

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Leflunomid medac 10 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg leflunomida.

Leflunomid medac 15 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg leflunomida.

Leflunomid medac 20 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg leflunomida.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Leflunomid medac 10 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 76 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,06 mg sojinega lecitina.

Leflunomid medac 15 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 114 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,09 mg sojinega lecitina.

Leflunomid medac 20 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 152 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,12 mg sojinega lecitina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Leflunomid medac 10 mg filmsko obložene tablete
Bela do skoraj bela, okrogla filmsko obložena tableta s premerom približno 6 mm.

Leflunomid medac 15 mg filmsko obložene tablete
Bela do skoraj bela, okrogla filmsko obložena tableta s premerom približno 7 mm, na eni strani tablete je odtisnjena številka "15".

Leflunomid medac 20 mg filmsko obložene tablete
Bela do skoraj bela, okrogla filmsko obložena tableta s premerom 8 mm in zarezo za prelom na eni strani tablete. Tableto lahko razpolovimo na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Leflunomid je indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z:

- aktivnim revmatoidnim artritismom kot imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo (DMARD – *disease-modifying antirheumatic drug*),
- aktivnim psoriatičnim artritismom.

Nedavno ali sočasno zdravljenje s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) lahko poveča tveganje za resne neželene učinke; zato je treba pri uvedbi leflunomida skrbno pretehtati korist in tveganje tega zdravljenja.

Tveganje za resne neželene učinke lahko poleg tega poveča tudi prehod z leflunomida na drugo imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo brez postopka izpiranja (glejte poglavje 4.4), in to celo dalj časa po prehodu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje lahko prične in nadzira le specialist, ki ima izkušnje pri zdravljenju revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa.

Alanin-aminotransferazo (ALT) oz. serumsko glutamat-piruvat-transferazo SGPT in celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko in številom trombocitov, je treba preveriti sočasno in z enako pogostnostjo:

- pred uvedbo leflunomida
- (vsaka dva tedna) v prvih 6 mesecih zdravljenja in
- potem vsakih 8 tednov (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

- Pri revmatoidnem artritisu: zdravljenje z leflunomidom se ponavadi začne z začetnim odmerkom 100 mg enkrat na dan 3 dni. Izpustitev začetnega odmerka lahko zmanjša tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 5.1). Priporočeni vzdrževalni odmerek je 10 do 20 mg leflunomida enkrat na dan, odvisno od resnosti (aktivnosti) obolenja.
- Pri psoriatičnem artritisu: zdravljenje z leflunomidom se začne z začetnim odmerkom 100 mg enkrat na dan 3 dni. Priporočeni vzdrževalni odmerek je 20 mg leflunomida enkrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Terapevtski učinek se ponavadi pojavi po 4 do 6 tednih in se lahko dodatno povečuje še do 4 do 6 mesecev.

Pri bolnikih z blago ledvično insuficienco odmerka ni treba prilagajati.

Prav tako odmerka ni treba prilagajati pri bolnikih, starejših od 65 let.

Pediatrična populacija

Zdravila Leflunomid medac ni priporočljivo uporabljati za bolnike do 18. leta starosti, ker učinkovitost in varnost pri juvenilnem revmatoidnem artritisu (JRA) nista ugotovljeni (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Tablete Leflunomid medac je treba pogoltniti cele, z zadostno količino tekočine. Zaužitje leflunomida s hrano ne vpliva na obseg njegove absorpcije.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost (posebno s predhodnim Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo, multiformnim eritemom) na učinkovino, osnovni aktivni presnovek teriflunomid, zemeljske oreščke ali sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

- Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter.
- Bolniki s hudo imunsko pomanjkljivostjo, npr. AIDS.
- Bolniki z občutno okvarjenim delovanjem kostnega mozga ali izrazito anemijo, levkopenijo, nevtropenijo ali trombocitopenijo, katerih vzrok ni revmatoidni artritis ali psoriatični artritis.
- Bolniki z resnimi okužbami (glejte poglavje 4.4).
- Bolniki z zmerno do hudo ledvično insuficienco, ker v tej skupini ni dovolj kliničnih izkušenj.
- Bolniki s hudo hipoproteinemijo, npr. pri nefrotskem sindromu.
- Nosečnice in ženske v rodni dobi, ki med zdravljenjem z leflunomidom ne uporabljajo zanesljive kontracepcije; to velja tudi še po zdravljenju, vse dokler je plazemska koncentracija aktivnega presnovka nad 0,02 mg/l (glejte poglavje 4.6). Pred začetkom zdravljenja z leflunomidom je treba izključiti nosečnost.
- Doječe ženske (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasna uporaba hepatotoksičnih ali hematotoksičnih imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (npr. metotreksata) ni priporočljiva.

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, ima dolg razpolovni čas, ponavadi od 1 do 4 tedne. Resni neželeni učinki (npr. hepatotoksični in hematotoksični učinki ali alergijske reakcije, glejte spodaj) se lahko pojavijo tudi po prekinitvi zdravljenja z leflunomidom. Če se pojavijo takšni toksični učinki oz. če je zaradi kateregakoli drugega razloga potrebno A771726 nemudoma očistiti iz telesa, je potrebno slediti postopku izpiranja. Postopek se lahko ponavlja, v kolikor je to klinično potrebno.

Za postopke izpiranja in druge priporočene ukrepe v primeru načrtovane ali nenačrtovane nosečnosti glejte poglavje 4.6.

Jetrne reakcije

Med zdravljenjem z leflunomidom so opisani redki primeri hude okvare jeter, tudi s smrtnim izidom. Večina primerov se je pojavila v prvih 6 mesecih zdravljenja. Pogosto so ti bolniki sočasno dobivali druga hepatotoksična zdravila. Strogo upoštevanje priporočil za nadziranje je ključnega pomena.

ALT (SGPT) je treba preveriti pred uvedbo leflunomida in z enako pogostnostjo kot celotno krvno sliko (vsaka dva tedna) v prvih 6 mesecih zdravljenja, potem pa vsakih 8 tednov.

V primeru zvišanja ALT (SGPT) med 2- in 3-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka na 10 mg in vsak teden opravljati kontrole. Če zvišanje ALT (SGPT) na več kot 2-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti traja ali če presega 3-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti, je uporabo leflunomida treba prekiniti in začeti postopke izpiranja. Nadziranje jetrnih encimov je priporočljivo nadaljevati tudi po prekinitvi zdravljenja z leflunomidom, vse dokler se njihove vrednosti ne normalizirajo.

Zaradi možnosti aditivnih hepatotoksičnih učinkov naj bolniki med zdravljenjem z leflunomidom ne pijejo alkohola.

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, je v veliki meri vezan na beljakovine in se odstranjuje z jetrno presnovo in biliarno sekrecijo, zato je mogoče pri bolnikih s hipoproteinemijo pričakovati zvišano koncentracijo A771726 v plazmi. Zdravilo Leflunomid medac je kontraindicirano pri bolnikih s hudo hipoproteinemijo ali okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3).

Hematološke reakcije

Pred začetkom zdravljenja z leflunomidom je treba hkrati z ALT določiti celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko in številom trombocitov; prvih 6 mesecev zdravljenja jo je treba ponavljati vsaka 2 tedna, potem pa vsakih 8 tednov.

Tveganje za pojav hematoloških motenj je večje pri bolnikih z obstoječo anemijo, levkopenijo in/ali trombocitopenijo, pri bolnikih z okvarjenim delovanjem kostnega mozga in tistih s tveganjem za supresijo kostnega mozga. Če se pojavijo ti učinki, pride za znižanje koncentracije A771726 v plazmi v poštev postopek izpiranja (glejte spodaj).

V primeru hudih hematoloških reakcij, vključno s pancitopenijo, je treba prekiniti uporabo zdravila Leflunomid medac in morebitnih drugih mielosupresivnih zdravil ter začeti postopek izpiranja leflunomida.

Kombinacije z drugimi zdravili

Uporaba leflunomida z antimalariki, ki se uporabljajo pri revmatičnih boleznih (npr. s klorokinom ali hidrosiklorokinom), intramuskularnim ali peroralnim zlatom, D-penicilaminom, azatioprinom in drugimi imunosupresivnimi zdravili, vključno z zaviralci tumorje nekrotizirajočim faktorjem alfa, doslej v randomiziranih preskušanjih ni bila zadosti raziskana (z izjemo metotreksata, glejte poglavje 4.5). Nevarnosti, povezane s kombiniranim, zlasti dolgoročnim zdravljenjem, niso znane. Ker lahko takšno zdravljenje povzroči aditivne ali celo sinergistične (npr. hepato- ali hemato-) toksične učinke, kombiniranje z drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) ni priporočljivo.

Teriflunomida in leflunomida ni priporočljivo uporabljati hkrati, ker je leflunomid osnovna spojina teriflunomida.

Prehod na druga zdravila

Ker leflunomid ostane dolgo v telesu, lahko prehod na drugo imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo (npr. metotreksat) brez postopka izpiranja (glejte spodaj) celo dolgo časa po prehodu povzroči dodatna tveganja (tj. kinetične interakcije, organotoksične učinke).

Podobno lahko nedavno zdravljenje s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) zveča tveganje za pojav neželenih učinkov; zato je treba uvedbo zdravljenja z leflunomidom skrbno pretehtati upošteva je koristi in tveganja; v začetnem obdobju po zamenjavi je priporočljivo natančneje nadziranje.

Kožne reakcije

V primeru ulcerativnega stomatitisa je treba zdravljenje z leflunomidom prekiniti.

Zelo redko so pri bolnikih, zdravljenih z leflunomidom, opisani Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza in neželene reakcije z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Čim se na koži in/ali sluznici pojavijo reakcije, ki zbuja sum na takšne hude reakcije, je treba prekiniti uporabo zdravila Leflunomid medac in drugih zdravil, ki bi jih lahko povzročila, in takoj začeti postopek izpiranja. V teh primerih je nujno popolno izpiranje. Ponovna uporaba leflunomida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Po jemanju leflunomida so poročali o posturalni psoriazi in njenem poslabšanju. Glede na bolnikovo bolezen in njeno anamnezo je treba premisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom.

Med zdravljenjem z leflunomidom se lahko bolnikom pojavijo kožne razjede. V primeru suma na kožno razjedo, povezano z leflunomidom, ali če kožna razjeda vztraja kljub ustreznemu zdravljenju, je treba razmisliti o prenehanju uporabe leflunomida in izvedbi popolnega postopka izpiranja. Odločitev o ponovnem zdravljenju z leflunomidom po kožnih razjedah mora temeljiti na klinični presoji o ustreznem celjenju rane.

Okužbe

Znano je, da lahko zdravila z imunosupresivnim delovanjem, kakršno je leflunomid, zvečajo dovzetnost bolnikov za okužbe, vključno z oportunističnimi. Okužbe so lahko hujše narave, zato utegne biti potrebno zgodnje in odločno zdravljenje. Če se pojavijo hude, neobvladane okužbe, utegneta biti potrebna prekinitve zdravljenja z leflunomidom in postopek izpiranja, kot je opisano spodaj.

Poročali so o redkih primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) bolnikih, ki so prejeli leflunomid poleg ostalih zdravil z imunosupresivnim delovanjem.

Pred začetkom zdravljenja je treba vse bolnike oceniti glede aktivne in neaktivne ("latentne") tuberkuloze v skladu z lokalnimi priporočili. To lahko obsega zdravstveno anamnezo, ugotavljanje možnih predhodnih stikov s tuberkulozo in/ali ustrezne presejalne postopke, npr. rentgensko slikanje pljuč, tuberkulinski test in/ali preskus sproščanja interferona gama, če pride v poštev. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne rezultate tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabeledih bolnikih. Bolnike, ki imajo v anamnezi tuberkulozo, je treba skrbno kontrolirati, ker obstaja možnost za reaktiviranje okužbe.

Reakcije dihal

Med zdravljenjem z leflunomidom je bila opisana intersticijska bolezen pljuč, pa tudi o redkih primerih pljučne hipertenzije (glejte poglavje 4.8). Tveganje za njen pojav je povečano pri bolnikih z anamnezo intersticijske bolezni pljuč. Intersticijska bolezen pljuč je potencialno usodna bolezen, ki se med zdravljenjem lahko pojavi akutno. Pljučni simptomi, npr. kašelj in dispneja, so lahko razlog za prekinitve terapije in nadaljnjo preiskavo, če je to potrebno.

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Leflunomid medac, so poročali o primerih periferne nevropatije. Večini bolnikov se je po prenehanju jemanja zdravila Leflunomid medac stanje izboljšalo. V končnem izidu je bila opazna velika variabilnost, t.j. pri nekaterih bolnikih je nevropatija izginila, drugi pa so imeli stalne simptome. Starost nad 60 let, sočasna uporaba nevrotoksičnih zdravil in sladkorna bolezen lahko povečajo tveganje za periferno nevropatijo. Če bolnik med jemanjem zdravila Leflunomid medac razvije periferno nevropatijo, je potrebno razmisliti o ukinitvi terapije z zdravilom Leflunomid medac in o izvajanju postopka za eliminacijo zdravila (glejte poglavje 4.4).

Kolitis

Pri bolnikih, zdravljenih z leflunomidom, so poročali o kolitisu, vključno z mikroskopskim kolitisom. Pri bolnikih, zdravljenih z leflunomidom, pri katerih se pojavi nepojasnjena kronična driska, je treba izvesti ustrezne diagnostične postopke.

Krvni tlak

Krvni tlak je treba preveriti pred začetkom zdravljenja z leflunomidom in redno med zdravljenjem.

Zaploditev otroka (priporočila za moške)

Moški bolniki se morajo zavedati možnih toksičnih učinkov za plod, ki jih lahko posreduje moški. Zato je tudi med njihovim zdravljenjem z leflunomidom potrebna zanesljiva kontracepcija.

Specifičnih podatkov o toksičnih učinkih za plod, ki jih lahko posreduje moški, ni. Študije na živalih za oceno tega specifičnega tveganja ni bilo. Da bi čim bolj zmanjšali morebitno tveganje, morajo moški, ki želijo zapolniti otroka, nehati uporabljati leflunomid in 11 dni jemati po 8 g holestiramina 3-krat na dan ali 11 dni jemati po 50 g aktivnega oglja v prahu 4-krat na dan.

V obeh primerih se nato prvič izmeri plazemska koncentracija A771726. Potem je treba koncentracijo A771726 v plazmi znova izmeriti po intervalu vsaj 14 dni. Če je ta koncentracija v obeh primerih manjša od 0,02 mg/l in po vsaj 3-mesečnem čakalnem obdobju, je tveganje toksičnosti za plod zelo majhno.

Postopek izpiranja

Trikrat na dan se daje po 8 g holestiramina. Druga možnost je uporaba 50 g aktivnega oglja v prahu, 4-krat na dan. Popolno izpiranje ponavadi traja 11 dni. Trajanje izpiranja se lahko prilagodi glede na klinične ali laboratorijske parametre.

Vpliv na določanje ravni ioniziranega kalcija

Pri merjenju ravni ioniziranega kalcija se med zdravljenjem z leflunomidom in/ali teriflunomidom (aktivnim presnovkom leflunomida) lahko pokažejo lažno znižane vrednosti, odvisno od vrste uporabljenega analizatorja za ionizirani kalcij (npr. plinski analizator krvi). Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z leflunomidom ali teriflunomidom, podvomiti o verodostojnosti opaženih znižanih ravni ioniziranega kalcija. V primeru dvomljivih meritev je priporočljivo določiti koncentracijo kalcija v serumu, korigirano glede na skupni albumin.

Pomožne snovi

Laktoza

Zdravilo Leflunomid medac vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Sojin lecitin

Zdravilo Leflunomid medac vsebuje sojin lecitin. Če je bolnik preobčutljiv za arašide ali sojo, zdravila Leflunomid medac ne sme uporabljati.

Natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Če se leflunomid uporabi sočasno s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi zdravili ali če zdravljenju z leflunomidom sledi zdravljenje s takšnimi zdravili brez obdobja izpiranja, se lahko neželeni učinki stopnjujejo (glejte tudi smernice glede kombiniranja z drugimi zdravili, poglavje 4.4). V začetnem obdobju po zamenjavi je zato priporočljivo natančnejše spremljanje jetrnih encimov in hematoloških parametrov.

Metotreksat

V majhni (n = 30) študiji sočasne uporabe leflunomida (10 do 20 mg na dan) in metotreksata (10 do 25 mg na teden) se je pri 5 od 30 bolnikov pojavilo 2- do 3-kratno zvišanje jetrnih encimov. V vseh primerih je zvišanje izginilo, pri 2 bolnikih ob nadaljevanju uporabe obeh zdravil in pri 3 po opustitvi leflunomida. Pri drugih 5 bolnikih se je pojavilo več kot 3-kratno zvišanje. Tudi pri teh je izginilo, pri 2 ob nadaljevanju uporabe obeh zdravil in pri 3 po opustitvi leflunomida.

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni bilo ugotovljenih farmakokinetičnih interakcij med leflunomidom (10 do 20 mg na dan) in metotreksatom (10 do 25 mg na teden).

Cepjenja

O učinkovitosti in varnosti cepljenj med zdravljenjem z leflunomidom ni kliničnih podatkov. Vendar cepljenje z živim oslabljenim cepivom ni priporočljivo. Pri odločanju za uporabo živega oslabljenega cepiva po koncu zdravljenja z zdravilom Leflunomid medac je treba upoštevati dolg razpolovni čas leflunomida.

Varfarin in drugi kumarinski antikoagulant

Med sočasno uporabo leflunomida in varfarina so opisani primeri podaljšanja protrombinskega časa. V klinični farmakološki študiji (glejte spodaj) so ugotovili farmakodinamično medsebojno delovanje

varfarina in A771726. Zato so med sočasno uporabo varfarina ali drugih kumarinskih antikoagulantov priporočljivi skrbno spremljanje in kontrole internacionalnega normaliziranega razmerja (INR).

NSAIDs/kortikosteroidi

Če bolnik že prejema nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs - nonsteroidal anti-inflammatory drugs), kortikosteroide ali oboje, jih lahko po začetku jemanja leflunomida uporablja še naprej.

Vpliv drugih zdravil na leflunomid

Holestiramin ali aktivno oglje

Bolniki, ki dobivajo leflunomid, naj ne jemljejo holestiramina ali aktivnega oglja v prahu, ker hitro in pomembno znižata plazemsko koncentracijo A771726 (aktivnega presnovka leflunomida; glejte tudi poglavje 5). Domnevni mehanizem tega učinka je prekinitev enterohepatične recirkulacije in/ali gastrointestinalna dializa A771726.

Zaviralci in induktorji CYP450

Študije zaviranja *in vitro* z mikrosomi humanih jeter kažejo, da so v presnovo leflunomida vključeni citokromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 in 3A4. Študija interakcij z leflunomidom in cimetidinom (nespecifičnim šibkim zaviralcem citokroma P450) *in vivo* ni pokazala pomembnega vpliva na izpostavljenost A771726. Po sočasni aplikaciji enega samega odmerka leflunomida osebam, ki so prejemale ponavljajoče se odmerke rifampicina (nespecifičnega induktorja citokroma P450), so se najvišje koncentracije A771726 zvišale za približno 40 %, AUC pa se ni pomembno spremenila. Mehanizem tega učinka ni jasen.

Vpliv leflunomida na druga zdravila

Peroralni kontraceptivi

V študiji, v kateri so zdravim prostovoljkam dajali leflunomid sočasno s trifaznimi kontracepcijskimi tabletami, ki so vsebovale 30 µg etinilestradiola, se kontracepcijsko delovanje tablet ni zmanjšalo, farmakokinetika A771726 pa je bila v predvidenem območju. Opazili so farmakokinetično interakcijo peroralnih kontraceptivov in A771726 (glejte spodaj).

Z A771726 (glavnim aktivnim presnovkom leflunomida) so opravili naslednje študije farmakokinetičnega in farmakodinamičnega medsebojnega delovanja. Ker med uporabo leflunomida v priporočenih odmerkih ni mogoče izključiti podobnih medsebojnih delovanj, je treba med zdravljenjem z leflunomidom upoštevati naslednje rezultate študij in priporočila:

Vpliv na repaglinid (substrat CYP2C8)

Po večkratnih odmerkih A771726 so ugotovili povečanje povprečne C_{max} repaglinida za 1,7-krat in njegove povprečne AUC za 2,4-krat; to kaže, da A771726 *in vivo* zavira CYP2C8. Med uporabo zdravil, ki se presnavljajo s CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel, pioglitazon ali rosiglitazon), je izpostavljenost lahko večja, zato je bolnike, ki prejemajo takšna zdravila, priporočljivo kontrolirati.

Vpliv na kofein (substrat CYP1A2)

Ponavljajoči se odmerki A771726 so zmanjšali povprečno C_{max} kofeina (ki je substrat CYP1A2) za 18 % in njegovo povprečno AUC za 55 %; to kaže, da A771726 *in vivo* morda šibko inducira CYP1A2. Zato je treba med zdravljenjem previdno uporabljati zdravila, ki se presnavljajo s CYP1A2 (npr. duloksetin, alosetron, teofilin in tizanidin), ker lahko zmanjša učinkovitost teh zdravil.

Vpliv na substrate prenašalca organskih anionov 3 (OAT3)

Po večkratnih odmerkih A771726 so ugotovili povečanje povprečne C_{max} cefaklorja za 1,43-krat in njegove povprečne AUC za 1,54-krat; to kaže, da A771726 *in vivo* zavira OAT3. Zato je med sočasno uporabo substratov OAT3, kakršni so cefaklor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat ali zidovudin, priporočljiva previdnost.

Vpliv na substrate proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP- Breast Cancer Resistance Protein) in/ali transportne polipeptide organskih anionov B1 in B3 (OATP1B1/B3)

Po večkratnih odmerkih A771726 se je povprečna C_{\max} rosuvastatina povečala za 2,65-krat in njegova povprečna AUC za 2,51-krat. Vendar to povečanje izpostavljenosti rovastatinu v plazmi ni opazno vplivalo na aktivnost HMG-CoA-reduktaze. Če sta uporabljena skupaj, odmerek rosuvastatina ne sme preseči 10 mg enkrat na dan. Previdnost je potrebna tudi v primeru sočasne uporabe drugih substratov BCRP (npr. metotreksata, topotekana, sulfasalazina, daunorubicina, doksorubicina) in družine OATP, zlasti zaviralcev HMG-CoA-reduktaze (npr. simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotreksata, nateglinida, repaglinida, rifampicina). Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov prekomerne izpostavljenosti zdravilom in v poštev pride zmanjšanje odmerka teh zdravil.

Vpliv na peroralne kontraceptive (0,03 mg etinilestradiola in 0,15 mg levonorgestrela)

Po ponavljajočih se odmerkih A771726 se je povprečna C_{\max} etinilestradiola povečala za 1,58-krat in njegova povprečna AUC_{0-24} za 1,54-krat; povprečna C_{\max} levonorgestrela se je povečala za 1,33-krat in povprečna AUC_{0-24} za 1,41-krat). Sicer ni pričakovati, da bi to medsebojno delovanje poslabšalo učinkovitost peroralnih kontraceptivov, razmisliti pa je treba o vrsti peroralne kontracepcije.

Vpliv na varfarin (substrat CYP2C9)

Ponavljajoči se odmerki A771726 niso vplivali na farmakokinetiko S-varfarina; to kaže, da A771726 ni ne zaviralec ne induktor CYP2C9. Toda med sočasno uporabo A771726 in varfarina se je največja vrednost internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) v primerjavi z uporabo samega varfarina zmanjšala za 25 %. Zato so med sočasno uporabo varfarina priporočljivi skrbno spremljanje in kontrole INR.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, domnevno povzroča resne okvare ploda, če ga jemljejo nosečnice.

Zdravilo Leflunomid medac je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do dve leti po prenehanju zdravljenja (glejte tudi "čakalno obdobje" spodaj), ali do 11 dni po prenehanju zdravljenja (glejte skrajšani "postopek izpiranja" spodaj).

Če se pojavi zamuda menstruacije ali obstaja kakšen drug razlog za sum, da je bolnica zanosila, mora o tem takoj obvestiti zdravnika in se z njim dogovoriti za nosečnostni test; če je nosečnostni test pozitiven, se morata zdravnik in bolnica pogovoriti o tveganjih v nosečnosti. Hitro zmanjšanje krvne koncentracije aktivnega presnovka s postopkom za eliminacijo zdravila (opisanim spodaj) takoj ob zamudi menstruacije morda lahko zmanjša tveganje leflunomida za plod.

V mali prospektivni študiji, ki je vključevala ženske ($n = 64$), ki so nenačrtovano zanosile in prejemale leflunomid v obdobju, ki ni bil daljši od treh tednov po zanositvi in je vključeval tudi obdobje postopka eliminacije zdravila iz telesa, niso opazili statistično pomembnih razlik ($p = 0,13$) v skupnem številu večjih strukturnih defektov (5,4 %), v primerjavi z obema primerjanima skupinama (4,2 % v skupini, ki je identična glede na bolezen [$n = 108$] in 4,2 % v skupini zdravih nosečnic [$n = 78$]).

Pri ženskah, ki prejemajo leflunomid in želijo zanositi, je treba z enim od naslednjih postopkov zagotoviti, da plod ne bo izpostavljen toksični koncentraciji A771726 (ciljna koncentracija je pod 0,02 mg/l):

Čakalno obdobje

Pričakovati je mogoče, da bo plazemska koncentracija A771726 dolgo časa nad 0,02 mg/l. Znižanje koncentracije pod 0,02 mg/l je mogoče pričakovati približno 2 leti po prenehanju zdravljenja z leflunomidom.

Po 2-letnem čakalnem obdobju se prvič izmeri plazemsko koncentracijo A771726. Potem je treba plazemsko koncentracijo A771726 znova izmeriti po intervalu vsaj 14 dni. Če je plazemska koncentracija v obeh primerih manjša od 0,02 mg/l, ni pričakovati tveganja za teratogenost.

Za dodatne informacije o testiranju vzorca se obrnite na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali njegovega lokalnega predstavnika (glejte poglavje 7).

Postopek izpiranja

Po prenehanju zdravljenja z leflunomidom:

- Se v obdobju 11 dni uporabi po 8 g holestiramina 3-krat na dan.
- Druga možnost je, da se v obdobju 11 dni uporabi po 50 g aktivnega oglja v prahu 4-krat na dan.

Vendar je tudi po kateremkoli od obeh postopkov izpiranja treba koncentracijo preveriti z 2 ločenima testoma v presledku vsaj 14 dni, z zanositvijo pa počakati še en mesec in pol po prvem znižanju plazemske koncentracije pod 0,02 mg/l.

Ženskam v rodni dobi je treba povedati, da morajo po koncu zdravljenja upoštevati 2-letno čakalno obdobje, preden smejo zanositi. Če približno 2-letno čakalno obdobje, med katerim je treba zagotoviti zanesljivo kontracepcijo, za žensko ni primerno, je priporočljiva profilaktična izvedba izpiranja.

Tako holestiramin kot aktivno oglje v prahu lahko vplivata na absorpcijo estrogenov in progestagenov, tako da peroralni kontraceptivi med postopkom izpiranja s holestiraminom ali aktivnim ogljem v prahu ne zagotavljajo zanesljive kontracepcijske zaščite. Priporočljivo je uporabiti druge načine kontracepcije.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da leflunomid ali njegovi presnovki prehajajo v mleko. Doječe ženske zato ne smejo jemati leflunomida.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost samcev in samic, o neželenih učinkih na moških reproduktivnih organih pa so poročali v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

V primeru neželenih učinkov, npr. omotice, je lahko prizadeta bolnikova sposobnost koncentracije in ustreznega reagiranja. V takšnih primerih naj bolnik ne vozi in ne upravlja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih poročajo in so povezani z leflunomidom, so: blago zvišanje krvnega tlaka, levkopenija, parestezija, glavobol, omotica, driska, navzea, bruhanje, boleznine ustne sluznice (npr. aftozni stomatitis, razjede v ustih), bolečine v trebuhu, zvečano izpadanje las, ekcem, izpuščaji (vključno makulopapularni izpuščaji), pruritus, suha koža, tendosinovitis, zvišan CPK, anoreksija, izguba telesne mase (ponavadi nepomembno), astenija, blage alergijske reakcije in zvišanje jetrnih parametrov (transaminaze (zlasti ALT), manj pogosto gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina).

Razvrstitev po pričakovani pogostnosti

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

Redki: hude okužbe, vključno s sepsa, ki je lahko usodna.

Tako kot druga zdravila z imunosupresivnim delovanjem lahko tudi leflunomid zveča dovzetnost za okužbe, vključno z oportunističnimi (glejte tudi poglavje 4.4). Zaradi tega se lahko zveča celotna pogostnost okužb (zlasti rinitisa, bronhitisa in pljučnice).

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Uporaba nekaterih imunosupresivnih zdravil poveča nevarnost malignomov, zlasti limfoproliferativnih bolezni.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: levkopenija (levkociti $> 2 \times 10^9/l$)

Občasni: anemija, blaga trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$)

Redki: pancitopenija (verjetno zaradi antiproliferacijskega mehanizma), levkopenija (levkociti $< 2 \times 10^9/l$), eozinofilija

Zelo redki: agranulocitoza

Nedavno, sočasno ali navezujoče se zdravljenje s potencialno mielotoksičnimi zdravili poveča nevarnost za hematološke učinke.

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: blage alergijske reakcije

Zelo redki: hude anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vaskulitis, vključno s kožnim nekrotizirajočim vaskulitisom

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: zvišan CPK

Občasni: hipokaliemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija

Redki: zvišan LDH

Neznani: hipourikemija

Psihiatrične motnje

Občasni: tesnoba

Bolezni živčevja

Pogosti: parestezije, glavobol, omotica, periferna nevtropatija

Srčne bolezni

Pogosti: blago zvišanje krvnega tlaka

Redki: izrazito zvišanje krvnega tlaka

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redki: intersticijska bolezen pljuč (vključno z intersticijsko pljučnico), ki je lahko usodna.

Neznani: pljučna hipertenzija

Bolezni prebavil

Pogosti: kolitis, vključno z mikroskopskim kolitisom, kot je na primer limfocitni kolitis ali kolagenski kolitis, driska, navzea, bruhanje, bolezni ustne sluznice (npr. aftozni stomatitis, razjede v ustih), bolečine v trebuhu

Občasni: motnje okusa

Zelo redki: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti:	zvišanje jetrnih parametrov (transaminaze [zlasti ALT], manj pogosto gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina)
Redki:	hepatitis, zlatenica/holestaza
Zelo redki:	huda okvara jeter, npr. odpoved jeter in akutna jetrna nekroza, ki sta lahko usodni

Bolezni kože in podkožja

Pogosti:	zvečano izpadanje las, ekcem, izpuščaji (vključno makulopapularni izpuščaji), pruritus, suha koža
Občasni:	urtikarija
Zelo redki:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
Neznana:	kožni eritematozni lupus, postulozna psoriza ali njeno poslabšanje, neželena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), kožna razjeda

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti:	tenosinovitis
Občasni:	pretrganje tetive

Bolezni sečil

neznana:	ledvična odpoved
----------	------------------

Motnje reprodukcije in dojk

Neznani:	mejno (reverzibilno) znižanje koncentracije semenčic, celotnega števila semenčic in hitre progresivne gibljivosti
----------	---

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti:	anoreksija, izguba telesne mase (ponavadi nepomembno), astenija
----------	---

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na (glejte spodnje podatke).

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Obstajajo poročila o kroničnem prevelikem odmerjanju pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Leflunomid medac v dnevni odmerkih, do petkrat večjih od priporočenega dnevnega odmerka, in poročila o akutnem prevelikem odmerjanju pri odraslih in otrocih. V večini poročil o primerih prevelikega odmerjanja niso poročali o neželenih učinkih. Neželeni učinki, skladni z varnostnim profilom leflunomida, so bili: bolečine v trebuhu, navzea, driska, zvišani jetrni encimi, anemija, levkopenija, srbenje in izpuščaj.

Ukrepanje

V primeru prevelikega odmerjanja ali toksičnih učinkov je treba za pospešitev izločanja uporabiti holestiramin ali oglje. Holestiramin, uporabljen peroralno v odmerku 8 g trikrat na dan 24 ur je pri treh

zdravih prostovoljcih znižal plazemsko koncentracijo A771726 za približno 40 % v 24 urah in za 49 % do 65 % v 48 urah.

Dokazano je, da uporaba aktivnega oglja (prašek, pripravljen v suspenziji) peroralno ali po nazogastrični sondi (50 g na 6 ur v 24 urah) zniža plazemsko koncentracijo aktivnega presnovka A771726 za 37 % v 24 urah in za 48 % v 48 urah. Te postopke izpiranja je mogoče ponavljati, če je klinično potrebno.

Študije s hemodializo in kontinuirano ambulantno peritonealno dializo (CAPD) kažejo, da A771726, primarnega presnovka leflunomida, ni mogoče odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti. Oznaka ATC: L04AA13.

Farmakologija pri ljudeh

Leflunomid je imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo z antiproliferacijskimi lastnostmi.

Farmakologija pri živalih

Leflunomid je učinkovit v živalskih modelih artritisa, drugih avtoimunskih boleznih in presaditev, predvsem če je uporabljen med senzibilizacijsko fazo. Učinkuje imunomodulacijsko/imunosupresivno, deluje antiproliferacijsko in protivnetno. Zaščitni učinek leflunomida je v živalskih modelih avtoimunskih boleznih najboljši, če je zdravilo uporabljeno v zgodnjem obdobju napredovanja bolezni. *In vivo* se leflunomid hitro in skoraj popolnoma presnovi v A771726, ki je aktiven *in vitro* in je domnevno odgovoren za terapevtski učinek.

Mehanizem delovanja

A771726, aktivni presnovek leflunomida, zavira človeški encim dihidroorotat-dehidrogenazo (DHODH) in deluje antiproliferacijsko.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

Učinkovitost leflunomida so pri zdravljenju revmatoidnega artritisa dokazali v 4 kontroliranih preskušanjih (1 v II. fazi in 3 v III. fazi). V preskušanju II. faze, raziskave YU203, so 402 preiskovanca z aktivnim revmatoidnim artritiskom randomizirano razvrstili na placebo (n = 102), leflunomid 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) ali 25 mg/dan (n = 104). Zdravljenje je trajalo 6 mesecev. Vsi bolniki, ki so dobivali leflunomid, so v preskušanjih III. faze dobivali začetni odmerek 100 mg 3 dni. V študiji MN301 so 358 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritiskom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 133), sulfasalazin 2 g/dan (n = 133) ali placebo (n = 92). Zdravljenje je trajalo 6 mesecev. Študija MN303 je bila fakultativno 6-mesečno slepo nadaljevanje MN301 brez skupine s placebom in je omogočila 12-mesečno primerjavo leflunomida in sulfasalazina. V študiji MN302 so 999 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritiskom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 501) ali metotreksat 7,5 mg/teden z zvečanjem na 15 mg/teden (n = 498). Dodajanje folata je bilo fakultativno in uporabljeno le pri 10 % bolnikov. Zdravljenje je trajalo 12 mesecev. V študiji US301 so 482 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritiskom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 182), metotreksat 7,5 mg/teden z zvečanjem na 15 mg/teden (n = 182) ali placebo (n = 118). Vsi so dobivali 1 mg folata dvakrat na dan. Zdravljenje je trajalo 12 mesecev.

Leflunomid v dnevnem odmerku vsaj 10 mg (10 do 25 mg v študiji YU203, 20 mg v študijah MN301 in US301) je znake in simptome revmatoidnega artritisa v vseh 3 s placebom kontroliranih preskušanjih zmanjšal statistično značilno bolj kot placebo. Deleži odziva po ACR (*American College*

of *Rheumatology*) so bili v študiji YU203 27,7 % na placebo, 31,9 % na leflunomid 5 mg, 50,5 % na leflunomid 10 mg in 54,5 % na leflunomid 25 mg/dan. V preskušanjih III. faze je bil delež odziva po ACR na leflunomid 20 mg/dan v primerjavi s placebom 54,6 % proti 28,6 % (študija MN301) in 49,4 % proti 26,3 % (študija US301). Po 12 mesecih aktivnega zdravljenja so bili deleži odzivov po ACR pri bolnikih na leflunomidu 52,3 % (študiji MN301/303), 50,5 % (študija MN302) in 49,4 % (študija US301) v primerjavi s 53,8 % (študiji MN301/303) pri bolnikih na sulfasalazinu ter 64,8 % (študija MN302) oz. 43,9 % (študija US301) pri bolnikih na metotreksatu. V študiji MN302 je bil leflunomid statistično značilno manj učinkovit kot metotreksat. V študiji US301 pa se parametri primarne učinkovitosti med leflunomidom in metotreksatom niso značilno razlikovali. Med leflunomidom in sulfasalazinom niso ugotovili razlike (študija MN301). Učinek zdravljenja z leflunomidom je bil očiten po 1 mesecu, ustalil se je v obdobju od 3 do 6 mesecev in je trajal ves čas zdravljenja.

V randomizirani, dvojno slepi študiji na dveh paralelnih enakovrednih skupinah so primerjali relativno učinkovitost dveh različnih dnevni vzdrževalni odmerki leflunomida, 10 mg in 20 mg. Na podlagi rezultatov lahko zaključimo, da je učinkovitost večja pri vzdrževalnem odmerku 20 mg, po drugi strani pa varnostni izid govori v prid vzdrževalnemu odmerku 10 mg.

Pediatrična populacija

Leflunomid so raziskali v enem multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem preskušanju z aktivno kontrolo pri 94 bolnikih (47 na krak), ki so imeli juvenilni revmatoidni artritis s poliartikularnim potekom. Bolniki so bili stari od 3 do 17 let, imeli so aktiven JRA s poliartikularnim potekom, ne glede na način pojava, in še niso dobivali metotreksata ali leflunomida. V tem preskušanju sta polnilni in vzdrževalni odmerek leflunomida temeljila na treh kategorijah telesne mase: < 20 kg, od 20 do 40 kg in > 40 kg. Po 16 tednih zdravljenja je bila razlika v deležu odziva statistično značilna v prid metotreksata po opredelitvi izboljšanja (DOI - Definition of Improvement) za JRA $\geq 30\%$ ($p = 0,02$). Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje, se je ta odziv ohranjal 48 tednov (glejte poglavje 4.2).

Vzorec neželenih učinkov leflunomida in metotreksata je podoben, vendar je bila izpostavljenost lažjih bolnikov zaradi uporabljenega odmerka relativno nizka (glejte poglavje 5.2). Ti podatki ne dopuščajo priporočil o učinkovitem in varnem odmerku.

Psoriatični artritis

Učinkovitost leflunomida je dokazala kontrolirana, randomizirana dvojno slepa študija 3L01 pri 188 bolnikih s psoriatičnim artritidom. Bolniki so dobivali 20 mg zdravila na dan, zdravljenje pa je trajalo 6 mesecev.

Leflunomid v odmerku 20 mg/dan je simptome artritisa pri bolnikih s psoriatičnim artritidom zmanjšal značilno bolj kot placebo: bolnikov, ki so se odzvali po merilih PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria; merila odziva na zdravljenje psoriatičnega artritisa), je bilo do 6. meseca med prejemniki leflunomida 59 % in med prejemniki placeba 29,7 % ($p < 0,0001$). Učinek leflunomida na izboljšanje funkcije in zmanjšanje kožnih sprememb je bil zmeren.

Študije izvedene po prihodu zdravila na trg

Randomizirana študija je ocenila delež odzivnosti pri bolnikih ($n = 121$), ki še niso bili zdravljeni z imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili, so imeli zgoden RA in so med uvodnim tridnevni dvojno slepim obdobjem prejeli bodisi 20 mg bodisi 100 mg leflunomida v dveh vzporednih skupinah. Uvodnemu obdobju je sledilo odprto trimesečno vzdrževalno obdobje, med katerim sta obe skupini prejeli 20 mg leflunomida dnevno. V raziskovani populaciji z uporabo sheme z začetnim odmerkom v celoti niso ugotovili dodatne koristi. Podatki o varnosti, zbrani v obeh terapevtskih skupinah, so bili v skladu z znanimi varnostnimi značilnostmi leflunomida. Vendar pa je bila incidenca gastrointestinalnih neželenih učinkov in zvišanih jetrnih encimov nekoliko večja pri bolnikih, ki so prejeli začetni odmerek 100 mg leflunomida.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Leflunomid se že med presnovo prvega prehoda v črevesni steni in jetrih hitro pretvori (z odprtjem obroča) v aktivni presnovek A771726. V študiji z radioaktivno označenim ¹⁴C-leflunomidom pri 3 zdravih prostovoljcih v plazmi, urinu ali blatu niso našli nespremenjenega leflunomida. V drugih študijah so koncentracije nespremenjenega leflunomida v plazmi zaznali le redko, v plazemskih koncentracijah reda velikosti ng/ml. Edini radioaktivno označeni presnovek, ki so ga zaznali v plazmi, je bil A771726. Ta je odgovoren za praktično vso aktivnost zdravila Leflunomid medac *in vivo*.

Absorpcija

Podatki o ekskreciji iz študije ¹⁴C so pokazali, da se absorbira vsaj 82 do 95 % odmerka. Čas do najvišje plazemske koncentracije A771726 je zelo različen; najvišja koncentracija v plazmi se lahko pojavi med 1 in 24 urami po enkratnem odmerku. Leflunomid se lahko jemlje s hrano, ker je obseg absorpcije na poln in prazen želodec primerljiv. Zaradi zelo dolgega razpolovnega časa A771726 (približno 2 tedna) so v kliničnih študijah 3 dni uporabljali udarni odmerek 100 mg, da so pospešili hitro doseganje koncentracij A771726 v stanju dinamičnega ravnotežja. Ocenjujejo, da bi zdravilo brez udarnega odmerka doseglo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnotežja v plazmi šele po skoraj dvomesečnem jemanju. V študijah z več odmerki pri bolnikih z revmatoidnim artritismom so bili farmakokinetični parametri A771726 v območju odmerkov od 5 do 25 mg linearni. V teh študijah je bil klinični učinek tesno povezan s plazemsko koncentracijo A771726 in z dnevnim odmerkom leflunomida. Pri odmerku 20 mg/dan je bila povprečna plazemska koncentracija A771726 v stanju dinamičnega ravnotežja približno 35 µg/ml. V stanju dinamičnega ravnotežja se plazemske koncentracije v primerjavi z enim samim odmerkom akumulirajo okrog 33- do 35-krat.

Porazdelitev

A771726 je v človeški plazmi izrazito vezan na beljakovine (albumin). Nevezana frakcija A771726 je približno 0,62 %. Vežava A771726 je v območju terapevtskih koncentracij linearna. V plazmi bolnikov z revmatoidnim artritismom ali kronično ledvično insuficienco je vežava A771726 rahlo zmanjšana in bolj variabilna. Izrazita vežava A771726 na beljakovine lahko povzroči izpodrinjenje drugih v veliki meri vezanih zdravil. Vendar študije interakcij plazemske beljakovinske vežave z varfarinom *in vitro* v klinično relevantnih koncentracijah niso pokazale nobenih interakcij. Podobne študije so pokazale, da ibuprofen in diklofenak ne izpodrineta A771726, v prisotnosti tolbutamida pa se nevezana frakcija A771726 zveča za 2- do 3-krat. A771726 je izpodrinil ibuprofen, diklofenak in tolbutamid, vendar se je nevezana frakcija teh zdravil zvečala samo za 10 do 50 %. Ni znakov, da bi bili ti učinki klinično pomembni. Skladno z izrazito vežavo na beljakovine ima A771726 majhen navidezni volumen porazdelitve (približno 11 litrov). Prioritetnega privzema v eritrocite ni.

Biotransformacija

Leflunomid se presnovi v en glavni (A771726) in več stranskih presnovkov, med katerimi je tudi TFMA (4-trifluorometilanilin). Presnovne biotransformacije leflunomida v A771726 in nadaljnje presnove A771726 ne uravnava en sam encim in dokazano je, da se pojavi v mikrosomski in citosolski celični frakciji. Študije interakcij s cimetidinom (nespecifičnim zaviralcem citokroma P450) in rifampicinom (nespecifičnim induktorjem citokroma P450) kažejo, da so encimi CYP *in vivo* v presnovo leflunomida vpleteni le v majhni meri.

Izločanje

Izločanje A771726 je počasno, z navideznim očistkom približno 31 ml/uro. Razpolovni čas izločanja pri bolnikih je približno 2 tedna. Po aplikaciji radioaktivno označenega odmerka leflunomida se je ta v enaki meri izločal v blatu (verjetno z biliarnim izločanjem) in urinu. A771726 je bil v urinu in blatu prisoten še 36 dni po enkratnem odmerku. Glavni presnovki v urinu so bili glukuronidni derivati leflunomida (predvsem v vzorcih od 0 do 24 ur) in derivat oksanilne kisline A771726. Glavna sestavina blata je A771726.

Uporaba peroralne suspenzije aktivnega oglja v prahu ali holestiramina pri ljudeh vodi do hitrega in pomembnega povečanja hitrosti izločanja A771726 in zmanjša njegovo koncentracijo v plazmi (glejte poglavje 4.9). To je domnevno posledica mehanizma gastrointestinalne dialize, prekinitve enterohepatične recirkulacije ali obojega.

Okvara ledvic

Leflunomid so aplicirali v enkratnem peroralnem 100 mg odmerku 3 hemodializnim bolnikom in 3 bolnikom na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD). Farmakokinetika A771726 je bila pri osebah na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi podobna kot pri zdravih postovoljcih. Hitrejša eliminacija A771726 je bila opažena pri osebah na hemodializi, kar pa ni bila posledica izločanja zdravila v dializat.

Okvara jeter

O zdravljenju bolnikov z okvaro jeter ni podatkov. Aktivni presnovek A771726 je izrazito vezan na beljakovine in se odstranjuje z jetrno presnovo in biliarno sekrecijo. Jetrna disfunkcija lahko vpliva na ta dogajanja.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko A771726 po peroralni uporabi leflunomida so raziskali pri 73 pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 17 let, ki so imeli juvenilni revmatoidni artritis (JRA) s poliartikularnim potekom. Rezultati populacijske farmakokinetične analize teh preskušanj so pokazali, da je pri pediatričnih bolnikih s telesno maso 40 kg sistemska izpostavljenost A771726 (merjena s C_{ss}) manjša kot pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Farmakokinetični podatki pri starejših (> 65 let) so omejeni, vendar skladni s farmakokinetiko pri mlajših odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Peroralno in intraperitonealno aplicirani leflunomid so proučili v študijah akutne toksičnosti pri miših in podganah. Ponavljajoče se peroralne aplikacije leflunomida mišim do 3 mesecev, podganam in psom do 6 mesecev in opicam do 1 meseca so pokazale, da so glavni tarčni organi toksičnosti kostni mozeg, kri, prebavila, koža, vranica, timus in bezgavke. Glavni učinki so bili anemija, levkopenija, zmanjšanje števila trombocitov in panmielopatija; učinki odražajo temeljni način delovanja spojine (zaviranje sinteze DNA). Pri podganah in psih so našli Heinzova telesca, Howell-Jollyjeva telesca ali oboja. Druge učinke, ugotovljene na srcu, jetrih, roženici in dihalih, je mogoče razložiti kot okužbe zaradi imunosupresije. Toksičnost pri živalih je bila ugotovljena v odmerkih, ekvivalentnih terapevtskim odmerkom pri ljudeh.

Leflunomid ni bil mutagen. Toda eden od stranskih presnovkov, TFMA (4-trifluorometilanilin) je *in vitro* povzročil klastogenost in točkaste mutacije; za oceno možnosti za pojav tega učinka *in vivo* pa ni na voljo dovolj informacij.

V študiji kancerogenosti pri podganah leflunomid ni pokazal kancerogenega potenciala. V študiji kancerogenosti pri miših se je v skupini, ki je dobivala največji odmerek, pri samcih zvečala pogostnost malignih limfomov; to je domnevno posledica imunosupresivnega delovanja leflunomida. Pri mišjih samicah je bilo ugotovljeno od odmerka odvisno zvečanje pogostnosti bronhioloalveolarnih adenomov in karcinomov pljuč. Pomen teh izsledkov pri miših za klinično uporabo leflunomida ni gotov.

Leflunomid v živalskih modelih ni deloval antigeno.

Leflunomid je bil pri podganah in kuncih embriotoksičen in teratogen v odmerkih, ki so bili v terapevtskem območju za ljudi, in je imel v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov neželene učinke na moške reproduktivne organe. Plodnost se ni zmanjšala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
hidroksipropil celuloza (nizko substituirana)
vinska kislina
natrijev lavrilsulfat
magnezijev stearat

Filmska obloga

lecitin (sojina zrna)
polivinil alkohol
smukec
titanov dioksid (E 171)
ksantan gumi

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Leflunomid medac 10 mg filmsko obložene tablete

40-ml plastenka s širokim vratom in navojno zaporko z integriranim vsebnikom za sušilno sredstvo (beli silikagel), ki vsebuje bodisi 30, 60 ali 100 filmsko obloženih tablet na vsebnik.

Leflunomid medac 15 mg filmsko obložene tablete

40-ml plastenka s širokim vratom in navojno zaporko z integriranim vsebnikom za sušilno sredstvo (beli silikagel), ki vsebuje bodisi 30, 60, 90 ali 100 filmsko obloženih tablet na vsebnik.

Leflunomid medac 20 mg filmsko obložene tablete

40-ml plastenka s širokim vratom in navojno zaporko za integriranim vsebnikom za sušilno sredstvo (beli silikagel), ki vsebuje bodisi 15, 30, 60 ali 100 filmsko obloženih tablet na vsebnik.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel

Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Leflunomid medac 10 mg filmsko obložene tablete

EU/1/10/637/001 (30 filmsko obloženih tablet)

EU/1/10/637/002 (60 filmsko obloženih tablet)

EU/1/10/637/004 (100 filmsko obloženih tablet)

Leflunomid medac 15 mg filmsko obložene tablete

EU/1/10/637/010 (30 filmsko obloženih tablet)

EU/1/10/637/011 (60 filmsko obloženih tablet)

EU/1/10/637/012 (90 filmsko obloženih tablet)

EU/1/10/637/013 (100 filmsko obloženih tablet)

Leflunomid medac 20 mg filmsko obložene tablete

EU/1/10/637/005 (15 filmsko obloženih tablet)

EU/1/10/637/006 (30 filmsko obloženih tablet)

EU/1/10/637/007 (60 filmsko obloženih tablet)

EU/1/10/637/009 (100 filmsko obloženih tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. julij 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 23. marec 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

04/2023

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.