové interakce nemohou být u leflunomidu v doporučených dávkách vyloučeny, měly by být u pacientů léčených leflunomidem zváženy výsledky následujících studií a uvedená doporučení:

Účinek na repaglinid (substrát CYP2C8)
Zvýšení průměrného C_{max} a AUC repaglinidu (C_{max} 1,7krát a AUC 2,4krát) po opakovaných dávkách A771726 ukazuje, že A771726 je *in vivo* inhibitorem CYP2C8. Z důvodu možné vyšší expozice se proto doporučuje pečlivé sledování pacientů se souběžnou léčbou léčivými přípravky metabolizovanými CYP2C8, jako například repaglinidem, paklitaxelem, pioglitazonem nebo rosiglitazonem.

Účinek na kofein (substrát CYP1A2)
Snížení průměrného C_{max} a AUC kofeinu (substrát CYP1A2) po opakovaných dávkách A771726 o 18 % u C_{max} a 55 % u AUC ukazuje, že A771726 může být slabý induktor CYP1A2 *in vivo*. Léčivé přípravky metabolizované CYP1A2 (jako například duloxetin, alosetron, teofylin a tizanid) by proto měly být užívány s opatrností, protože účinnost těchto přípravků může být snížena.

Účinek na substráty transportéru pro organické anionty 3 (Organic anion transporter 3, OAT3)
Zvýšení průměrného C_{max} a AUC cefakloru (C_{max} 1,43krát a AUC 1,54krát) po opakovaných dávkách A771726 ukazuje, že A771726 je inhibitor OAT3 *in vivo*. V případě souběžného podávání se substráty OAT3, jako například s cefaklorem, benzylpenicilinem, ciprofloxacinem, indometacinem, ketoprofenem, furosemidem, cimetidinem, methotrexátem, zidovudinem, se doporučuje zvýšená opatrnost.

Účinky na BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) a/nebo na substráty polypeptidu transportující organické anionty B1 a B3 (organic anion transporting polypeptide B1 a B3, OATP1B1/B3)
Po opakovaných dávkách A771726 se zvýšilo průměrné C_{max} a AUC rosuvastatinu (C_{max} 2,65krát a AUC 2,51krát). Toto zvýšení v plasmě po expozici rosuvastatinem nicméně nemělo zřejmý vliv na aktivitu HMG-CoA reduktázy. Při souběžném užívání by dávka rosuvastatinu neměla překročit 10 mg jednou denně, pokud jsou užívány dohromady. Opatrnost se doporučuje také při souběžném podávání se substráty BCRP (např. methotrexát, topotecan, sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin) a s rodinou OATP, zejména s inhibitory HMG-CoA reduktázy (např. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexát, nateglinid, repaglinid, rifampicin). Pacienti by měli být pečlivě monitorování s ohledem na znaky a příznaky nadměrné expozice léčivým přípravkem a mělo by být zváženo snížení dávky těchto léčivých přípravků.

Účinek na perorální antikoncepci (0,03 mg ethinylestradiolu a 0,15 mg levonorgestrelu)
Po opakovaných dávkách A771726 se zvýšilo průměrné C_{max} a AUC_{0-24} ethinylestradiolu (C_{max} 1,58krát a AUC_{0-24} 1,54krát) a průměrné C_{max} a AUC_{0-24} levonorgestrelu (C_{max} 1,33krát a AUC_{0-24} 1,41krát). I když se nepředpokládá, že má tato interakce vliv na účinnost perorální antikopcence, měl by být zvážen typ perorální antikoncepce.

Účinek na warfarin (substrát CYP2C9)
Podávání opakovaných dávek A771726 nemělo žádný vliv na farmakokinetiku S-warfarinu, což signalizuje, že A771726 není inhibitorem ani induktorem CYP2C9.V porovnání s warfarinem samotným bylo nicméně při souběžném podávání A771726 s warfarinem pozorováno 25 % snížení mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Pečlivé sledování INR se proto doporučuje, pokud je warfarin podáván souběžně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Aktivní metabolit leflunomidu, A771726, podávaný v průběhu těhotenství je podezřelý, že působí závažné vrozené vady. Leflunomide medac je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí užívat účinnou antikoncepci během léčby a do 2 let po léčbě (viz níže „vyčkávací období“), nebo do 11 dnů po léčbě (viz níže zkrácenou „eliminační kúru“).

Pacientka má být informována o nutnosti neprodleně navštívit lékaře k provedení těhotenského testu v případě, že dojde k opoždění začátku menstruačního cyklu nebo pokud existují jiné známky svědčící pro těhotenství a je-li vyšetření pozitivní, lékař musí informovat pacientku o rizicích takového těhotenství. Zahájením dále popsané kúry eliminace léku, kterou se dosáhne rychlého snížení koncentrace aktivního metabolitu v krvi, je možné při prvním opoždění začátku menstruačního cyklu riziko poškození plodu leflunomidem snížit.

V malé prospektivní studii u žen (n = 64), které nechtěně otěhotněly během léčby leflunomidem a neužívaly jej déle než tři týdny po početí a které následně prodělaly proceduru eliminace leflunomidu, nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly (p = 0,13) v celkové četnosti výskytu závažných strukturálních defektů (5,4 %) v porovnání s kteroukoliv ze srovnávacích skupin (4,2 % ve skupině se stejným onemocněním [n = 108] a 4,2 % u zdravých těhotných žen [n = 78]).

Ženám léčeným leflunomidem, které si přejí otěhotnět, se doporučuje provést jedno z následujících opatření, aby byla jistota, že plod nebude vystaven toxickým koncentracím metabolitu A771726 (cílová koncentrace je pod 0,02 mg/l):

Vyčkávací období
Je možné předpokládat, že plazmatické koncentrace A771726 budou přetrvávat nad hladinou 0,02 mg/l po delší dobu. Snížení koncentrace pod 0,02 mg/l lze očekávat až po 2 letech od ukončení léčby leflunomidem.

První měření plazmatické koncentrace A771726 se provede po 2 letech vyčkávacího období. Potom musí být plazmatická koncentrace A771726 stanovena znovu po alespoň 14denním intervalu. Jsou-li obě hodnoty koncentrací pod 0,02 mg/l, neočekává se žádné riziko teratogenity.

V případě potřeby dalších informací o vyšetřování vzorků, prosím, kontaktujte držitele rozhodnutí o registraci nebo jeho místní zastoupení (viz bod 7).

Eliminační kúra
Po ukončení léčby leflunomidem:

- Se podává cholestyramin 8 g třikrát denně po dobu 11 dní.

- Alternativně se podává 50 g aktivního uhlí v prášku čtyřikrát denně po dobu 11 dní.

Po provedení jedné z těchto kúr je však rovněž nutná verifikace výsledku provedením dvou vyšetření s odstupem nejméně 14 dní a po prvním vyšetření s hodnotou plazmatické koncentrace pod 0,02 mg/l je do fertilizace nezbytné ještě jeden a půl měsíce vyčkat.

Ženy ve fertilním věku by měly být informovány, že budou-li chtít otěhotnět, budou muset po ukončení léčby leflunomidem do oplodnění vyčkat po dobu 2 let. Jestliže se jeví přibližně dvouleté vyčkávací období s nutností používání spolehlivé antikoncepce jako nepraktické, může být doporučeno provedení eliminační kúry.

Jak cholestyramin, tak i aktivní uhlí může ovlivňovat absorpci estrogenů a progestogenů do té míry, že v průběhu eliminační kúry cholestyraminem nebo aktivním uhlím nelze zaručit spolehlivý účinek perorální antikoncepce. Je proto vhodné zvolit použití jiné antikoncepční metody.

Kojení
Studie na zvířatech ukazují, že leflunomid nebo jeho metabolity přecházejí do mateřského mléka. Kojící ženy proto nesmí leflunomid užívat.

Fertilita
Výsledky studií plodnosti na zvířatech neprokázaly vliv na plodnost mužů a žen, ale ve studiích toxicity po opakovaném podání byly pozorovány nežádoucí účiny na mužské reprodukční orgány (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V případě výskytu nežádoucích účinků, jako jsou závratě, může být narušena schopnost pacienta soustředit se a rychle reagovat. V takových případech by pacient neměl řídit vozidla ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil
Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky leflunomidu jsou: mírné zvýšení tlaku krve, leukopenie, parestézie, bolest hlavy, závrať, průjem, nausea, zvracení, onemocnění ústní sliznice (např. aftózní stomatitis, ulcerace v ústech), bolest břicha, zvýšená ztráta vlasů, ekzém, vyrážka (včetně makulopapulózní vyrážky), svědění, suchá kůže, tenosynovitis, zvýšená CPK, anorexie, úbytek váhy (obvykle nevýrazný), asténie, mírné alergické reakce a zvýšení jaterních parametrů (transaminázy (hlavně ALT), méně často gama-GT, alkalická fosfatáza, bilirubin)).

Klasifikace očekávané frekvence výskytu:
Velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000); velmi vzácné < 1/10000); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace
Vzácné: závažné infekce, včetně sepse, která může být fatální.

Tak jako jiná léčiva s imunosupresivním potenciálem, i leflunomid může zvýšit náchylnost na infekce, včetně oportunní infekce (viz též bod 4.4). Celkový výskyt infekcí tedy může vzrůst (zvláště u rinitidy, bronchitidy a pneumónie).

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)
Užíváním některých imunosupresivních přípravků se zvyšuje riziko malignity, zvláště lymfoproliferativních poruch.

Poruchy krve a lymfatického systému
Časté: leukopenie (leukocyty > 2 g/l)
Méně časté: anemie, mírná trombocytopenie (destičky < 100 g/l)
Vzácné: pancytopénie (pravděpodobně antiproliferativním mechanizmem), leukopénie (leukocyty < 2 g/l), eozinofilie
Velmi vzácné: agranulocytóza

Recentní, současné nebo následné užívání přípravků s myelotoxickým účinkem může být spojeno s vyšším rizikem hematologických účinků.

Poruchy imunitního systému
Časté: mírné alergické reakce
Velmi vzácné: různé anafylaktické/ anafylaktoidní reakce, vaskulitida, včetně kožní nekrotizující vaskulitidy.

Poruchy metabolismu a výživy
Časté: zvýšení CPK
Méně časté: hypokalémie, hyperlipidémie, hypofosfatémie Vzácné: zvýšení LDH
Není známo: hypourikémie

Psychiatrické poruchy
Méně časté: úzkost

Poruchy nervového systému
Časté: parestezie, bolesti hlavy, závratě, periferní neuropatie

Srdeční poruchy
Časté: mírné zvýšení krevního tlaku
Vzácné: výrazné zvýšení krevního tlaku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy
Vzácné: intersticiální plicní onemocnění (včetně intersticiální pneumonitidy), které může být fatální
Není známo: plicní hypertenze, plicní uzel

Gastrointestinální poruchy
Časté: kolitida včetně mikroskopické kolitidy, např. lymfocytární kolitida, kolagenní kolitida, průjem, nausea, zvracení, orální slizniční poruchy (např.: aftózní stomatitida, ústní ulcerace), bolesti břicha
Méně časté: nechutenství
Velmi vzácné: pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest
Časté: zvýšení jaterních parametrů (transaminázy, /speciálně ALT/, méně často gamma-GT alkalické fosfatázy, bilirubinu)
Vzácné: hepatitida, žloutenka/cholestáza
Velmi vzácné: vážná jaterní onemocnění jako selhání jater a akutní hepatální nekróza, které mohou být fatální

Poruchy kůže a podkožní tkáně
Časté: zvýšená ztráta vlasů, ekzémy, vyrážka (včetně makulopapulózní vyrážky), pruritus, suchá kůže
Méně časté: kopřivka
Velmi vzácné: toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multiformní erytém
Není známo: kožní lupus erythematodes, pustulózní psoriáza nebo zhoršení psoriázy, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), kožní vřed

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně
Časté: tendosynovitida
Méně časté: ruptura šlachy

Poruchy ledvin a močových cest
Není známo: selhání ledvin

Poruchy reprodukčního systému a prsu
Není známo: nevýznamné (reverzibilní) snížení koncentrace spermií, celkového počtu spermií a rychlé progresivní motility

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace
Časté: anorexie, snížení váhy (obvykle nevýrazné), asténie

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Symptomy
Byly hlášeny případy chronického předávkování u pacientů užívajících přípravek Leflunomide medac v denních dávkách pětinásobně vyšších než je doporučená denní dávka a případy akutního předávkování u dospělých a dětí. Ve většině případů hlášených předávkování nebyly uvedeny žádné nežádoucí účinky. Nežádoucími účinky, které byly v souladu s bezpečnostním profilem leflunomidu byly: bolest břicha, nevolnost, průjem, zvýšené jaterní enzymy, anémie, leukopénie, svědění a kožní vyrážka.

Léčba
V případě předávkování nebo toxicity je doporučeno podávat cholestyramin nebo aktivní uhlí za účelem urychlení eliminace. U tří zdravých dobrovolníků vedlo perorální podávání cholestyraminu v dávce 8 g třikrát denně po dobu 24 hodin ke snížení plazmatické koncentrace A771726 přibližně o 40 % za 24 hodin a 49 - 65 % za 48 hodin.

Podáváním aktivního uhlí (v suspenzi připravené z prášku) perorálně nebo nasogastrickou sondou (50 g po 6 hodinách po dobu 24 hodin) se dosáhlo snížení plazmatické koncentrace aktivního metabolitu A771726 o 37 % za 24 hodin a 48 % za 48 hodin. Je-li z klinického hlediska zapotřebí, může se eliminační kúra opakovat.

Studie sledující jak hemodialýzu, tak CAPD (kontinuální peritoneální dialýzu) naznačují, že primární metabolit leflunomidu A771726 nelze odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AK01

Farmakologie u člověka
Leflunomid je chorobu modifikující antirevmatikum s antiproliferativními vlastnostmi.

Farmakologie u zvířat
Leflunomid je účinný u zvířecích modelů artritidy a jiných autoimunních chorob a u transplantací, zvláště je-li podáván v průběhu senzibilizační fáze. Leflunomid má imunomodulační / imunosupresivní vlastnosti, působí jako antiproliferativní agens a vyznačuje se protizánětlivými vlastnostmi. U zvířecích modelů autoimunních chorob má leflunomid nejlepší protektivní účinek, je-li podáván v časné fázi progrese choroby.
In vivo je rychle a téměř zcela metabolizován na A771726, který je aktivní *in vitro* a předpokládá se, že je zodpovědný za léčebný účinek.

Mechanismus účinku
Aktivní metabolit leflunomidu A771726 inhibuje u člověka enzym dihydroorotát dehydrogenázu (DHODH) a vykazuje antiproliferativní aktivitu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Revmatoidní artritida
Účinnost přípravku leflunomidu v léčbě revmatoidní artritidy byla sledována ve 4 kontrolovaných studiích (jedné ve fázi II a třech ve fázi III). Ve studii fáze II (č. YU203) bylo randomizováno 402 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k placebu (n = 102), leflunomidu 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) nebo 25 mg/den (n = 104). Trvání léčby bylo 6 měsíců.
Všichni pacienti léčení leflunomidem ve studiích fáze III užívali nejprve úvodní dávku 100 mg po dobu 3 dnů.
Studie MN301 randomizovala 358 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu 20 mg/den (n = 133), sulfasalazinu 2 g/den (n = 133), nebo placebu (n = 92). Délka trvání léčby byla 6 měsíců.
Studie MN303 byla připravena jako volitelné šestiměsíční zaslepené pokračování studie MN301 bez placebové větve, což poskytlo výsledky srovnání dvanáctiměsíčního podávání leflunomidu a sulfasalazinu.
Studie MN302 randomizovala 999 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu v dávce 20 mg/den (n = 501) nebo k metotrexátu v dávce 7,5 mg/týden se zvýšením na 15 mg/týden (n = 498). Suplementace folátu byla volitelná a využita byla pouze u 10 % pacientů. Doba léčby byla 12 měsíců.
Studie US301 randomizovala 482 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu 20 mg/den (n = 182), metotrexátu 7,5 mg/týden se zvýšením na 15 mg/týden (n = 182), nebo k placebu (n = 118). Všichni pacienti dostávali rovněž folát v dávce 1 mg dvakrát denně. Doba léčby byla 12 měsíců.

Leflunomid v denních dávkách alespoň 10 mg (10 - 25 mg ve studii YU203, 20 mg ve studiích MN301 a US301) byl statisticky významně lepší než placebo při potlačení známek a příznaků revmatoidní artritidy ve všech 3 placebem kontrolovaných studiích. Četnost klinické odpovědi dle ACR (*American College of Rheumatology*) klasifikace byla ve studii YU203 27,7 % u placeba, 31,9 % u dávky 5 mg, 50,5 % u 10 mg a 54,5 % u 25 mg leflunomidu denně. Ve studiích fáze III byla četnost klinické odpovědi dle ACR u leflunomidu 20 mg/den versus placebo 54,6 % versus 28,6 % (studie MN301) a 49,4 % versus 26,3 % (studie US301). Po 12 měsících aktivní léčby, byla četnost klinické odpovědi dle ACR u pacientů léčených leflunomidem 52,3 % (studie MN301/303), 50,5 % (studie MN302) a 49,4 % (studie US301) ve srovnání s 53,8 % (studie MN301/303) u pacientů léčených sulfasalazinem, s 64,8 % (studie MN302) a 43,9 % (studie US301) u pacientů léčených metotrexátem. Ve studii MN302 byl leflunomid signifikantně méně účinný než metotrexát. Ve studii US301 však nebyl pozorován žádný signifikantní rozdíl mezi leflunomidem a metotrexátem u primárních ukazatelů účinnosti. Žádný rozdíl nebyl pozorován rovněž mezi leflunomidem a sulfasalazinem (studie MN301). Účinek léčby leflunomidem byl evidentní po 1 měsíci léčby, stabilizován do 3 - 6 měsíců a přetrvával po celou dobu léčby.

Randomizovaná, dvojitě slepá non- inferioritní srovnávací studie porovnávala relativní účinnost dvou odlišných denních udržovacích dávek leflunomidu 10 mg a 20 mg. Z výsledků lze vyvodit, že účinnost byla lepší u udržovací dávky 20 mg, na druhé straně denní udržovací dávka 10 mg má lepší bezpečnostní profil.

Pediatrická populace
Leflunomid byl studován v jednoduché multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, aktivně kontrolované studii na 94 pacientech (47 v každé větvi) s juvenilní revmatoidní artritidou s polyartikulárním průběhem. Pacienti byli ve věku 3 - 17 let s aktivním polyartikulárním průběhem JRA bez ohledu na počáteční typ, kteří nebyli dříve léčeni metotrexátem nebo leflunomidem. V této studii byly počáteční a udržovací dávky určeny podle 3 hmotnostních kategorií: < 20 kg, 20 - 40 kg a > 40 kg. Po 16 týdnech léčby byl rozdíl v léčebné odpovědi na JRA statisticky významný ve prospěch metotrexátu. Definice zlepšení (DOI) ≥ 30 % (p = 0,02). Podle dotazovaných se tato léčebná odpověď udržela po 48 týdnů (viz bod 4.2).
Charakter nežádoucích účinků leflunomidu a metotrexátu se zdál být stejný, ale dávka použitá u pacientů s nižší tělesnou hmotností měla za následek relativně nižší expozici (viz bod 5.2). Tato data nedovolují stanovit efektivní a bezpečné doporučené dávkování.

Psoriatická artritida
Účinnost leflunomidu byla prokázána u 188 pacientů s psoriatickou artritidou léčených dávkou

20 mg/den v randomizované, kontrolované, dvojitě slepé studii 3L01. Léčba trvala 6 měsíců.

Leflunomid v dávce 20 mg/den byl u pacientů s psoriatickou artritidou významně účinnější ve zmírnění symptomů artritidy ve srovnání s placebem: pacientů s odpovědí na léčbu podle PsARC (kritéria odezvy na léčbu psoriatické artritidy) bylo ve skupině leflunomidu 59 % a ve skupině placebo 29,7 % po 6 měsících ($p < 0,0001$). Účinek leflunomidu na zlepšení funkce a snížení kožních projevů byl mírný.

Studie po uvedení přípravku na trh
Randomizovaná studie hodnotila míru klinické účinnosti odpovědi na léčbu u pacientů s časnou RA, kteří dosud nebyli léčeni DMARDs (n = 121) a dostávali 20 mg nebo 100 mg leflunomidu ve dvou paralelních skupinách během úvodního třídenního dvojitě zaslepeného období. Toto úvodní období bylo následováno otevřenou udržovací fází v délce 3 měsíců, během nichž dostávaly obě skupiny 20 mg leflunomidu/den. U studované populace nebylo zjištěno žádné zvýšení celkové prospěšnosti při použití režimu s úvodní dávkou 100 mg. Bezpečnostní údaje v obou léčebných skupinách byly v souladu se známým bezpečnostním profilem leflunomidu, nicméně ve skupině s úvodní dávkou 100 mg leflunomidu byla tendence ke zvýšení incidence gastrointestinálních nežádoucích účinků a zvýšení hodnot jaterních enzymů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Leflunomid je rychle přeměňován na aktivní metabolit A771726 cestou metabolismu prvního průchodu (otevření kruhu) ve střevní stěně a játrech. Ve studii s radioaktivně značeným ^{14}C-leflunomidem na třech zdravých dobrovolnících nebyl v plazmě, moči ani stolici detekován žádný nezměněný leflunomid. V jiných studiích byly nezměněné koncentrace leflunomidu v plazmě detekovány pouze vzácně, avšak v hodnotách ng/ml. Jediným detekovaným radioaktivně značeným metabolitem v plazmě byl A771726. Tento metabolit je zodpovědný za veškerou *in vivo* aktivitu přípravku Leflunomide medac.

Absorpce
Údaje o vylučování ze studie s ^{14}C ukazují, že se nejméně 82 - 95 % dávky vstřebává. Čas pro dosažení maximálních plazmatických koncentrací A771726 je velmi variabilní; maximální plazmatické hladiny mohou být dosaženy mezi 1 hodinou a 24 hodinami po jednorázovém podání. Leflunomid se může podávat s jídlem, protože míra vstřebávání po jídle je srovnatelná s mírou vstřebávání nalačno. Vzhledem k velmi dlouhému poločasu A771726 (přibližně 2 týdny) byla v klinických studiích pro usnadnění rychlého dosažení rovnovážného stavu hladin A771726 podávána po 3 dny úvodní dávka 100 mg. Odhaduje se, že bez této úvodní dávky by dosažení rovnovážného stavu plazmatických koncentrací vyžadovalo téměř dva měsíce podávání udržovací dávky. Ve vícedávkových studiích u pacientů s revmatoidní artritidou byly farmakokinetické parametry A771726 lineární v rozmezí dávek 5 - 25 mg. V těchto studiích klinický účinek úzce souvisel s plazmatickou koncentrací A771726 a s denní dávkou leflunomidu. Při dávce 20 mg/den je průměrná plazmatická koncentrace A771726 za rovnovážného stavu přibližně 35 µg/ml. Za rovnovážného stavu dochází ke 33- až 35násobné kumulaci plazmatických hladin ve srovnání s jednorázovým podáním.

Distribuce
V lidské plazmě se A771726 vysoce váže na bílkoviny (albumin). Volná frakce A771726 je přibližně 0,62 %. Vazba A771726 je v rozsahu terapeutických koncentrací lineární. Vazba A771726 byla mírně snížená a více proměnlivá v plazmě pacientů s revmatoidní artritidou nebo chronickou renální insuficiencí. Rozsáhlá vazba A771726 na bílkoviny by mohla způsobit vytěsnění jiných vysoce vázaných léků. Studie *in vitro* sledující interakce vazeb na plazmatické bílkoviny s warfarinem v klinicky účinných koncentracích však neprokázaly žádné interakce. Podobné studie ukazují, že ani ibuprofen a diklofenak nevytěsňují A771726 z vazby, zatímco volná frakce A771726 se zvýší 2-3 násobně v přítomnosti tolbutamidu. A771726 vytěsňuje ibuprofen, diklofenak a tolbutamid, ale volná frakce těchto látek je zvýšena pouze o 10 - 50 %. Nic nesvědčí pro to, že jsou tyto účinky klinicky významné. V souladu s vysokou vazebností má A771726 nízký zdánlivý distribuční objem (přibližně 11 litrů). Preferenční absorpce erytrocyty není zjištěna.

Biotransformace
Leflunomid je metabolizován na jeden hlavní (A771726) a mnoho vedlejších metabolitů, včetně TFMA (4-trifluorometylanilin). Metabolická biotransformace leflunomidu na A771726 a následný metabolismus A771726 nejsou řízeny jediným enzymem a bylo prokázáno, že k nim dochází v mikrozomální a cytosolové buněčné frakci. Interakční studie s cimetidinem (nespecifický inhibitor cytochromu P450) a rifampicinem (nespecifický induktor cytochromu P450) ukazují, že CYP enzymy se účastní *in vivo* metabolismu leflunomidu pouze v malém rozsahu.

Eliminace
Eliminace A771726 je pomalá s clearancí okolo 31 ml/hod. Eliminační poločas u pacientů je přibližně 2 týdny. Po podání radioaktivně značené dávky leflunomidu byla radioaktivita ve stejné míře detekována ve stolici (pravděpodobně biliární vylučování) a moči. A771726 byl detekovatelný v moči a ve stolici ještě 36 dní po jednorázovém podání. Základními metabolity v moči byly glukuronové deriváty leflunomidu (zvláště ve vzorcích odebraných v průběhu 0 - 24 hod) a A771726 deriváty kyseliny oxanilové. Základní látkou ve stolici byl A771726.
U člověka bylo prokázáno, že perorální podávání práškového aktivního uhlí v suspenzi nebo cholestyraminu vede k rychlému a signifikantnímu zvýšení rychlosti eliminace A771726 a postupnému poklesu plazmatických koncentrací (viz bod 4.9). Předpokládá se, že je to způsobeno gastrointestinální dialýzou a / nebo přerušením enterohepatální recyklace.

Porucha funkce ledvin
Leflunomid byl podán perorálně v jednorázové dávce 100 mg třem hemodialyzovaným pacientům a třem pacientům na kontinuální peritoneální dialýze (CAPD). Farmakokinetické parametry A771726 u CAPD pacientů vypadaly podobně jako u zdravých dobrovolníků. Rychlejší eliminace A771726, pozorovaná u hemodialyzovaných pacientů, nebyla způsobena extrakcí léčivého přípravku do dialyzačního roztoku.

Porucha funkce jater
O léčbě pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné informace. Aktivní metabolit A771726 se vysoce váže na bílkoviny a je vylučován cestou jaterního metabolismu a biliární sekrecí. Tyto procesy mohou být při dysfunkci jater ovlivněny.

Pediatrická populace
Farmakokinetika A771726 následující po perorálním podání leflunomidu byla zkoumána na 73 dětských pacientech ve věku od 3 do 17 let s polyartikulárním průběhem juvenilní revmatoidní artritidy (JRA). Výsledky farmakokinetických analýz populace těchto studií ukázaly, že dětští pacienti s tělesnou hmotností ≤ 40 kg mají sníženou systémovou expozici (měřeno podle C_{ss}) A771726 vzhledem k dospělým pacientům s revmatoidní artritidou (viz bod 4.2).

Starší pacienti
Omezené farmakokinetické údaje u starších osob (> 65 let) se v podstatě shodují s farmakokinetikou mladších dospělých jedinců.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita leflunomidu byla hodnocena ve studiích u myší a potkanů po perorálním a intraperitoneálním podání. Opakované perorální dávky leflunomidu podávané po dobu až 3 měsíců myším, až 6 měsíců potkanům a psům a až 1 měsíce opicím prokázaly, že hlavními cílovými orgány toxicity jsou kostní dřeň, krev, gastrointestinální trakt, kůže, slezina, thymus a lymfatické uzliny. Hlavními účinky byly anémie, leukopenie, snížení počtu trombocytů a panmyelopatie, které odrážejí základní mechanismus účinku látky (inhibice syntézy DNA). U potkanů a psů byla nalezena Heinzova a/nebo Howell-Jollyho tělíska. Další účinky postihující srdce, játra, rohovku a dýchací ústrojí jsou infekce způsobné v důsledku imunosuprese. Dávky vyvolávající toxicitu u zvířat jsou ekvivalentní terapeutickým dávkám u člověka.

Leflunomid neprokázal žádné mutagenní účinky. Vedlejší metabolit TFMA (4-trifluorometylanilin) sice způsoboval *in vitro* klastogenicitu a bodovou mutaci, ale o jeho potenciálu vyvolávat tento účinek

in vivo nejsou dostatečné informace.

V jedné studii kancerogenity na potkanech neprokázal leflunomid žádný kancerogenní potenciál. Ve studii kancerogenity na myších byla vyšší incidence maligního lymfomu u samců ze skupiny dostávající nejvyšší dávky. Předpokládá se, že to bylo výsledkem imunosupresivní aktivity leflunomidu. U samic myší byla zaznamenána v závislosti na dávce vyšší incidence bronchioloalveolárního adenomu a karcinomu plic. Aplikace těchto nálezů u myší je v rámci klinického použití leflunomidu nejistá.

Ve zvířecích modelech neměl leflunomid antigenní účinek.
Leflunomid byl embryotoxický a teratogenní u potkanů a králíků v dávkách odpovídajících terapeutickému rozmezí u člověka a vyvolal nežádoucí účinky v samčích reprodukčních orgánech (studie toxicity po opakovaném podávání). Fertilita nebyla snížena.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety
monohydrát laktosy
částečně substituovaná hyprolosa
kyselina vinná
natrium-lauryl-sulfát
magnesium-stearát

Potah tablety
lecithin (sojový)
poly(vinyl) alkohol
mastek
oxid titaničitý (E 171)
xantanová klovatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Lahvičku uchovávejte dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Leflunomide medac 10 mg potahované tablety
40 ml HDPE lahvička se širokým hrdlem, šroubovací uzávěr s integrovanou vysoušecí vložkou (bílý křemičitý gel) obsahující buď 30, 60 nebo 100 potahovaných tablet v jednom balení.

Leflunomide medac 15 mg potahované tablety
40 ml HDPE lahvička se širokým hrdlem, šroubovací uzávěr s integrovanou vysoušecí vložkou (bílý křemičitý gel) obsahující buď 30, 60, 90 nebo 100 potahovaných tablet v jednom balení.

Leflunomide medac 20 mg potahované tablety
40 ml HDPE lahvička se širokým hrdlem, šroubovací uzávěr s integrovanou vysoušecí vložkou (bílý

křemičitý gel) obsahující buď 15, 30, 60 nebo 100 potahovaných tablet v jednom balení.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Leflunomide medac 10 mg potahované tablety
EU/1/10/637/001 (30 tablet)
EU/1/10/637/002 (60 tablet)
EU/1/10/637/004 (100 tablet)

Leflunomide medac 15 mg potahované tablety
EU/1/10/637/010 (30 tablet)
EU/1/10/637/011 (60 tablet)
EU/1/10/637/012 (90 tablet)
EU/1/10/637/013 (100 tablet)

Leflunomide medac 20 mg potahované tablety
EU/1/10/637/005 (15 tablet)
EU/1/10/637/006 (30 tablet)
EU/1/10/637/007 (60 tablet)
EU/1/10/637/009 (100 tablet)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. červenec 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 23 březen 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.