

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide medac 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg leflunomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 78 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej) i 0,06 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Tabletki powlekana barwy białej lub prawie białej, okrągła, o średnicy około 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leflunomid wskazany jest w leczeniu u dorosłych pacjentów z:

- czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów jako produkt leczniczy należący do grupy leków przeciwrheumatycznych, modyfikujących przebieg choroby (ang. DMARD – *Disease-Modifying Antirheumatic Drug*).
- aktywną postacią artropatii łuszczycowej.

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

Dawkowanie

- W reumatoidalnym zapaleniu stawów: leczenie leflunomidem rozpoczyna się zwykle od dawki początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby. Pominięcie

dawki początkowej może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 5.1).

Zalecana dawka podtrzymująca w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosi 10 do 20 mg jeden raz na dobę, w zależności od ciężkości (aktywności) choroby.

- W artropatii łuszczykowej: leczenie leflunomidem rozpoczyna się od podania dawki początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg jeden raz na dobę (patrz punkt 5.1).

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

Nieznaczna niewydolność nerek nie powoduje konieczności dostosowania dawki.

Dostosowanie dawki nie jest również konieczne u pacjentów powyżej 65. roku życia.

Populacja dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Leflunomide medac nie jest zalecany do leczenia pacjentów poniżej 18 lat, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (ang. JRA - *Juvenile Rheumatoid Arthritis*) nie były badane (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego Leflunomide medac należy połykać w całości, popijając tabletkę odpowiednią ilością płynu. Przyjmowanie produktu leczniczego Leflunomide medac w trakcie posiłku nie wpływa na jego wchłanianie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość (szczególnie pacjenci, u których wystąpiły w przeszłości: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy) na substancję czynną, na główny czynny metabolit teryflunomid, orzeszki ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby,
- Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności np. AIDS,
- Pacjenci ze znacznym zaburzeniem czynności szpiku lub znaczną anemią, leukopenią, neutropenią czy trombocytopenią wywołanymi przez inne czynniki niż reumatoidalne zapalenie stawów lub artropatię łuszczykową,
- Pacjenci z ciężkimi zakażeniami (patrz punkt 4.4),
- Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek, ponieważ brak wystarczających danych klinicznych o stosowaniu produktu leczniczego w tej grupie pacjentów,
- Pacjenci z ciężką hipoproteinemią, np. w zespole nerczycowym,
- Kobiety ciężarne lub w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji w czasie leczenia leflunomidem i po zakończeniu leczenia tak długo, aż stężenie czynnego metabolitu w surowicy zmniejszy się do wartości nie większej niż 0,02 mg/l (patrz punkt 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem należy wykluczyć ciążę,
- Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się równoczesnego podawania innych produktów leczniczych z grupy DMARD

wykazujących hepatotoksyczne lub hematotoksyczne działanie (np. metotreksat).

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

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

Reakcje dotyczące wątroby

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

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

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

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

Ponieważ czynny metabolit leflunomidu A771726 w dużym stopniu wiąże się z białkami, jest metabolizowany przez wątrobę i wydzielany z żółcią można oczekiwać, że jego stężenie w osoczu u pacjentów z hipoproteinemią będzie zwiększone. Ciężka hipoproteinemia lub zaburzenie czynności wątroby stanowi przeciwwskazanie do stosowania produktu leczniczego Leflunomide medac (patrz punkt 4.3).

Reakcje dotyczące układu krwiotwórczego

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

Ryzyko wystąpienia zaburzeń hematologicznych jest większe u pacjentów, u których przed leczeniem występowała niedokrwistość, leukopenia i (lub) trombocytopenia, a także u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku jak również u zagrożonych ryzykiem zahamowania czynności szpiku. Jeżeli takie zaburzenia wystąpią należy rozważyć możliwość przeprowadzenia procesu wymywania w celu zmniejszenia stężenia A771726 w osoczu.

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, konieczne jest przerwanie podawania produktu leczniczego Leflunomide medac i innych stosowanych równocześnie leków o działaniu hamującym czynność szpiku oraz rozpoczęcie procedury wymywania.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Nie przeprowadzono randomizowanych badań dotyczących stosowania leflunomidu z lekami

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

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

Zamiana na inny produkt leczniczy

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

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

Reakcje skórne

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

Znane są doniesienia o bardzo rzadko występujących przypadkach zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka oraz reakcja polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (ang. DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) u pacjentów leczonych leflunomidem. Wystąpienie zmian skórnych lub zmian na błonach śluzowych, które budzą obawę przekształcenia w wyżej opisane ciężkie reakcje, konieczne jest przerwanie podawania produktu Leflunomide medac oraz innych produktów leczniczych mogących mieć związek z reakcją. Natychmiast należy wdrożyć procedurę wymywania leflunomidu. W takich przypadkach istotna jest całkowita eliminacja produktu leczniczego z organizmu i przeciwwskazane jest ponowne podawanie leflunomidu (patrz punkt 4.3).

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

Zakażenia

Wiadomo, że produkty lecznicze o właściwościach immunosupresyjnych – jak leflunomid, mogą zwiększać podatność pacjentów na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne. Infekcje te mogą mieć ciężki przebieg i powodować konieczność wczesnego i intensywnego leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkiego, nie poddającego się leczeniu zakażenia konieczne może być przerwanie stosowania leflunomidu i wdrożenie procedury wymywania jak opisano poniżej.

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

Przed rozpoczęciem leczenia, wszystkich pacjentów należy poddać ocenie, czy nie występuje u nich aktywna lub nieaktywna („utajona”) gruźlica, zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Ocena ta może obejmować wywiad medyczny, możliwy uprzedni kontakt z gruźlicą i (lub) odpowiednie badanie

przesiewowe takie jak prześwietlenie płuc, próbę tuberkulinową i (lub) test uwalniania interferonu-gamma, jeśli stosowne. Przepisującym produkt leczniczy przypomina się o ryzyku fałszywie ujemnych wyników skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub z obniżoną odpornością. Pacjenci z gruźlicą w wywiadzie powinni być uważnie monitorowani, ze względu na możliwość ponownego uaktywnienia się infekcji.

Reakcje dotyczące układu oddechowego

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas leczenia leflunomidem śródmiąższowych chorób płuc, a także rzadko przypadki nadciśnienia płucnego (patrz punkt 4.8). Ryzyko ich wystąpienia może być większe u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc w wywiadzie. Śródmiąższowe choroby płuc, które w trakcie terapii mogą rozwinąć się w postaci ostrej, są chorobami stanowiącymi potencjalne zagrożenie życia. Pojawienie się objawów ze strony układu oddechowego, takich jak kaszel i duszność, może stanowić powód odstawienia produktu leczniczego i wdrożenia odpowiedniego postępowania diagnostycznego.

Neuropatia obwodowa

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

Ciśnienie krwi

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem u pacjenta należy kontrolować ciśnienie krwi, badania takie należy również wykonywać w trakcie leczenia.

Zapalenie okrężnicy

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

Prokreacja (zalecenia dla mężczyzn)

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

Brak dokładnych danych o możliwości przenoszenia przez męski układ rozrodczy działania toksycznego na płód.

Nie prowadzono odnośnych badań z udziałem zwierząt. By zmniejszyć ryzyko do minimum, mężczyzna planujący ojcostwo powinien przerwać przyjmowanie leflunomidu i przez co najmniej 11 dni przyjmować 8 g cholestyraminy 3 razy na dobę lub 50 g sproszkowanego węgla aktywowanego 4 razy na dobę.

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

Procedura wymywania

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

Laktoza

Leflunomide medac zawiera laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy - galaktozy, nie należy stosować tego produktu leczniczego.

Lecytyna sojowa

Produkt Leflunomide medac zawiera lecytynę sojową. Jeśli u pacjenta występuje nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję, nie wolno stosować produktu Leflunomide medac.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

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

Metotreksat

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

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

Szczepienia

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

Warfaryna i inne przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny

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

Leki z grupy NLPZ/Kortykosteroidy

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

Wpływ innych produktów leczniczych na leflunomid:

Cholestyramina lub węgiel aktywowany

Zaleca się by chorym leczonym leflunomidem nie podawać cholestyraminy lub węgla aktywowanego, ponieważ prowadzi to do szybkiego zmniejszenia w osoczu stężenia A771726 (czynny metabolit

leflunomidu, patrz także punkt 5). Wydaje się, że mechanizm ten polega na przerwaniu krążenia jelitowo-wątrobowego metabolitu i (lub) usuwaniu A771726 z przewodu pokarmowego.

Inhibitory i induktory CYP450

Badania *in vitro* nad inhibicją w ludzkich mikrosomach wątrobowych sugerują, iż w metabolizmie leflunomidu uczestniczą izoenzymy cytochromu P450 (CYP) 1A2, 2C19 oraz 3A4. Badanie interakcji *in vivo* z użyciem leflunomidu i cymetydyny (niespecyficzny słaby inhibitor cytochromu P-450 [CYP]) wykazało brak istotnego wpływu na ekspozycję na A771726. Podanie pojedynczej dawki leflunomidu osobom otrzymującym wielokrotne dawki ryfampicyny (niespecyficzny aktywator cytochromu P-450) spowodowało zwiększenie stężenia A771726 o blisko 40 %, przy czym AUC nie uległo znaczącej zmianie. Mechanizm tego działania jest niejasny.

Wpływ leflunomidu na inne produkty lecznicze:

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniach z udziałem zdrowych ochotniczek, którym podawano jednocześnie leflunomid i doustną trójfazową pigułkę antykoncepcyjną zawierającą 30 µg etynloestradolu nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności pigułki antykoncepcyjnej ani zmiany parametrów farmakokinetycznych A771726. Zaobserwowano interakcję farmakokinetyczną A771726 z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz poniżej).

Przeprowadzono badania interakcji farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych A771726 (głównego aktywnego metabolitu leflunomidu). Ze względu na to, że dla leflunomidu w zalecanych dawkach nie można wykluczyć podobnych interakcji lek-lek, u pacjentów leczonych leflunomidem należy rozważyć poniższe wyniki badań oraz zalecenia:

Wpływ na repaglinid (substrat CYP2C8)

Po wielokrotnym podaniu dawki A771726 wystąpiło zwiększenie średniego C_{max} oraz AUC repaglinidu (odpowiednio 1,7- oraz 2,4-krotne), co sugeruje że A771726 jest inhibitorem CYP2C8 *in vivo*. Dlatego zaleca się monitorowanie pacjentów stosujących jednocześnie leki metabolizowane przez CYP2C8, jak repaglinid, paklitaksel, pioglitazon lub rozyglitazon, gdyż może u nich dochodzić do zwiększonej ekspozycji na te leki.

Wpływ na kofeinę (substrat CYP1A2)

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

Wpływ na substraty transportera anionów organicznych 3 (ang. OAT3 - organic anion transporter 3)

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

Wpływ na substraty BCRP (ang. Breast Cancer Resistance Protein - białko oporności raka piersi) i (lub) substraty polipeptydów B1 i B3 transportujących aniony organiczne (OATP1B1/B3 - ang. organic anion transporting polypeptide B1/B3)

Po wielokrotnym podaniu dawki A771726 wystąpiło zwiększenie średniego C_{max} oraz AUC rozuwastatyny (odpowiednio 2,65- oraz 2,51-krotne). Nie było jednak widocznego wpływu tej zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę w osoczu, na aktywność reduktazy HMG-CoA. Jeśli leki są stosowane jednocześnie, dawka rozuwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg raz na dobę. Należy również ostrożnie rozpoczynać jednoczesne podawanie innych substratów BCRP (np. metotreksatu, topotekanu, sulfasalazyny, daunorubicyny, doksorubicyny) oraz substratów polipeptydów z rodziny OATP, zwłaszcza inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny,

atorwastatyny, prawastatyny, metotreksatu, nateglinidu, repaglinidu, ryfampicyny). Pacjentów należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy nadmiernej ekspozycji na produkty lecznicze oraz należy rozważyć zmniejszenie dawki tych produktów leczniczych.

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

Po powtarzanych dawkach A771726 dochodziło do zwiększenia średniego C_{max} oraz AUC_{0-24} etynylestradiolu (odpowiednio 1,58- oraz 1,54-krotnego), oraz C_{max} i AUC_{0-24} lewonorgestrelu (odpowiednio 1,33- oraz 1,41-krotnego). Nie przewiduje się jednak, aby ta interakcja wpływała negatywnie na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych; należy zwrócić uwagę na rodzaj leczenia doustnym środkiem antykoncepcyjnym.

Wpływ na warfarynę (substrat CYP2C9)

Wielokrotnie podawane dawki A771726 nie miały wpływu na farmakokinetykę S-warfaryny, co wskazuje że A771726 nie jest inhibitorem lub induktorem CYP2C9. Podczas jednoczesnego podawania A771726 z warfaryną, obserwowano jednak 25 % spadek szczytowego piku międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), w odniesieniu do warfaryny podawanej osobno. Podczas jednoczesnego podawania warfaryny, zaleca się zatem ścisłą kontrolę INR oraz monitorowanie pacjenta.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Przypuszcza się, że czynny metabolit leflunomidu A771726 może wywoływać ciężkie wady wrodzone. Leflunomide medac jest przeciwwskazana do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3).

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

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

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

Kobietom, które leczone są leflunomidem, a chcą zająć w ciążę zaleca się jedną z poniższych metod postępowania, zapewniających nie narażenie płodu na toksyczne działanie A771726 (osiągnięcie stężenia metabolitu w osoczu mniejszego niż 0,02 mg/l).

Okres oczekiwania

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

Po dwuletnim okresie oczekiwania mierzy się po raz pierwszy stężenie A771726 w osoczu. Następnego takiego pomiaru dokonuje się po co najmniej 14 dniach. Jeżeli wyniki stężenia obu pomiarów są mniejsze niż 0,02 mg/l nie ma zagrożenia teratogennym działaniem produktu leczniczego.

By uzyskać więcej informacji dotyczących wykonywania pomiaru należy skontaktować się z wytwórcą produktu lub jego miejscowym przedstawicielem (patrz punkt 7).

Procedura mycia

Po zaprzestaniu leczenia leflunomidem:

- Cholestyramina 8 g podawana 3 razy na dobę przez 11 dni.
- Alternatywnie 50 g węgla aktywowanego w proszku podawanego 4 razy na dobę przez 11 dni.

Oprócz postępowania przyspieszającego eliminację produktu leczniczego z organizmu zaleca się przeprowadzenie 2 pomiarów stężenia czynnego metabolitu w osoczu w odstępie 14 dni, a także okres karencji wynoszący półtora miesiąca od momentu, w którym pierwszy raz stężenie metabolitu w osoczu wynosiło nie więcej niż 0,02 mg/l i wtedy można planować zajście w ciążę.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o 2 letnim okresie, który musi upłynąć od zakończenia leczenia leflunomidem do planowanego zajścia w ciążę. Jeżeli 2 letni okres oczekiwania, podczas którego musi być stosowana skuteczna antykoncepcja jest zbyt długi, zaleca się przeprowadzenie postępowania przyspieszającego osiągnięcie bezpiecznego stężenia produktu leczniczego w osoczu.

Zarówno cholestyramina jak i sproszkowany węgiel aktywowany mogą wpływać na wchłanianie estrogenów oraz progestagenów, stąd stosowanie hormonalnej antykoncepcji w tym czasie może być zawodne. Zaleca się stosowanie w tym okresie alternatywnych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że leflunomid i jego metabolity przenikają do mleka matki. Kobiety karmiące nie mogą w związku z tym stosować leflunomidu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej występujące działania niepożądane po zastosowaniu leflunomidu to: łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi, leukopenia, parastezja, ból głowy, zawroty głowy, biegunka, nudności, wymioty, zaburzenia błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej), ból brzucha, wypadanie włosów, wyprysk, wysypka (włączając wysypkę grudkowo-plamkową), świąd, suchość skóry, zapalenie pochewki ścięgna, wzrost kinazy kreatynowej (CK), anoreksja, spadek masy ciała (zazwyczaj nieznaczny), osłabienie, łagodne reakcje alergiczne i wzrost parametrów wątrobowych (aminotransferaz - głównie AlAT, rzadziej gamma-GT, fosfatazy zasadowej, bilirubiny).

Klasyfikacja spodziewanej częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: ciężkie zakażenia w tym posocznica, które mogą prowadzić do zgonu

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

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

Ryzyko wystąpienia nowotworu łagodnego, szczególnie zaburzenia limfoproliferatywnego, zwiększa się w wyniku stosowania czynników immunosupresyjnych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: leukopenia (leukocyty > 2 G/l)

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

Rzadko: niedokrwistość aplastyczna (prawdopodobnie spowodowana mechanizmem antyproliferacyjnym), leukopenia (leukocyty < 2 G/l), eozynofilia

Bardzo rzadko: agranulocytoza

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: łagodne reakcje alergiczne

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK)

Niezbyt często: hipokaliemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia

Rzadko: zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH)

Częstość nieznana: hipourykemia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: niepokój

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenia serca

Często: łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi

Rzadko: poważny wzrost ciśnienia tętniczego krwi

Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: śródmiąższowe choroby płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc), które mogą prowadzić do zgonu

Częstość nieznana: nadciśnienie płucne

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, nudności, wymioty, jadłowstręt, choroby błony śluzówki jamy ustnej (np. aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej), bóle brzucha, zapalenie okrężnicy, w tym mikroskopowe zapalenie okrężnicy, takie jak limfocytowe i kolagenowe zapalenie okrężnicy

Niezbyt często: zaburzenia smaku

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy, zwłaszcza AlAT, rzadziej gamma-glutamylotransferazy, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny)
- Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczk/cholestaza
- Bardzo rzadko: ciężkie uszkodzenie wątroby takie jak niewydolność wątroby i ostra martwica wątroby, które mogą prowadzić do zgonu

Zaburzenia skóry i tkanki łącznej

- Często: nasilenie wypadania włosów, wyprysk, wysypka (w tym wysypka grudkowopłamkowa), świąd, suchość skóry
- Niezbyt często: pokrzywka
- Bardzo rzadko: toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
- Częstość nieznana: postać skórna toczenia rumieniowatego, łuszczyca krostkowa lub nasilenie łuszczycy, wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

- Często: zapalenie pochewek ścięgien
- Niezbyt często: zerwanie ścięgna

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- Częstość nieznana: niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

- Częstość nieznana: minimalne (odwracalne) zmniejszenie stężenia plemników, całkowitej ilości i ruchliwości plemników

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Często: anoreksja, zmniejszenie masy ciała (zazwyczaj nieznaczny), osłabienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Istnieją doniesienia o przypadkach przewlekłego przedawkowania u pacjentów przyjmujących produkt Leflunomide medac w dawkach dobowych do pięć razy większych niż zalecana dawka dobowo, oraz doniesienia o ostrym przedawkowaniu u dorosłych i dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie zgłoszono występowania zdarzeń niepożądanych. Następujące zdarzenia niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa leflunomidu: bóle brzucha, nudności, biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, niedokrwistość, leukopenia, świąd i wysypka.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania lub zatrucia zaleca się podawanie cholestyraminy lub węgla aktywowanego w celu przyspieszenia eliminacji leflunomidu. Trzem zdrowym ochotnikom podawano doustnie cholestyraminę w dawce 8 g trzy razy na dobę. Stężenie A771726 zmniejszyło się po 24 godzinach o 40 % a po 48 godzinach od 49 do 65 %.

Podanie doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy węgla aktywowanego (zawiesina zrobiona z proszku; 50 g co 6 godzin przez 24 godziny) zmniejszyło stężenie czynnego metabolitu A771726 o

37 % w ciągu 24 godzin i o 48 % w ciągu 48 godzin.

Proces eliminacji (wmywania) można powtórzyć, jeżeli stan kliniczny pacjenta tego wymaga.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA13

Farmakologia u ludzi

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

Farmakologia u zwierząt

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

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

Mechanizm działania

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność działania produktu Leflunomide medac w reumatoidalnym zapaleniu stawów wykazano w 4 kontrolowanych badaniach klinicznych (1 fazy II i 3 fazy III). Randomizowane badanie fazy II -YU203, obejmujące 402 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów trwało 6 miesięcy. Placebo otrzymywało 102 pacjentów, leflunomid w dawce 5 mg/dobę 95, leflunomid w dawce 10 mg/dobę – 101, a leflunomid w dawce 25 mg/dobę – 104 pacjentów. Czas trwania leczenia wynosił 6 miesięcy.

Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniach III fazy otrzymywali przez 3 doby dawkę początkową leflunomidu wynoszącą – 100 mg/dobę.

Randomizowane badanie MN301 objęło 358 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 133 pacjentów, sulfasalazynę w dawce 2 g/dobę 133 pacjentów, placebo 92 pacjentów. Leczenie trwało 6 miesięcy.

Badanie MN303, prowadzone metodą ślepej próby, było kontynuacją badania MN301. W badaniu tym nie podawano pacjentom placebo. Porównywano działanie leflunomidu z sulfasalazyną stosowanych przez 12 miesięcy.

Randomizowane badanie MN302 z udziałem 999 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 501 pacjentów, metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień, podwyższonej do 15 mg/tydzień otrzymywało 498 pacjentów. Badanie trwało 12 miesięcy. Dodatkowe podawanie soli kwasu foliowego nie było obowiązuje i objęło 10 % uczestników badania.

Randomizowane badanie US301 z udziałem 482 pacjentów z czynną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów prowadzono przez 12 miesięcy. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 182 pacjentów, metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień, zwiększonej do 15 mg/tydzień 182 pacjentów, placebo 118 pacjentów. Wszyscy uczestnicy badania otrzymywali foliany w dawce 1 mg dwa razy na

dobę.

We wszystkich 3 kontrolowanych badaniach klinicznych leflunomid w dawce dobowej co najmniej 10 mg (10 do 25 mg w badaniu YU203, 20 mg w badaniach MN301 i US301) zmniejszał lepiej niż placebo objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów w stopniu istotnym statystycznie. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wg ACR (ang. *American College of Rheumatology*) w badaniu YU203 wynosił 27,7 % po placebo; 31,9 % po 5 mg leflunomidu, 50,5 % po 10 mg produktu leczniczego oraz 54,5 % po 25 mg leflunomidu na dobę. W badaniach III fazy, wskaźnik odpowiedzi wg ACR dla leflunomidu w dawce 20 mg/ dobę w porównaniu z placebo wynosił odpowiednio 54,6 % i 28,6 % (badanie MN301) oraz 49,4 % w porównaniu z 26,3 % (badanie US 301). Po 12 miesiącach podawania leflunomidu wskaźnik odpowiedzi wg ACR wynosił 52,3 % (badanie MN301/303), 50,5 % (badanie MN302) i 49,4 % (badanie US 301) w porównaniu do 53,8 % (badanie MN301/302) u pacjentów leczonych sulfasalazyną, 64,8 % (badanie MN302) i 43,9 % (badanie US301) u pacjentów leczonych metotreksatem. W badaniu MN302 leflunomid był znacząco mniej skuteczny niż metotreksat. W badaniu US301 nie obserwowano znamienych różnic między głównymi parametrami świadczącymi o skuteczności leflunomidu i metotreksatu. Nie obserwowano różnic między leflunomidem i sulfasalazyną (badanie MN301). Działanie leflunomidu było widoczne po 1 miesiącu, stabilizowało się po 3 do 6 miesiącach i trwało przez cały czas leczenia.

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

Dzieci i młodzież

Lefludomid badano w jednym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną u 94 pacjentów (47 w każdym ramieniu) z wielostawowym młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA). Pacjenci byli w wieku od 3 do 17 lat z czynnym JRA z zajęciem wielu stawów niezależnie od rodzaju początku choroby i nie przyjmowali wcześniej metotreksatu ani leflunomidu. W badaniu dawka początkowa i podtrzymująca zostały ustalone w trzech kategoriach wagowych < 20 kg, 20 - 40 kg i > 40 kg. Po 16 tygodniach leczenia obserwowano statystycznie znaczącą skuteczność terapii metotreksatem JRA. Definicja poprawy (ang. DOI - *Definition of Improvement*) $\geq 30\%$ ($p = 0,02$). U pacjentów działanie utrzymywało się przez 48 tygodni (patrz punkt 4.2).

Schemat działań niepożądanych leflunomidu i metotreksatu wydaje się być podobny ale dawki stosowane u pacjentów z mniejszą wagą ciała powodowały relatywnie mniejszą ekspozycję (patrz punkt 5.2). Te dane nie pozwalają na rekomendowanie skutecznej i bezpiecznej dawki.

Artropatia łuszcycowa

W jednym badaniu klinicznym 3LO1 kontrolowanym, randomizowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 188 pacjentów z artropatią łuszcycową, otrzymujących dawkę 20 mg/dobę, została wykazana skuteczność leflunomidu. Leczenie trwało 6 miesięcy.

Leflunomid w dawce 20 mg/dobę wykazywał w porównaniu z placebo znamienne statystycznie zmniejszenie objawów zapalenia stawów u pacjentów z artropatią łuszcycową: wg PsARC (Kryteria odpowiedzi na leczenie artropatii łuszcycowej, ang. Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) reakcja na preparat podawany przez 6 miesięcy w grupie pacjentów otrzymujących leflunomid wynosiła 59 %, a w grupie placebo 29,7 % ($p < 0,0001$). Leflunomid słabo wpływał na poprawę czynności i zmniejszenie uszkodzeń skóry.

Badania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

W randomizowanym badaniu oceniano współczynnik odpowiedzi klinicznej u pacjentów nieleczonych lekami przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) ($n = 121$) z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy otrzymywali 20 mg lub 100 mg leflunomidu w dwóch równoległych grupach podczas wstępnej trzydniowej fazy podwójnie ślepej próby. Po fazie

wstępnej rozpoczęła się trzymiesięczna podtrzymująca faza otwartej próby, podczas której obie grupy pacjentów otrzymywały leflunomid w dawce 20 mg na dobę. Nie zaobserwowano narastającej korzyści całkowitej w badanej populacji po zastosowaniu dawki początkowej. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania otrzymane z obu leczonych grup były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania leflunomidu; niemniej jednak częstotliwość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych była wyższa u pacjentów otrzymujących dawkę początkową 100 mg leflunomidu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Wyniki badań z produktem znakowanym izotopem ^{14}C wskazują, że co najmniej 82 do 95 % dawki produktu leczniczego ulega wchłanianiu. Czas, w którym osiągnęte jest najwyższe stężenie metabolitu A771726 w osoczu jest różny; po podaniu pojedynczej dawki może on wynosić od 1 do 24 godzin. Leflunomid można podawać w czasie posiłków, ponieważ stopień wchłaniania jest podobny po podawaniu produktu leczniczego po jedzeniu i na czczo. Ze względu na bardzo długi okres półtrwania A771726 (około 2 tygodnie) w badaniach klinicznych stosowano dawkę nasycającą 100 mg leflunomidu przez 3 doby, aby szybko osiągnąć stan równowagi metabolitu w osoczu. Ocenia się, że bez stosowania dawki nasycającej (uderzeniowej), stałe stężenie metabolitu w osoczu byłoby osiągnęte po blisko 2 miesiącach. W badaniach klinicznych, w których podawano chorym z reumatoidalnym zapaleniem stawów wielokrotne dawki produktu leczniczego, parametry farmakokinetyczne metabolitu A771726 wykazywały liniowość w zakresie dawek 5 - 25 mg. Badania te wykazały ścisłą zależność między wynikiem klinicznym, a stężeniem metabolitu A771726 w osoczu i podaną dawką dobową leflunomidu. Po podawaniu dawek rzędu 20 mg/dobę, średnie stężenie A771726 w osoczu w stanie równowagi wynosiło około 35 $\mu\text{g/ml}$. W stanie równowagi stężenie metabolitu w osoczu kumulowało się około 33 - 35 razy w stosunku do podania dawki pojedynczej.

Dystrybucja

U ludzi w osoczu, A771726 intensywnie wiąże się z białkami osocza (albuminami). Wolna frakcja metabolitu A771726 wynosi około 0,62 %. Wiązanie A771726 z białkami przebiega liniowo w zakresie terapeutycznych dawek produktu leczniczego. Wiązanie A771726 z białkami było zmniejszone i bardziej zróżnicowane u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub przewlekłą niewydolnością nerek. A771726 wiąże się w dużym stopniu z białkami i może prowadzić do wypierania z tych połączeń innych produktów leczniczych. Jednakże w badaniach *in vitro*, dotyczących wiązania produktu leczniczego z białkami osocza nie wykazano interakcji z warfaryną w stężeniach stosowanych klinicznie. W podobnych badaniach wykazano, że ibuprofen i diklofenak nie wypierają A771726 z połączeń z białkami, natomiast w obecności tolbutamidu wolna frakcja A771726 zwiększa się dwu - do trzykrotnie. Metabolit A771726 wypiera ibuprofen, diklofenak i tolbutamid, ale wolne frakcje tych produktów leczniczych zwiększają się tylko o 10 do 50 %. Nie ma danych wskazujących na kliniczne znaczenie tych działań. Mała pozorna objętość dystrybucji (około 11 litrów) koreluje ze znacznym stopniem wiązania A771726 z białkami. Brak preferencyjnego wychwytu produktu leczniczego przez erytrocyty.

Biotransformacja

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

enzymy CYP tylko w niewielkim stopniu biorą udział w metabolizmie leflunomidu.

Eliminacja

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

Wykazano, że podanie człowiekowi doustnie zawiesiny węgla aktywowanego lub cholestyraminy prowadzi do szybkiego i znacznego zwiększenia wydalania A771726 oraz zmniejszenia jego stężenia w osoczu (patrz punkt 4.9) Wydaje się, że jest to wywołane mechanizmem usuwania metabolitu z przewodu pokarmowego i (lub) przerwania krążenia jelitowo-wątrobowego metabolitu.

Zaburzenia czynności nerek

Leflunomid podano w dawce jednorazowej 100 mg trzem chorym poddanym hemodializie i 3 pacjentom poddanym dializie otrzewnowej (ang. CAPD - *Continuous Peritoneal Dialysis*). Farmakokinetyka A771726 u pacjentów poddawanych CAPD była podobna, jak u ochotników. U pacjentów hemodializowanych zaobserwowano szybszą eliminację A771726, co nie było spowodowane usuwaniem produktu leczniczego podczas dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Osoby w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne dotyczące osób w podeszłym wieku (> 65 lat) są ograniczone, ale zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi u osób dorosłych w młodszym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostrą leflunomidu badano podając produkt leczniczy drogą doustną i dootrzewnową myszom i szczurom. Wielokrotne doustne podawanie leflunomidu przez 3 miesiące myszom, przez 6 miesięcy szczurom i psom oraz przez 1 miesiąc małpom pozwoliło na ustalenie, że narządami narażonymi na toksyczne działanie są szpik, krew, układ pokarmowy, skóra, śledziona, grasica i węzły chłonne.

Skutkami działania toksycznego były: niedokrwistość, leukopenia, zmniejszona liczba płytek, choroby szpiku; wynikały one z podstawowego mechanizmu działania związku (hamowanie syntezy DNA). U szczurów i psów znaleziono ciałałka Heinza i (lub) Howell-Jolly'ego. Inne działania na serce, wątrobę, rogówkę i drogi oddechowe można wytłumaczyć zakażeniem będącym wynikiem immunosupresji. Działanie toksyczne stwierdzano u zwierząt, którym podawano dawki produktu leczniczego równe dawkom terapeutycznym stosowanym u ludzi.

Nie stwierdzono by leflunomid wywierał działanie mutagenne. Jeden z metabolitów, TFMA

(4-trifluorometyloanilina) powodował *in vitro* uszkodzenia chromosomów i mutacje punktowe, brak jednak dostatecznych informacji by odnieść te dane do działania *in vivo*.

W badaniach na szczurach leflunomid nie wykazywał działania rakotwórczego. W badaniach rakotwórczości na myszach zauważono zwiększenie częstości występowania chłoniaka złośliwego u samców, u których stosowano największe dawki leflunomidu. Działanie to ma prawdopodobnie związek z immunosupresyjnymi właściwościami leflunomidu. U samic myszy stwierdzono, zależną od dawki, większą częstość występowania gruczolaka oskrzelikowo-pęcherzykowego i raka płuca. Znaczenie wyników otrzymanych w badaniach na myszach w klinicznym zastosowaniu leflunomidu nie jest jasne.

Leflunomid badany na zwierzęcych modelach nie wykazywał własności antygenowych. Stosowany w wielokrotnych dawkach w zakresie dawek terapeutycznych dla ludzi, leflunomid wykazywał działanie embriotoksyczne i teratogenne u szczurów i królików oraz wywierał niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze. Płodność nie ulegała zmniejszeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna
hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
kwas winowy
sodu laurylosiarczan
magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

lecytyna,sojowa
alkohol poliwinylowy
talk
tytanu dwutlenek (E 171)
guma ksantan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

HDPE - butelka o pojemności 40 ml, z szeroką szyjką, z zakrętką i pojemnikiem z substancją pochłaniającą wilgoć (biały żel krzemionkowy), zawierająca 30, 60, 90 lub 100 tabletek powlekanych w pojemniku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/637/001 (10 mg, 30 tabletek)
EU/1/10/637/002 (10 mg, 60 tabletek)
EU/1/10/637/003 (10 mg, 90 tabletek)
EU/1/10/637/004 (10 mg, 100 tabletek)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 lipiec 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 marzec 2015

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide medac 15 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 15 mg leflunomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 114 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej) i 0,09 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Tabletki powlekana barwy białej lub prawie białej, okrągła, o średnicy około 7 mm, z wytłoczoną na jednej stronie liczbą „15”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leflunomid wskazany jest w leczeniu u dorosłych pacjentów z:

- czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów jako produkt leczniczy należący do grupy leków przeciwreumatycznych, modyfikujących przebieg choroby (ang. DMARD – *Disease-Modifying Antirheumatic Drug*).
- aktywną postacią artropatii łuszczycowej.

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

Dawkowanie

- W reumatoidalnym zapaleniu stawów: leczenie leflunomidem rozpoczyna się zwykle od dawki

początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby. Pominięcie dawki początkowej może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 5.1).

Zalecana dawka podtrzymująca w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosi 10 do 20 mg jeden raz na dobę, w zależności od ciężkości (aktywności) choroby.

- W artropatii łuszczycowej: leczenie leflunomidem rozpoczyna się od podania dawki początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg jeden raz na dobę (patrz punkt 5.1).

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

Nieznaczna niewydolność nerek nie powoduje konieczności dostosowania dawki.

Dostosowanie dawki nie jest również konieczne u pacjentów powyżej 65. roku życia.

Populacja dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Leflunomide medac nie jest zalecany do leczenia pacjentów poniżej 18 lat, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (ang. JRA - *Juvenile Rheumatoid Arthritis*) nie były badane (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego Leflunomide medac należy połykać w całości, popijając tabletkę odpowiednią ilością płynu. Przyjmowanie produktu leczniczego Leflunomide medac w trakcie posiłku nie wpływa na jego wchłanianie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość (szczególnie pacjenci, u których wystąpiły w przeszłości: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, rumień wielopostaciowy) na substancję czynną, na główny czynny metabolit teryflunomid, orzeszki ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby,
- Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności np. AIDS,
- Pacjenci ze znacznym zaburzeniem czynności szpiku lub znaczną anemią, leukopenią, neutropenią czy trombocytopenią wywołanymi przez inne czynniki niż reumatoidalne zapalenie stawów lub artropatię łuszczycową,
- Pacjenci z ciężkimi zakażeniami (patrz punkt 4.4),
- Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek, ponieważ brak wystarczających danych klinicznych o stosowaniu produktu leczniczego w tej grupie pacjentów,
- Pacjenci z ciężką hipoproteinemią, np. w zespole nerczycowym,
- Kobiety ciężarne lub w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji w czasie leczenia leflunomidem i po zakończeniu leczenia tak długo, aż stężenie czynnego metabolitu w surowicy zmniejszy się do wartości nie większej niż 0,02 mg/l (patrz punkt 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem należy wykluczyć ciążę,
- Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

Reakcje dotyczące wątroby

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

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

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

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

Ponieważ czynny metabolit leflunomidu A771726 w dużym stopniu wiąże się z białkami, jest metabolizowany przez wątrobę i wydzielany z żółcią można oczekiwać, że jego stężenie w osoczu u pacjentów z hipoproteinemią będzie zwiększone. Ciężka hipoproteinemia lub zaburzenie czynności wątroby stanowi przeciwwskazanie do stosowania produktu leczniczego Leflunomide medac (patrz punkt 4.3).

Reakcje dotyczące układu krwiotwórczego

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

Ryzyko wystąpienia zaburzeń hematologicznych jest większe u pacjentów, u których przed leczeniem występowała niedokrwistość, leukopenia i (lub) trombocytopenia, a także u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku jak również u zagrożonych ryzykiem zahamowania czynności szpiku. Jeżeli takie zaburzenia wystąpią należy rozważyć możliwość przeprowadzenia procesu wymywania w celu zmniejszenia stężenia A771726 w osoczu.

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, konieczne jest przerwanie podawania produktu leczniczego Leflunomide medac i innych stosowanych równocześnie leków o działaniu hamującym czynność szpiku oraz rozpoczęcie procedury wymywania.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

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

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

Zamiana na inny produkt leczniczy

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

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

Reakcje skórne

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

Znane są doniesienia o bardzo rzadko występujących przypadkach zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka oraz reakcja polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (ang. DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) u pacjentów leczonych leflunomidem. Wystąpienie zmian skórnych lub zmian na błonach śluzowych, które budzą obawę przekształcenia w wyżej opisane ciężkie reakcje, konieczne jest przerwanie podawania produktu Leflunomide medac oraz innych produktów leczniczych mogących mieć związek z reakcją. Natychmiast należy wdrożyć procedurę wymywania leflunomidu. W takich przypadkach istotna jest całkowita eliminacja produktu leczniczego z organizmu i przeciwwskazane jest ponowne podawanie leflunomidu (patrz punkt 4.3).

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

Zakażenia

Wiadomo, że produkty lecznicze o właściwościach immunosupresyjnych – jak leflunomid, mogą zwiększać podatność pacjentów na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne. Infekcje te mogą mieć ciężki przebieg i powodować konieczność wczesnego i intensywnego leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkiego, nie poddającego się leczeniu zakażenia konieczne może być przerwanie stosowania leflunomidu i wdrożenie procedury wymywania jak opisano poniżej.

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

Przed rozpoczęciem leczenia, wszystkich pacjentów należy poddać ocenie, czy nie występuje u nich aktywna lub nieaktywna („utajona”) gruźlica, zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Ocena ta może

obejmować wywiad medyczny, możliwy uprzedni kontakt z gruźlicą i (lub) odpowiednie badanie przesiewowe takie jak prześwietlenie płuc, próbę tuberkulinową i (lub) test uwalniania interferonu-gamma, jeśli stosowne. Przepisującym produkt leczniczy przypomina się o ryzyku fałszywie ujemnych wyników skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub z obniżoną odpornością. Pacjenci z gruźlicą w wywiadzie powinni być uważnie monitorowani, ze względu na możliwość ponownego uaktywnienia się infekcji.

Reakcje dotyczące układu oddechowego

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas leczenia leflunomidem śródmiąższowych chorób płuc, a także rzadko przypadki nadciśnienia płucnego (patrz punkt 4.8). Ryzyko ich wystąpienia może być większe u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc w wywiadzie. Śródmiąższowe choroby płuc, które w trakcie terapii mogą rozwinąć się w postaci ostrej, są chorobami stanowiącymi potencjalne zagrożenie życia. Pojawienie się objawów ze strony układu oddechowego, takich jak kaszel i duszność, może stanowić powód odstawienia produktu leczniczego i wdrożenia odpowiedniego postępowania diagnostycznego.

Neuropatia obwodowa

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

Ciśnienie krwi

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem u pacjenta należy kontrolować ciśnienie krwi, badania takie należy również wykonywać w trakcie leczenia.

Zapalenie okrężnicy

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

Prokreacja (zalecenia dla mężczyzn)

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

Brak dokładnych danych o możliwości przenoszenia przez męski układ rozrodczy działania toksycznego na płód.

Nie prowadzono odnośnych badań z udziałem zwierząt. By zmniejszyć ryzyko do minimum, mężczyzna planujący ojcostwo powinien przerwać przyjmowanie leflunomidu i przez co najmniej 11 dni przyjmować 8 g cholestyraminy 3 razy na dobę lub 50 g sproszkowanego węgla aktywowanego 4 razy na dobę.

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

Procedura wymywania

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

Laktoza

Leflunomide medac zawiera laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy - galaktozy, nie należy stosować tego produktu leczniczego.

Lecytyna sojowa

Produkt Leflunomide medac zawiera lecytynę sojową. Jeśli u pacjenta występuje nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję, nie wolno stosować produktu Leflunomide medac.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

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

Metotreksat

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

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

Szczepienia

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

Warfaryna i inne przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny

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

Leki z grupy NLPZ/Kortykosteroidy

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

Wpływ innych produktów leczniczych na leflunomid:

Cholestyramina lub węgiel aktywowany

Zaleca się by chorym leczonym leflunomidem nie podawać cholestyraminy lub węgla aktywowanego,

ponieważ prowadzi to do szybkiego zmniejszenia w osoczu stężenia A771726 (czynny metabolit leflunomidu, patrz także punkt 5). Wydaje się, że mechanizm ten polega na przerwaniu krążenia jelitowo-wątrobowego metabolitu i (lub) usuwaniu A771726 z przewodu pokarmowego.

Inhibitory i induktory CYP450

Badania *in vitro* nad inhibicją w ludzkich mikrosomach wątrobowych sugerują, iż w metabolizmie leflunomidu uczestniczą izoenzymy cytochromu P450 (CYP) 1A2, 2C19 oraz 3A4. Badanie interakcji *in vivo* z użyciem leflunomidu i cymetydyny (niespecyficzny słaby inhibitor cytochromu P-450 [CYP]) wykazało brak istotnego wpływu na ekspozycję na A771726. Podanie pojedynczej dawki leflunomidu osobom otrzymującym wielokrotne dawki ryfampicyny (niespecyficzny aktywator cytochromu P-450) spowodowało zwiększenie stężenia A771726 o blisko 40 %, przy czym AUC nie uległo znaczącej zmianie. Mechanizm tego działania jest niejasny.

Wpływ leflunomidu na inne produkty lecznicze:

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniach z udziałem zdrowych ochotniczek, którym podawano jednocześnie leflunomid i doustną trójfazową pigułkę antykoncepcyjną zawierającą 30 µg etynyloestradolu nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności pigułki antykoncepcyjnej ani zmiany parametrów farmakokinetycznych A771726. Zaobserwowano interakcję farmakokinetyczną A771726 z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz poniżej).

Przeprowadzono badania interakcji farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych A771726 (głównego aktywnego metabolitu leflunomidu). Ze względu na to, że dla leflunomidu w zalecanych dawkach nie można wykluczyć podobnych interakcji lek-lek, u pacjentów leczonych leflunomidem należy rozważyć poniższe wyniki badań oraz zalecenia:

Wpływ na repaglinid (substrat CYP2C8)

Po wielokrotnym podaniu dawki A771726 wystąpiło zwiększenie średniego C_{max} oraz AUC repaglinidu (odpowiednio 1,7- oraz 2,4-krotne), co sugeruje że A771726 jest inhibitorem CYP2C8 *in vivo*. Dlatego zaleca się monitorowanie pacjentów stosujących jednocześnie leki metabolizowane przez CYP2C8, jak repaglinid, paklitaksel, pioglitazon lub rozyglitazon, gdyż może u nich dochodzić do zwiększonej ekspozycji na te leki.

Wpływ na kofeinę (substrat CYP1A2)

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

Wpływ na substraty transportera anionów organicznych 3 (ang. OAT3 - organic anion transporter 3)

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

Wpływ na substraty BCRP (ang. Breast Cancer Resistance Protein - białko oporności raka piersi) i (lub) substraty polipeptydów B1 i B3 transportujących aniony organiczne (OATP1B1/B3 - ang. organic anion transporting polypeptide B1/B3)

Po wielokrotnym podaniu dawki A771726 wystąpiło zwiększenie średniego C_{max} oraz AUC rozuwastatyny (odpowiednio 2,65- oraz 2,51-krotne). Nie było jednak widocznego wpływu tej zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę w osoczu, na aktywność reduktazy HMG-CoA. Jeśli leki są stosowane jednocześnie, dawka rozuwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg raz na dobę. Należy również ostrożnie rozpoczynać jednoczesne podawanie innych substratów BCRP (np. metotreksatu, topotekanu, sulfasalazyny, daunorubicyny, doksorubicyny) oraz substratów

polipeptydów z rodziny OATP, zwłaszcza inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny, metotreksatu, nateglinidu, repaglinidu, ryfampicyny). Pacjentów należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy nadmiernej ekspozycji na produkty lecznicze oraz należy rozważyć zmniejszenie dawki tych produktów leczniczych.

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

Po powtarzanych dawkach A771726 dochodziło do zwiększenia średniego C_{max} oraz AUC_{0-24} etynylestradiolu (odpowiednio 1,58- oraz 1,54-krotnego), oraz C_{max} i AUC_{0-24} lewonorgestrelu (odpowiednio 1,33- oraz 1,41-krotnego). Nie przewiduje się jednak, aby ta interakcja wpływała negatywnie na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych; należy zwrócić uwagę na rodzaj leczenia doustnym środkiem antykoncepcyjnym.

Wpływ na warfarynę (substrat CYP2C9)

Wielokrotnie podawane dawki A771726 nie miały wpływu na farmakokinetykę S-warfaryny, co wskazuje że A771726 nie jest inhibitorem lub induktorem CYP2C9. Podczas jednoczesnego podawania A771726 z warfaryną, obserwowano jednak 25 % spadek szczytowego piku międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), w odniesieniu do warfaryny podawanej osobno. Podczas jednoczesnego podawania warfaryny, zaleca się zatem ścisłą kontrolę INR oraz monitorowanie pacjenta.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Przypuszcza się, że czynny metabolit leflunomidu A771726 może wywoływać ciężkie wady wrodzone. Leflunomide medac jest przeciwwskazana do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3).

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

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

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

Kobietom, które leczone są leflunomidem, a chcą zająć w ciążę zaleca się jedną z poniższych metod postępowania, zapewniających nie narażenie płodu na toksyczne działanie A771726 (osiągnięcie stężenia metabolitu w osoczu mniejszego niż 0,02 mg/l).

Okres oczekiwania

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

Po dwuletnim okresie oczekiwania mierzy się po raz pierwszy stężenie A771726 w osoczu. Następnego takiego pomiaru dokonuje się po co najmniej 14 dniach. Jeżeli wyniki stężenia obu pomiarów są mniejsze niż 0,02 mg/l nie ma zagrożenia teratogennym działaniem produktu

lecniczego.

By uzyskać więcej informacji dotyczących wykonywania pomiaru należy skontaktować się z wytwórcą produktu lub jego miejscowym przedstawicielem (patrz punkt 7).

Procedura mywania

Po zaprzestaniu leczenia leflunomidem:

- Cholestyramina 8 g podawana 3 razy na dobę przez 11 dni.
- Alternatywnie 50 g węgla aktywowanego w proszku podawanego 4 razy na dobę przez 11 dni.

Oprócz postępowania przyspieszającego eliminację produktu leczniczego z organizmu zaleca się przeprowadzenie 2 pomiarów stężenia czynnego metabolitu w osoczu w odstępie 14 dni, a także okres karencji wynoszący półtora miesiąca od momentu, w którym pierwszy raz stężenie metabolitu w osoczu wynosiło nie więcej niż 0,02 mg/l i wtedy można planować zajście w ciążę.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o 2 letnim okresie, który musi upłynąć od zakończenia leczenia leflunomidem do planowanego zajścia w ciążę. Jeżeli 2 letni okres oczekiwania, podczas którego musi być stosowana skuteczna antykoncepcja jest zbyt długi, zaleca się przeprowadzenie postępowania przyspieszającego osiągnięcie bezpiecznego stężenia produktu leczniczego w osoczu.

Zarówno cholestyramina jak i sproszkowany węgiel aktywowany mogą wpływać na wchłanianie estrogenów oraz progestagenów, stąd stosowanie hormonalnej antykoncepcji w tym czasie może być zawodne. Zaleca się stosowanie w tym okresie alternatywnych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że leflunomid i jego metabolity przenikają do mleka matki. Kobiety karmiące nie mogą w związku z tym stosować leflunomidu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

Klasyfikacja spodziewanej częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: ciężkie zakażenia w tym posocznica, które mogą prowadzić do zgonu

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

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

Ryzyko wystąpienia nowotworu łagodnego, szczególnie zaburzenia limfoproliferatywnego, zwiększa się w wyniku stosowania czynników immunosupresyjnych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: leukopenia (leukocyty > 2 G/l)

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

Rzadko: niedokrwistość aplastyczna (prawdopodobnie spowodowana mechanizmem antyproliferacyjnym), leukopenia (leukocyty < 2 G/l), eozynofilia

Bardzo rzadko: agranulocytoza

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: łagodne reakcje alergiczne

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK)

Niezbyt często: hipokaliemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia

Rzadko: zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH)

Częstość nieznana: hipourykemia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: niepokój

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenia serca

Często: łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi

Rzadko: poważny wzrost ciśnienia tętniczego krwi

Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: śródmiąższowe choroby płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc), które mogą prowadzić do zgonu

Częstość nieznana: nadciśnienie płucne

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, nudności, wymioty, jadłowstręt, choroby błony śluzówki jamy ustnej (np. aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej), bóle brzucha, zapalenie okrężnicy, w tym mikroskopowe zapalenie okrężnicy, takie jak limfocytowe i kolagenowe zapalenie okrężnicy

Niezbyt często: zaburzenia smaku

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy, zwłaszcza AlAT, rzadziej gamma-glutamylotransferazy, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny)
- Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczk/cholestaza
- Bardzo rzadko: ciężkie uszkodzenie wątroby takie jak niewydolność wątroby i ostra martwica wątroby, które mogą prowadzić do zgonu

Zaburzenia skóry i tkanki łącznej

- Często: nasilenie wypadania włosów, wyprysk, wysypka (w tym wysypka grudkowopłamkowa), świąd, suchość skóry
- Niezbyt często: pokrzywka
- Bardzo rzadko: toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
- Częstość nieznana: postać skórna toczenia rumieniowatego, łuszczyca krostkowa lub nasilenie łuszczycy, wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

- Często: zapalenie pochewek ścięgien
- Niezbyt często: zerwanie ścięgna

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- Częstość nieznana: niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

- Częstość nieznana: minimalne (odwracalne) zmniejszenie stężenia plemników, całkowitej ilości i ruchliwości plemników

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Często: anoreksja, zmniejszenie masy ciała (zazwyczaj nieznaczny), osłabienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Istnieją doniesienia o przypadkach przewlekłego przedawkowania u pacjentów przyjmujących produkt Leflunomide medac w dawkach dobowych do pięć razy większych niż zalecana dawka dobowo, oraz doniesienia o ostrym przedawkowaniu u dorosłych i dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie zgłoszono występowania zdarzeń niepożądanych. Następujące zdarzenia niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa leflunomidu: bóle brzucha, nudności, biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, niedokrwistość, leukopenia, świąd i wysypka.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania lub zatrucia zaleca się podawanie cholestyraminy lub węgla aktywowanego w celu przyspieszenia eliminacji leflunomidu. Trzem zdrowym ochotnikom podawano doustnie cholestyraminę w dawce 8 g trzy razy na dobę. Stężenie A771726 zmniejszyło się po 24 godzinach o 40 % a po 48 godzinach od 49 do 65 %.

Podanie doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy węgla aktywowanego (zawiesina zrobiona z proszku; 50 g co 6 godzin przez 24 godziny) zmniejszyło stężenie czynnego metabolitu A771726 o

37 % w ciągu 24 godzin i o 48 % w ciągu 48 godzin.

Proces eliminacji (wmywania) można powtórzyć, jeżeli stan kliniczny pacjenta tego wymaga.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA13

Farmakologia u ludzi

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

Farmakologia u zwierząt

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

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

Mechanizm działania

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność działania produktu Leflunomide medac w reumatoidalnym zapaleniu stawów wykazano w 4 kontrolowanych badaniach klinicznych (1 fazy II i 3 fazy III). Randomizowane badanie fazy II -YU203, obejmujące 402 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów trwało 6 miesięcy. Placebo otrzymywało 102 pacjentów, leflunomid w dawce 5 mg/dobę 95, leflunomid w dawce 10 mg/dobę – 101, a leflunomid w dawce 25 mg/dobę – 104 pacjentów. Czas trwania leczenia wynosił 6 miesięcy.

Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniach III fazy otrzymywali przez 3 doby dawkę początkową leflunomidu wynoszącą – 100 mg/dobę.

Randomizowane badanie MN301 objęło 358 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 133 pacjentów, sulfasalazynę w dawce 2 g/dobę 133 pacjentów, placebo 92 pacjentów. Leczenie trwało 6 miesięcy.

Badanie MN303, prowadzone metodą ślepej próby, było kontynuacją badania MN301. W badaniu tym nie podawano pacjentom placebo. Porównywano działanie leflunomidu z sulfasalazyną stosowanych przez 12 miesięcy.

Randomizowane badanie MN302 z udziałem 999 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 501 pacjentów, metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień, podwyższonej do 15 mg/tydzień otrzymywało 498 pacjentów. Badanie trwało 12 miesięcy. Dodatkowe podawanie soli kwasu foliowego nie było obowiązuje i objęło 10 % uczestników badania.

Randomizowane badanie US301 z udziałem 482 pacjentów z czynną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów prowadzono przez 12 miesięcy. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 182 pacjentów, metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień, zwiększonej do 15 mg/tydzień 182 pacjentów, placebo 118 pacjentów. Wszyscy uczestnicy badania otrzymywali foliany w dawce 1 mg dwa razy na

dobę.

We wszystkich 3 kontrolowanych badaniach klinicznych leflunomid w dawce dobowej co najmniej 10 mg (10 do 25 mg w badaniu YU203, 20 mg w badaniach MN301 i US301) zmniejszał lepiej niż placebo objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów w stopniu istotnym statystycznie. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wg ACR (ang. *American College of Rheumatology*) w badaniu YU203 wynosił 27,7 % po placebo; 31,9 % po 5 mg leflunomidu, 50,5 % po 10 mg produktu leczniczego oraz 54,5 % po 25 mg leflunomidu na dobę. W badaniach III fazy, wskaźnik odpowiedzi wg ACR dla leflunomidu w dawce 20 mg/ dobę w porównaniu z placebo wynosił odpowiednio 54,6 % i 28,6 % (badanie MN301) oraz 49,4 % w porównaniu z 26,3 % (badanie US 301). Po 12 miesiącach podawania leflunomidu wskaźnik odpowiedzi wg ACR wynosił 52,3 % (badanie MN301/303), 50,5 % (badanie MN302) i 49,4 % (badanie US 301) w porównaniu do 53,8 % (badanie MN301/302) u pacjentów leczonych sulfasalazyną, 64,8 % (badanie MN302) i 43,9 % (badanie US301) u pacjentów leczonych metotreksatem. W badaniu MN302 leflunomid był znacząco mniej skuteczny niż metotreksat. W badaniu US301 nie obserwowano znamienych różnic między głównymi parametrami świadczącymi o skuteczności leflunomidu i metotreksatu. Nie obserwowano różnic między leflunomidem i sulfasalazyną (badanie MN301). Działanie leflunomidu było widoczne po 1 miesiącu, stabilizowało się po 3 do 6 miesiącach i trwało przez cały czas leczenia.

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

Dzieci i młodzież

Lefludomid badano w jednym wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną u 94 pacjentów (47 w każdym ramieniu) z wielostawowym młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA). Pacjenci byli w wieku od 3 do 17 lat z czynnym JRA z zajęciem wielu stawów niezależnie od rodzaju początku choroby i nie przyjmowali wcześniej metotreksatu ani leflunomidu. W badaniu dawka początkowa i podtrzymująca zostały ustalone w trzech kategoriach wagowych < 20 kg, 20 - 40 kg i > 40 kg. Po 16 tygodniach leczenia obserwowano statystycznie znaczącą skuteczność terapii metotreksatem JRA. Definicja poprawy (ang. DOI - *Definition of Improvement*) $\geq 30\%$ ($p = 0,02$). U pacjentów działanie utrzymywało się przez 48 tygodni (patrz punkt 4.2).

Schemat działań niepożądanych leflunomidu i metotreksatu wydaje się być podobny ale dawki stosowane u pacjentów z mniejszą wagą ciała powodowały relatywnie mniejszą ekspozycję (patrz punkt 5.2). Te dane nie pozwalają na rekomendowanie skutecznej i bezpiecznej dawki.

Artropatia łuszcycowa

W jednym badaniu klinicznym 3LO1 kontrolowanym, randomizowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 188 pacjentów z artropatią łuszcycową, otrzymujących dawkę 20 mg/dobę, została wykazana skuteczność leflunomidu. Leczenie trwało 6 miesięcy.

Leflunomid w dawce 20 mg/dobę wykazywał w porównaniu z placebo znamienne statystycznie zmniejszenie objawów zapalenia stawów u pacjentów z artropatią łuszcycową: wg PsARC (Kryteria odpowiedzi na leczenie artropatii łuszcycowej, ang. Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) reakcja na preparat podawany przez 6 miesięcy w grupie pacjentów otrzymujących leflunomid wynosiła 59 %, a w grupie placebo 29,7 % ($p < 0,0001$). Leflunomid słabo wpływał na poprawę czynności i zmniejszenie uszkodzeń skóry.

Badania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

W randomizowanym badaniu oceniano współczynnik odpowiedzi klinicznej u pacjentów nieleczonych lekami przeciwrumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) ($n = 121$) z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy otrzymywali 20 mg lub 100 mg leflunomidu w dwóch równoległych grupach podczas wstępnej trzydniowej fazy podwójnie ślepej próby. Po fazie

wstępnej rozpoczęła się trzymiesięczna podtrzymująca faza otwartej próby, podczas której obie grupy pacjentów otrzymywały leflunomid w dawce 20 mg na dobę. Nie zaobserwowano narastającej korzyści całkowitej w badanej populacji po zastosowaniu dawki początkowej. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania otrzymane z obu leczonych grup były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania leflunomidu; niemniej jednak częstotliwość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych była wyższa u pacjentów otrzymujących dawkę początkową 100 mg leflunomidu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Wyniki badań z produktem znakowanym izotopem ^{14}C wskazują, że co najmniej 82 do 95 % dawki produktu leczniczego ulega wchłanianiu. Czas, w którym osiągnęte jest najwyższe stężenie metabolitu A771726 w osoczu jest różny; po podaniu pojedynczej dawki może on wynosić od 1 do 24 godzin. Leflunomid można podawać w czasie posiłków, ponieważ stopień wchłaniania jest podobny po podawaniu produktu leczniczego po jedzeniu i na czczo. Ze względu na bardzo długi okres półtrwania A771726 (około 2 tygodnie) w badaniach klinicznych stosowano dawkę nasycającą 100 mg leflunomidu przez 3 doby, aby szybko osiągnąć stan równowagi metabolitu w osoczu. Ocenia się, że bez stosowania dawki nasycającej (uderzeniowej), stałe stężenie metabolitu w osoczu byłoby osiągnęte po blisko 2 miesiącach. W badaniach klinicznych, w których podawano chorym z reumatoidalnym zapaleniem stawów wielokrotne dawki produktu leczniczego, parametry farmakokinetyczne metabolitu A771726 wykazywały liniowość w zakresie dawek 5 - 25 mg. Badania te wykazały ścisłą zależność między wynikiem klinicznym, a stężeniem metabolitu A771726 w osoczu i podaną dawką dobową leflunomidu. Po podawaniu dawek rzędu 20 mg/dobę, średnie stężenie A771726 w osoczu w stanie równowagi wynosiło około 35 $\mu\text{g/ml}$. W stanie równowagi stężenie metabolitu w osoczu kumulowało się około 33 - 35 razy w stosunku do podania dawki pojedynczej.

Dystrybucja

U ludzi w osoczu, A771726 intensywnie wiąże się z białkami osocza (albuminami). Wolna frakcja metabolitu A771726 wynosi około 0,62 %. Wiązanie A771726 z białkami przebiega liniowo w zakresie terapeutycznych dawek produktu leczniczego. Wiązanie A771726 z białkami było zmniejszone i bardziej zróżnicowane u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub przewlekłą niewydolnością nerek. A771726 wiąże się w dużym stopniu z białkami i może prowadzić do wypierania z tych połączeń innych produktów leczniczych. Jednakże w badaniach *in vitro*, dotyczących wiązania produktu leczniczego z białkami osocza nie wykazano interakcji z warfaryną w stężeniach stosowanych klinicznie. W podobnych badaniach wykazano, że ibuprofen i diklofenak nie wypierają A771726 z połączeń z białkami, natomiast w obecności tolbutamidu wolna frakcja A771726 zwiększa się dwu - do trzykrotnie. Metabolit A771726 wypiera ibuprofen, diklofenak i tolbutamid, ale wolne frakcje tych produktów leczniczych zwiększają się tylko o 10 do 50 %. Nie ma danych wskazujących na kliniczne znaczenie tych działań. Mała pozorna objętość dystrybucji (około 11 litrów) koreluje ze znacznym stopniem wiązania A771726 z białkami. Brak preferencyjnego wychwyty produktu leczniczego przez erytrocyty.

Biotransformacja

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

enzymy CYP tylko w niewielkim stopniu biorą udział w metabolizmie leflunomidu.

Eliminacja

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

Wykazano, że podanie człowiekowi doustnie zawiesiny węgla aktywowanego lub cholestyraminy prowadzi do szybkiego i znacznego zwiększenia wydalania A771726 oraz zmniejszenia jego stężenia w osoczu (patrz punkt 4.9) Wydaje się, że jest to wywołane mechanizmem usuwania metabolitu z przewodu pokarmowego i (lub) przerwania krążenia jelitowo-wątrobowego metabolitu.

Zaburzenia czynności nerek

Leflunomid podano w dawce jednorazowej 100 mg trzem chorym poddanym hemodializie i 3 pacjentom poddanym dializie otrzewnowej (ang. CAPD - *Continuous Peritoneal Dialysis*). Farmakokinetyka A771726 u pacjentów poddawanych CAPD była podobna, jak u ochotników. U pacjentów hemodializowanych zaobserwowano szybszą eliminację A771726, co nie było spowodowane usuwaniem produktu leczniczego podczas dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Osoby w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne dotyczące osób w podeszłym wieku (> 65 lat) są ograniczone, ale zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi u osób dorosłych w młodszym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostrą leflunomidu badano podając produkt leczniczy drogą doustną i dootrzewnową myszom i szczurom. Wielokrotne doustne podawanie leflunomidu przez 3 miesiące myszom, przez 6 miesięcy szczurom i psom oraz przez 1 miesiąc małpom pozwoliło na ustalenie, że narządami narażonymi na toksyczne działanie są szpik, krew, układ pokarmowy, skóra, śledziona, grasica i węzły chłonne.

Skutkami działania toksycznego były: niedokrwistość, leukopenia, zmniejszona liczba płytek, choroby szpiku; wynikały one z podstawowego mechanizmu działania związku (hamowanie syntezy DNA). U szczurów i psów znaleziono ciałałka Heinza i (lub) Howell-Jolly'ego. Inne działania na serce, wątrobę, rogówkę i drogi oddechowe można wytłumaczyć zakażeniem będącym wynikiem immunosupresji. Działanie toksyczne stwierdzano u zwierząt, którym podawano dawki produktu leczniczego równe dawkom terapeutycznym stosowanym u ludzi.

Nie stwierdzono by leflunomid wywierał działanie mutagenne. Jeden z metabolitów, TFMA

(4-trifluorometyloanilina) powodował *in vitro* uszkodzenia chromosomów i mutacje punktowe, brak jednak dostatecznych informacji by odnieść te dane do działania *in vivo*.

W badaniach na szczurach leflunomid nie wykazywał działania rakotwórczego. W badaniach rakotwórczości na myszach zauważono zwiększenie częstości występowania chłoniaka złośliwego u samców, u których stosowano największe dawki leflunomidu. Działanie to ma prawdopodobnie związek z immunosupresyjnymi właściwościami leflunomidu. U samic myszy stwierdzono, zależną od dawki, większą częstość występowania gruczolaka oskrzelikowo-pęcherzykowego i raka płuca. Znaczenie wyników otrzymanych w badaniach na myszach w klinicznym zastosowaniu leflunomidu nie jest jasne.

Leflunomid badany na zwierzęcych modelach nie wykazywał własności antygenowych. Stosowany w wielokrotnych dawkach w zakresie dawek terapeutycznych dla ludzi, leflunomid wykazywał działanie embriotoksyczne i teratogenne u szczurów i królików oraz wywierał niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze. Płodność nie ulegała zmniejszeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna
hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
kwas winowy
sodu laurylosiarczan
magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

lecytyna,sojowa
alkohol poliwinylowy
talk
tytanu dwutlenek (E 171)
guma ksantan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

HDPE - butelka o pojemności 40 ml, z szeroką szyjką, z zakrętką i pojemnikiem z substancją pochłaniającą wilgoć (biały żel krzemionkowy), zawierająca 30, 60, 90 lub 100 tabletek powlekanych w pojemniku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/637/010 (15 mg, 30 tabletek)
EU/1/10/637/011 (15 mg, 60 tabletek)
EU/1/10/637/012 (15 mg, 90 tabletek)
EU/1/10/637/013 (15 mg, 100 tabletek)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 lipiec 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 marzec 2015

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide medac 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 20 mg leflunomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletką powlekana zawiera 152 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej) i 0,12 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Tabletką powlekana barwy białej lub prawie białej, okrągła, o średnicy 8 mm oraz z oznaczeniem podziału z jednej strony tabletki. Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leflunomid wskazany jest w leczeniu u dorosłych pacjentów z:

- czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów jako produkt leczniczy należący do grupy leków przeciwreumatycznych, modyfikujących przebieg choroby (ang. DMARD – *Disease-Modifying Antirheumatic Drug*).
- aktywną postacią artropatii łuszczycowej.

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

Dawkowanie

- W reumatoidalnym zapaleniu stawów: leczenie leflunomidem rozpoczyna się zwykle od dawki

początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby. Pominięcie dawki początkowej może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 5.1).

Zalecana dawka podtrzymująca w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosi 10 do 20 mg jeden raz na dobę, w zależności od ciężkości (aktywności) choroby.

- W artropatii łuszczykowej: leczenie leflunomidem rozpoczyna się od podania dawki początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg jeden raz na dobę (patrz punkt 5.1).

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

Nieznaczna niewydolność nerek nie powoduje konieczności dostosowania dawki.

Dostosowanie dawki nie jest również konieczne u pacjentów powyżej 65. roku życia.

Populacja dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Leflunomide medac nie jest zalecany do leczenia pacjentów poniżej 18 lat, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (ang. JRA - *Juvenile Rheumatoid Arthritis*) nie były badane (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego Leflunomide medac należy połykać w całości, popijając tabletkę odpowiednią ilością płynu. Przyjmowanie produktu leczniczego Leflunomide medac w trakcie posiłku nie wpływa na jego wchłanianie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość (szczególnie pacjenci, u których wystąpiły w przeszłości: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, rumień wielopostaciowy) na substancję czynną, na główny czynny metabolit teryflunomid, orzeszki ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby,
- Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności np. AIDS,
- Pacjenci ze znacznym zaburzeniem czynności szpiku lub znaczną anemią, leukopenią, neutropenią czy trombocytopenią wywołanymi przez inne czynniki niż reumatoidalne zapalenie stawów lub artropatię łuszczykową,
- Pacjenci z ciężkimi zakażeniami (patrz punkt 4.4),
- Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek, ponieważ brak wystarczających danych klinicznych o stosowaniu produktu leczniczego w tej grupie pacjentów,
- Pacjenci z ciężką hipoproteinemią, np. w zespole nerczycowym,
- Kobiety ciężarne lub w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji w czasie leczenia leflunomidem i po zakończeniu leczenia tak długo, aż stężenie czynnego metabolitu w surowicy zmniejszy się do wartości nie większej niż 0,02 mg/l (patrz punkt 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem należy wykluczyć ciążę,
- Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

Reakcje dotyczące wątroby

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

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

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

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

Ponieważ czynny metabolit leflunomidu A771726 w dużym stopniu wiąże się z białkami, jest metabolizowany przez wątrobę i wydzielany z żółcią można oczekiwać, że jego stężenie w osoczu u pacjentów z hipoproteinemią będzie zwiększone. Ciężka hipoproteinemia lub zaburzenie czynności wątroby stanowi przeciwwskazanie do stosowania produktu leczniczego Leflunomide medac (patrz punkt 4.3).

Reakcje dotyczące układu krwiotwórczego

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

Ryzyko wystąpienia zaburzeń hematologicznych jest większe u pacjentów, u których przed leczeniem występowała niedokrwistość, leukopenia i (lub) trombocytopenia, a także u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku jak również u zagrożonych ryzykiem zahamowania czynności szpiku. Jeżeli takie zaburzenia wystąpią należy rozważyć możliwość przeprowadzenia procesu wymywania w celu zmniejszenia stężenia A771726 w osoczu.

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, konieczne jest przerwanie podawania produktu leczniczego Leflunomide medac i innych stosowanych równocześnie leków o działaniu hamującym czynność szpiku oraz rozpoczęcie procedury wymywania.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

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

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

Zamiana na inny produkt leczniczy

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

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

Reakcje skórne

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

Znane są doniesienia o bardzo rzadko występujących przypadkach zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka oraz reakcja polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (ang. DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) u pacjentów leczonych leflunomidem. Wystąpienie zmian skórnych lub zmian na błonach śluzowych, które budzą obawę przekształcenia w wyżej opisane ciężkie reakcje, konieczne jest przerwanie podawania produktu Leflunomide medac oraz innych produktów leczniczych mogących mieć związek z reakcją. Natychmiast należy wdrożyć procedurę wymywania leflunomidu. W takich przypadkach istotna jest całkowita eliminacja produktu leczniczego z organizmu i przeciwwskazane jest ponowne podawanie leflunomidu (patrz punkt 4.3).

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

Zakażenia

Wiadomo, że produkty lecznicze o właściwościach immunosupresyjnych – jak leflunomid, mogą zwiększać podatność pacjentów na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne. Infekcje te mogą mieć ciężki przebieg i powodować konieczność wczesnego i intensywnego leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkiego, nie poddającego się leczeniu zakażenia konieczne może być przerwanie stosowania leflunomidu i wdrożenie procedury wymywania jak opisano poniżej.

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

Przed rozpoczęciem leczenia, wszystkich pacjentów należy poddać ocenie, czy nie występuje u nich aktywna lub nieaktywna („utajona”) gruźlica, zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Ocena ta może

obejmować wywiad medyczny, możliwy uprzedni kontakt z gruźlicą i (lub) odpowiednie badanie przesiewowe takie jak prześwietlenie płuc, próbę tuberkulinową i (lub) test uwalniania interferonu-gamma, jeśli stosowne. Przepisującym produkt leczniczy przypomina się o ryzyku fałszywie ujemnych wyników skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub z obniżoną odpornością. Pacjenci z gruźlicą w wywiadzie powinni być uważnie monitorowani, ze względu na możliwość ponownego uaktywnienia się infekcji.

Reakcje dotyczące układu oddechowego

Istnieją doniesienia o występowaniu podczas leczenia leflunomidem śródmiąższowych chorób płuc, a także rzadko przypadki nadciśnienia płucnego (patrz punkt 4.8). Ryzyko ich wystąpienia może być większe u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc w wywiadzie. Śródmiąższowe choroby płuc, które w trakcie terapii mogą rozwinąć się w postaci ostrej, są chorobami stanowiącymi potencjalne zagrożenie życia. Pojawienie się objawów ze strony układu oddechowego, takich jak kaszel i duszność, może stanowić powód odstawienia produktu leczniczego i wdrożenia odpowiedniego postępowania diagnostycznego.

Neuropatia obwodowa

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

Ciśnienie krwi

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem u pacjenta należy kontrolować ciśnienie krwi, badania takie należy również wykonywać w trakcie leczenia.

Zapalenie okrężnicy

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

Prokreacja (zalecenia dla mężczyzn)

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

Brak dokładnych danych o możliwości przenoszenia przez męski układ rozrodczy działania toksycznego na płód.

Nie prowadzono odnośnych badań z udziałem zwierząt. By zmniejszyć ryzyko do minimum, mężczyzna planujący ojcostwo powinien przerwać przyjmowanie leflunomidu i przez co najmniej 11 dni przyjmować 8 g cholestyraminy 3 razy na dobę lub 50 g sproszkowanego węgla aktywowanego 4 razy na dobę.

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

Procedura wymywania

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

Laktoza

Leflunomide medac zawiera laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy - galaktozy, nie należy stosować tego produktu leczniczego.

Lecytyna sojowa

Produkt Leflunomide medac zawiera lecytynę sojową. Jeśli u pacjenta występuje nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję, nie wolno stosować produktu Leflunomide medac.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

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

Metotreksat

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

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

Szczepienia

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

Warfaryna i inne przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny

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

Leki z grupy NLPZ/Kortykosteroidy

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

Wpływ innych produktów leczniczych na leflunomid:

Cholestyramina lub węgiel aktywowany

Zaleca się by chorym leczonym leflunomidem nie podawać cholestyraminy lub węgla aktywowanego,

ponieważ prowadzi to do szybkiego zmniejszenia w osoczu stężenia A771726 (czynny metabolit leflunomidu, patrz także punkt 5). Wydaje się, że mechanizm ten polega na przerwaniu krążenia jelitowo-wątrobowego metabolitu i (lub) usuwaniu A771726 z przewodu pokarmowego.

Inhibitory i induktory CYP450

Badania *in vitro* nad inhibicją w ludzkich mikrosomach wątrobowych sugerują, iż w metabolizmie leflunomidu uczestniczą izoenzymy cytochromu P450 (CYP) 1A2, 2C19 oraz 3A4. Badanie interakcji *in vivo* z użyciem leflunomidu i cymetydyny (niespecyficzny słaby inhibitor cytochromu P-450 [CYP]) wykazało brak istotnego wpływu na ekspozycję na A771726. Podanie pojedynczej dawki leflunomidu osobom otrzymującym wielokrotne dawki ryfampicyny (niespecyficzny aktywator cytochromu P-450) spowodowało zwiększenie stężenia A771726 o blisko 40 %, przy czym AUC nie uległo znaczącej zmianie. Mechanizm tego działania jest niejasny.

Wpływ leflunomidu na inne produkty lecznicze:

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniach z udziałem zdrowych ochotniczek, którym podawano jednocześnie leflunomid i doustną trójfazową pigułkę antykoncepcyjną zawierającą 30 µg etynyloestradolu nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności pigułki antykoncepcyjnej ani zmiany parametrów farmakokinetycznych A771726. Zaobserwowano interakcję farmakokinetyczną A771726 z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz poniżej).

Przeprowadzono badania interakcji farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych A771726 (głównego aktywnego metabolitu leflunomidu). Ze względu na to, że dla leflunomidu w zalecanych dawkach nie można wykluczyć podobnych interakcji lek-lek, u pacjentów leczonych leflunomidem należy rozważyć poniższe wyniki badań oraz zalecenia:

Wpływ na repaglinid (substrat CYP2C8)

Po wielokrotnym podaniu dawki A771726 wystąpiło zwiększenie średniego C_{max} oraz AUC repaglinidu (odpowiednio 1,7- oraz 2,4-krotne), co sugeruje że A771726 jest inhibitorem CYP2C8 *in vivo*. Dlatego zaleca się monitorowanie pacjentów stosujących jednocześnie leki metabolizowane przez CYP2C8, jak repaglinid, paklitaksel, pioglitazon lub rozyglitazon, gdyż może u nich dochodzić do zwiększonej ekspozycji na te leki.

Wpływ na kofeinę (substrat CYP1A2)

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

Wpływ na substraty transportera anionów organicznych 3 (ang. OAT3 - organic anion transporter 3)

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

Wpływ na substraty BCRP (ang. Breast Cancer Resistance Protein - białko oporności raka piersi) i (lub) substraty polipeptydów B1 i B3 transportujących aniony organiczne (OATP1B1/B3 - ang. organic anion transporting polypeptide B1/B3)

Po wielokrotnym podaniu dawki A771726 wystąpiło zwiększenie średniego C_{max} oraz AUC rozuwastatyny (odpowiednio 2,65- oraz 2,51-krotne). Nie było jednak widocznego wpływu tej zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę w osoczu, na aktywność reduktazy HMG-CoA. Jeśli leki są stosowane jednocześnie, dawka rozuwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg raz na dobę. Należy również ostrożnie rozpoczynać jednoczesne podawanie innych substratów BCRP (np. metotreksatu, topotekanu, sulfasalazyny, daunorubicyny, doksorubicyny) oraz substratów

polipeptydów z rodziny OATP, zwłaszcza inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny, metotreksatu, nateglinidu, repaglinidu, ryfampicyny). Pacjentów należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy nadmiernej ekspozycji na produkty lecznicze oraz należy rozważyć zmniejszenie dawki tych produktów leczniczych.

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

Po powtarzanych dawkach A771726 dochodziło do zwiększenia średniego C_{max} oraz AUC_{0-24} etynylestradiolu (odpowiednio 1,58- oraz 1,54-krotnego), oraz C_{max} i AUC_{0-24} lewonorgestrelu (odpowiednio 1,33- oraz 1,41-krotnego). Nie przewiduje się jednak, aby ta interakcja wpływała negatywnie na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych; należy zwrócić uwagę na rodzaj leczenia doustnym środkiem antykoncepcyjnym.

Wpływ na warfarynę (substrat CYP2C9)

Wielokrotnie podawane dawki A771726 nie miały wpływu na farmakokinetykę S-warfaryny, co wskazuje że A771726 nie jest inhibitorem lub induktorem CYP2C9. Podczas jednoczesnego podawania A771726 z warfaryną, obserwowano jednak 25 % spadek szczytowego piku międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), w odniesieniu do warfaryny podawanej osobno. Podczas jednoczesnego podawania warfaryny, zaleca się zatem ścisłą kontrolę INR oraz monitorowanie pacjenta.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Przypuszcza się, że czynny metabolit leflunomidu A771726 może wywoływać ciężkie wady wrodzone. Leflunomide medac jest przeciwwskazana do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3).

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

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

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

Kobietom, które leczone są leflunomidem, a chcą zająć w ciążę zaleca się jedną z poniższych metod postępowania, zapewniających nie narażenie płodu na toksyczne działanie A771726 (osiągnięcie stężenia metabolitu w osoczu mniejszego niż 0,02 mg/l).

Okres oczekiwania

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

Po dwuletnim okresie oczekiwania mierzy się po raz pierwszy stężenie A771726 w osoczu. Następnego takiego pomiaru dokonuje się po co najmniej 14 dniach. Jeżeli wyniki stężenia obu pomiarów są mniejsze niż 0,02 mg/l nie ma zagrożenia teratogennym działaniem produktu

lecniczego.

By uzyskać więcej informacji dotyczących wykonywania pomiaru należy skontaktować się z wytwórcą produktu lub jego miejscowym przedstawicielem (patrz punkt 7).

Procedura mywania

Po zaprzestaniu leczenia leflunomidem:

- Cholestyramina 8 g podawana 3 razy na dobę przez 11 dni.
- Alternatywnie 50 g węgla aktywowanego w proszku podawanego 4 razy na dobę przez 11 dni.

Oprócz postępowania przyspieszającego eliminację produktu leczniczego z organizmu zaleca się przeprowadzenie 2 pomiarów stężenia czynnego metabolitu w osoczu w odstępie 14 dni, a także okres karencji wynoszący półtora miesiąca od momentu, w którym pierwszy raz stężenie metabolitu w osoczu wynosiło nie więcej niż 0,02 mg/l i wtedy można planować zajście w ciążę.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o 2 letnim okresie, który musi upłynąć od zakończenia leczenia leflunomidem do planowanego zajścia w ciążę. Jeżeli 2 letni okres oczekiwania, podczas którego musi być stosowana skuteczna antykoncepcja jest zbyt długi, zaleca się przeprowadzenie postępowania przyspieszającego osiągnięcie bezpiecznego stężenia produktu leczniczego w osoczu.

Zarówno cholestyramina jak i sproszkowany węgiel aktywowany mogą wpływać na wchłanianie estrogenów oraz progestagenów, stąd stosowanie hormonalnej antykoncepcji w tym czasie może być zawodne. Zaleca się stosowanie w tym okresie alternatywnych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że leflunomid i jego metabolity przenikają do mleka matki. Kobiety karmiące nie mogą w związku z tym stosować leflunomidu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

Klasyfikacja spodziewanej częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: ciężkie zakażenia w tym posocznica, które mogą prowadzić do zgonu

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

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

Ryzyko wystąpienia nowotworu łagodnego, szczególnie zaburzenia limfoproliferatywnego, zwiększa się w wyniku stosowania czynników immunosupresyjnych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: leukopenia (leukocyty > 2 G/l)
Niezbędnie często: niedokrwistość, łagodna trombocytopenia (płytki < 100 G/l)
Rzadko: niedokrwistość aplastyczna (prawdopodobnie spowodowana mechanizmem antyproliferacyjnym), leukopenia (leukocyty < 2 G/l), eozynofilia
Bardzo rzadko: agranulocytoza

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: łagodne reakcje alergiczne
Bardzo rzadko: ciężkie reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, zapalenie naczyń, w tym zapalenie naczyń z martwicą skóry

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK)
Niezbędnie często: hipokaliemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia
Rzadko: zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH)
Częstość nieznana: hipourykemia

Zaburzenia psychiczne

Niezbędnie często: niepokój

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenia serca

Często: łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi
Rzadko: poważny wzrost ciśnienia tętniczego krwi

Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: śródmiąższowe choroby płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc), które mogą prowadzić do zgonu
Częstość nieznana: nadciśnienie płucne

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, nudności, wymioty, jadłowstręt, choroby błony śluzówki jamy ustnej (np. aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej), bóle brzucha, zapalenie okrężnicy, w tym mikroskopowe zapalenie okrężnicy, takie jak limfocytowe i kolagenowe zapalenie okrężnicy
Niezbędnie często: zaburzenia smaku
Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy, zwłaszcza AlAT, rzadziej gamma-glutamylotransferazy, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny)
- Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczkach/cholestaza
- Bardzo rzadko: ciężkie uszkodzenie wątroby takie jak niewydolność wątroby i ostra martwica wątroby, które mogą prowadzić do zgonu

Zaburzenia skóry i tkanki łącznej

- Często: nasilenie wypadania włosów, wyprysk, wysypka (w tym wysypka grudkowopłamkowa), świąd, suchość skóry
- Niezbyt często: pokrzywka
- Bardzo rzadko: toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
- Częstość nieznana: postać skórna toczenia rumieniowatego, łuszczyca krostkowa lub nasilenie łuszczyca, wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

- Często: zapalenie pochewek ścięgien
- Niezbyt często: zerwanie ścięgna

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- Częstość nieznana: niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

- Częstość nieznana: minimalne (odwracalne) zmniejszenie stężenia plemników, całkowitej ilości i ruchliwości plemników

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Często: anoreksja, zmniejszenie masy ciała (zazwyczaj nieznaczny), osłabienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Istnieją doniesienia o przypadkach przewlekłego przedawkowania u pacjentów przyjmujących produkt Leflunomide medac w dawkach dobowych do pięć razy większych niż zalecana dawka dobową, oraz doniesienia o ostrym przedawkowaniu u dorosłych i dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie zgłoszono występowania zdarzeń niepożądanych. Następujące zdarzenia niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa leflunomidu: bóle brzucha, nudności, biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, niedokrwistość, leukopenia, świąd i wysypka.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania lub zatrucia zaleca się podawanie cholestyraminy lub węgla aktywowanego w celu przyspieszenia eliminacji leflunomidu. Trzem zdrowym ochotnikom podawano doustnie cholestyraminę w dawce 8 g trzy razy na dobę. Stężenie A771726 zmniejszyło się po 24 godzinach o 40 % a po 48 godzinach od 49 do 65 %.

Podanie doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy węgla aktywowanego (zawiesina zrobiona z proszku; 50 g co 6 godzin przez 24 godziny) zmniejszyło stężenie czynnego metabolitu A771726 o

37 % w ciągu 24 godzin i o 48 % w ciągu 48 godzin.

Proces eliminacji (wmywania) można powtórzyć, jeżeli stan kliniczny pacjenta tego wymaga.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA13

Farmakologia u ludzi

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

Farmakologia u zwierząt

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

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

Mechanizm działania

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność działania produktu Leflunomide medac w reumatoidalnym zapaleniu stawów wykazano w 4 kontrolowanych badaniach klinicznych (1 fazy II i 3 fazy III). Randomizowane badanie fazy II -YU203, obejmujące 402 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów trwało 6 miesięcy. Placebo otrzymywało 102 pacjentów, leflunomid w dawce 5 mg/dobę 95, leflunomid w dawce 10 mg/dobę – 101, a leflunomid w dawce 25 mg/dobę – 104 pacjentów. Czas trwania leczenia wynosił 6 miesięcy.

Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniach III fazy otrzymywali przez 3 doby dawkę początkową leflunomidu wynoszącą – 100 mg/dobę.

Randomizowane badanie MN301 objęło 358 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 133 pacjentów, sulfasalazynę w dawce 2 g/dobę 133 pacjentów, placebo 92 pacjentów. Leczenie trwało 6 miesięcy.

Badanie MN303, prowadzone metodą ślepej próby, było kontynuacją badania MN301. W badaniu tym nie podawano pacjentom placebo. Porównywano działanie leflunomidu z sulfasalazyną stosowanych przez 12 miesięcy.

Randomizowane badanie MN302 z udziałem 999 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 501 pacjentów, metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień, podwyższonej do 15 mg/tydzień otrzymywało 498 pacjentów. Badanie trwało 12 miesięcy. Dodatkowe podawanie soli kwasu foliowego nie było obowiązkujące i objęło 10 % uczestników badania.

Randomizowane badanie US301 z udziałem 482 pacjentów z czynną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów prowadzono przez 12 miesięcy. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 182 pacjentów, metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień, zwiększonej do 15 mg/tydzień 182 pacjentów, placebo 118 pacjentów. Wszyscy uczestnicy badania otrzymywali foliany w dawce 1 mg dwa razy na

dobę.

We wszystkich 3 kontrolowanych badaniach klinicznych leflunomid w dawce dobowej co najmniej 10 mg (10 do 25 mg w badaniu YU203, 20 mg w badaniach MN301 i US301) zmniejszał lepiej niż placebo objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów w stopniu istotnym statystycznie. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wg ACR (ang. *American College of Rheumatology*) w badaniu YU203 wynosił 27,7 % po placebo; 31,9 % po 5 mg leflunomidu, 50,5 % po 10 mg produktu leczniczego oraz 54,5 % po 25 mg leflunomidu na dobę. W badaniach III fazy, wskaźnik odpowiedzi wg ACR dla leflunomidu w dawce 20 mg/ dobę w porównaniu z placebo wynosił odpowiednio 54,6 % i 28,6 % (badanie MN301) oraz 49,4 % w porównaniu z 26,3 % (badanie US 301). Po 12 miesiącach podawania leflunomidu wskaźnik odpowiedzi wg ACR wynosił 52,3 % (badanie MN301/303), 50,5 % (badanie MN302) i 49,4 % (badanie US 301) w porównaniu do 53,8 % (badanie MN301/302) u pacjentów leczonych sulfasalazyną, 64,8 % (badanie MN302) i 43,9 % (badanie US301) u pacjentów leczonych metotreksatem. W badaniu MN302 leflunomid był znacząco mniej skuteczny niż metotreksat. W badaniu US301 nie obserwowano znamienych różnic między głównymi parametrami świadczącymi o skuteczności leflunomidu i metotreksatu. Nie obserwowano różnic między leflunomidem i sulfasalazyną (badanie MN301). Działanie leflunomidu było widoczne po 1 miesiącu, stabilizowało się po 3 do 6 miesiącach i trwało przez cały czas leczenia.

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

Dzieci i młodzież

Lefludomid badano w jednym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną u 94 pacjentów (47 w każdym ramieniu) z wielostawowym młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA). Pacjenci byli w wieku od 3 do 17 lat z czynnym JRA z zajęciem wielu stawów niezależnie od rodzaju początku choroby i nie przyjmowali wcześniej metotreksatu ani leflunomidu. W badaniu dawka początkowa i podtrzymująca zostały ustalone w trzech kategoriach wagowych < 20 kg, 20 - 40 kg i > 40 kg. Po 16 tygodniach leczenia obserwowano statystycznie znaczącą skuteczność terapii metotreksatem JRA. Definicja poprawy (ang. DOI - *Definition of Improvement*) $\geq 30\%$ ($p = 0,02$). U pacjentów działanie utrzymywało się przez 48 tygodni (patrz punkt 4.2).

Schemat działań niepożądanych leflunomidu i metotreksatu wydaje się być podobny ale dawki stosowane u pacjentów z mniejszą wagą ciała powodowały relatywnie mniejszą ekspozycję (patrz punkt 5.2). Te dane nie pozwalają na rekomendowanie skutecznej i bezpiecznej dawki.

Artropatia łuszczykowa

W jednym badaniu klinicznym 3LO1 kontrolowanym, randomizowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 188 pacjentów z artropatią łuszczykową, otrzymujących dawkę 20 mg/dobę, została wykazana skuteczność leflunomidu. Leczenie trwało 6 miesięcy.

Leflunomid w dawce 20 mg/dobę wykazywał w porównaniu z placebo znamienne statystycznie zmniejszenie objawów zapalenia stawów u pacjentów z artropatią łuszczykową: wg PsARC (Kryteria odpowiedzi na leczenie artropatii łuszczykowej, ang. Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) reakcja na preparat podawany przez 6 miesięcy w grupie pacjentów otrzymujących leflunomid wynosiła 59 %, a w grupie placebo 29,7 % ($p < 0,0001$). Leflunomid słabo wpływał na poprawę czynności i zmniejszenie uszkodzeń skóry.

Badania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

W randomizowanym badaniu oceniano współczynnik odpowiedzi klinicznej u pacjentów nieleczonych lekami przeciwrumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) ($n = 121$) z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy otrzymywali 20 mg lub 100 mg leflunomidu w dwóch równoległych grupach podczas wstępnej trzydniowej fazy podwójnie ślepej próby. Po fazie

wstępnej rozpoczęła się trzymiesięczna podtrzymująca faza otwartej próby, podczas której obie grupy pacjentów otrzymywały leflunomid w dawce 20 mg na dobę. Nie zaobserwowano narastającej korzyści całkowitej w badanej populacji po zastosowaniu dawki początkowej. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania otrzymane z obu leczonych grup były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania leflunomidu; niemniej jednak częstotliwość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych była wyższa u pacjentów otrzymujących dawkę początkową 100 mg leflunomidu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Wyniki badań z produktem znakowanym izotopem ^{14}C wskazują, że co najmniej 82 do 95 % dawki produktu leczniczego ulega wchłanianiu. Czas, w którym osiągnęte jest najwyższe stężenie metabolitu A771726 w osoczu jest różny; po podaniu pojedynczej dawki może on wynosić od 1 do 24 godzin. Leflunomid można podawać w czasie posiłków, ponieważ stopień wchłaniania jest podobny po podawaniu produktu leczniczego po jedzeniu i na czczo. Ze względu na bardzo długi okres półtrwania A771726 (około 2 tygodnie) w badaniach klinicznych stosowano dawkę nasycającą 100 mg leflunomidu przez 3 doby, aby szybko osiągnąć stan równowagi metabolitu w osoczu. Ocenia się, że bez stosowania dawki nasycającej (uderzeniowej), stałe stężenie metabolitu w osoczu byłoby osiągnęte po blisko 2 miesiącach. W badaniach klinicznych, w których podawano chorym z reumatoidalnym zapaleniem stawów wielokrotne dawki produktu leczniczego, parametry farmakokinetyczne metabolitu A771726 wykazywały liniowość w zakresie dawek 5 - 25 mg. Badania te wykazały ścisłą zależność między wynikiem klinicznym, a stężeniem metabolitu A771726 w osoczu i podaną dawką dobową leflunomidu. Po podawaniu dawek rzędu 20 mg/dobę, średnie stężenie A771726 w osoczu w stanie równowagi wynosiło około 35 $\mu\text{g/ml}$. W stanie równowagi stężenie metabolitu w osoczu kumulowało się około 33 - 35 razy w stosunku do podania dawki pojedynczej.

Dystrybucja

U ludzi w osoczu, A771726 intensywnie wiąże się z białkami osocza (albuminami). Wolna frakcja metabolitu A771726 wynosi około 0,62 %. Wiązanie A771726 z białkami przebiega liniowo w zakresie terapeutycznych dawek produktu leczniczego. Wiązanie A771726 z białkami było zmniejszone i bardziej zróżnicowane u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub przewlekłą niewydolnością nerek. A771726 wiąże się w dużym stopniu z białkami i może prowadzić do wypierania z tych połączeń innych produktów leczniczych. Jednakże w badaniach *in vitro*, dotyczących wiązania produktu leczniczego z białkami osocza nie wykazano interakcji z warfaryną w stężeniach stosowanych klinicznie. W podobnych badaniach wykazano, że ibuprofen i diklofenak nie wypierają A771726 z połączeń z białkami, natomiast w obecności tolbutamidu wolna frakcja A771726 zwiększa się dwu - do trzykrotnie. Metabolit A771726 wypiera ibuprofen, diklofenak i tolbutamid, ale wolne frakcje tych produktów leczniczych zwiększają się tylko o 10 do 50 %. Nie ma danych wskazujących na kliniczne znaczenie tych działań. Mała pozorna objętość dystrybucji (około 11 litrów) koreluje ze znacznym stopniem wiązania A771726 z białkami. Brak preferencyjnego wychwytu produktu leczniczego przez erytrocyty.

Biotransformacja

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

enzymy CYP tylko w niewielkim stopniu biorą udział w metabolizmie leflunomidu.

Eliminacja

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

Wykazano, że podanie człowiekowi doustnie zawiesiny węgla aktywowanego lub cholestyraminy prowadzi do szybkiego i znacznego zwiększenia wydalania A771726 oraz zmniejszenia jego stężenia w osoczu (patrz punkt 4.9) Wydaje się, że jest to wywołane mechanizmem usuwania metabolitu z przewodu pokarmowego i (lub) przerwania krążenia jelitowo-wątrobowego metabolitu.

Zaburzenia czynności nerek

Leflunomid podano w dawce jednorazowej 100 mg trzem chorym poddanym hemodializie i 3 pacjentom poddanym dializie otrzewnowej (ang. CAPD - *Continuous Peritoneal Dialysis*). Farmakokinetyka A771726 u pacjentów poddawanych CAPD była podobna, jak u ochotników. U pacjentów hemodializowanych zaobserwowano szybszą eliminację A771726, co nie było spowodowane usuwaniem produktu leczniczego podczas dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Osoby w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne dotyczące osób w podeszłym wieku (> 65 lat) są ograniczone, ale zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi u osób dorosłych w młodszym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostrą leflunomidu badano podając produkt leczniczy drogą doustną i dootrzewnową myszom i szczurom. Wielokrotne doustne podawanie leflunomidu przez 3 miesiące myszom, przez 6 miesięcy szczurom i psom oraz przez 1 miesiąc małpom pozwoliło na ustalenie, że narządami narażonymi na toksyczne działanie są szpik, krew, układ pokarmowy, skóra, śledziona, grasica i węzły chłonne.

Skutkami działania toksycznego były: niedokrwistość, leukopenia, zmniejszona liczba płytek, choroby szpiku; wynikały one z podstawowego mechanizmu działania związku (hamowanie syntezy DNA). U szczurów i psów znaleziono ciałałka Heinza i (lub) Howell-Jolly'ego. Inne działania na serce, wątrobę, rogówkę i drogi oddechowe można wytłumaczyć zakażeniem będącym wynikiem immunosupresji. Działanie toksyczne stwierdzano u zwierząt, którym podawano dawki produktu leczniczego równe dawkom terapeutycznym stosowanym u ludzi.

Nie stwierdzono by leflunomid wywierał działanie mutagenne. Jeden z metabolitów, TFMA

(4-trifluorometyloanilina) powodował *in vitro* uszkodzenia chromosomów i mutacje punktowe, brak jednak dostatecznych informacji by odnieść te dane do działania *in vivo*.

W badaniach na szczurach leflunomid nie wykazywał działania rakotwórczego. W badaniach rakotwórczości na myszach zauważono zwiększenie częstości występowania chłoniaka złośliwego u samców, u których stosowano największe dawki leflunomidu. Działanie to ma prawdopodobnie związek z immunosupresyjnymi właściwościami leflunomidu. U samic myszy stwierdzono, zależną od dawki, większą częstość występowania gruczolaka oskrzelikowo-pęcherzykowego i raka płuca. Znaczenie wyników otrzymanych w badaniach na myszach w klinicznym zastosowaniu leflunomidu nie jest jasne.

Leflunomid badany na zwierzęcych modelach nie wykazywał własności antygenowych. Stosowany w wielokrotnych dawkach w zakresie dawek terapeutycznych dla ludzi, leflunomid wykazywał działanie embriotoksyczne i teratogenne u szczurów i królików oraz wywierał niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze. Płodność nie ulegała zmniejszeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna
hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
kwas winowy
sodu laurylosiarczan
magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

lecytyna,sojowa
alkohol poliwinylowy
talk
tytanu dwutlenek (E 171)
guma ksantan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

HDPE - butelka o pojemności 40 ml, z szeroką szyjką, z zakrętką i pojemnikiem z substancją pochłaniającą wilgoć (biały żel krzemionkowy), zawierająca 15, 30, 60, 90 lub 100 tabletek powlekanych w pojemniku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/637/005 (20 mg, 15 tabletek)
EU/1/10/637/006 (20 mg, 30 tabletek)
EU/1/10/637/007 (20 mg, 60 tabletek)
EU/1/10/637/008 (20 mg, 90 tabletek)
EU/1/10/637/009 (20 mg, 100 tabletek)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 lipiec 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 marzec 2015

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleibrüggenkamp 15
48159 Münster
Niemcy

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZANIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien zapewnić

pracownikom opieki zdrowotnej przepisującym Leflunomide medac dostępność do:

- ChPL
- Karty informującej

Karta informująca powinna zawierać następujące kluczowe informacje:

- Występuje ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby i regularne monitorowanie wartości ALAT, w tym wypadku jest bardzo ważne. Informacja zawarta w ulotce dla lekarza powinna zapewnić informacje dotyczące zmniejszenia dawki, zaprzestania dawkowania i procedury wymywania.
- Zidentyfikowane ryzyko synergistycznego działania hepato- i (lub) hematotoksycznego związanego z terapią skojarzoną z innym przeciwreumatycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby (np. metotreksatem).
- Występuje ryzyko działania teratogennego dlatego należy unikać zajścia w ciążę dopóki stężenie leflunomidu w osoczu nie osiągnie odpowiedniego stężenia. Lekarze i pacjenci powinni być świadomi, że jest dostępna doraźna usługa doradcza zapewniająca informacje na temat laboratoryjnych badań stężenia leflunomidu w osoczu.
- Ryzyko infekcji, włączając w to infekcje oportunistyczne i przeciwwskazania dotyczące pacjentów z obniżoną odpornością.
- Potrzeba uświadomienia pacjentów o ważnych zagrożeniach związanych z leczeniem leflunomidem i odpowiednich środkach ostrożności w trakcie stosowania leku.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE/BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide medac 10 mg tabletki powlekane
Leflunomide medac 15 mg tabletki powlekane
Leflunomide medac 20 mg tabletki powlekane

leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg leflunomidu.
Każda tabletki powlekana zawiera 15 mg leflunomidu.
Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera laktozę i lecytynę sojową (inne informacje, patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane
30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

15 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/637/001 (10 mg, 30 tabletek)
EU/1/10/637/002 (10 mg, 60 tabletek)
EU/1/10/637/003 (10 mg, 90 tabletek)
EU/1/10/637/004 (10 mg, 100 tabletek)

EU/1/10/637/005 (20 mg, 15 tabletek)
EU/1/10/637/006 (20 mg, 30 tabletek)
EU/1/10/637/007 (20 mg, 60 tabletek)
EU/1/10/637/008 (20 mg, 90 tabletek)
EU/1/10/637/009 (20 mg, 100 tabletek)

EU/1/10/637/010 (15 mg, 30 tabletek)
EU/1/10/637/011 (15 mg, 60 tabletek)
EU/1/10/637/012 (15 mg, 90 tabletek)
EU/1/10/637/013 (15 mg, 100 tabletek)

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Leflunomide medac 10 mg

Leflunomide medac 15 mg

Leflunomide medac 20 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leflunomide medac 10 mg tabletki powlekane
Leflunomide medac 15 mg tabletki powlekane
Leflunomide medac 20 mg tabletki powlekane

leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletką powlekana zawiera 10 mg leflunomidu.
Każda tabletką powlekana zawiera 15 mg leflunomidu.
Każda tabletką powlekana zawiera 20 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera laktozę i lecytynę sojową (inne informacje, patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletką powlekana
30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

15 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/637/001 (10 mg, 30 tabletek)
EU/1/10/637/002 (10 mg, 60 tabletek)
EU/1/10/637/003 (10 mg, 90 tabletek)
EU/1/10/637/004 (10 mg, 100 tabletek)

EU/1/10/637/005 (20 mg, 15 tabletek)
EU/1/10/637/006 (20 mg, 30 tabletek)
EU/1/10/637/007 (20 mg, 60 tabletek)
EU/1/10/637/008 (20 mg, 90 tabletek)
EU/1/10/637/009 (20 mg, 100 tabletek)

EU/1/10/637/010 (15 mg, 30 tabletek)
EU/1/10/637/011 (15 mg, 60 tabletek)
EU/1/10/637/012 (15 mg, 90 tabletek)
EU/1/10/637/013 (15 mg, 100 tabletek)

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM