

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Arava[®], 20 mg, film tablete

INN: leflunomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 20 mg leflunomida.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom: svaka tableta sadrži 72 mg laktoze, monohidrata.
Za kompletnu listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Žučkaste do oker film tablete u obliku trougla, sa utisnutom oznakom „ZBO“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Leflunomid je indikovano za lečenje odraslih pacijenata koji imaju:

- aktivni reumatoidni artritis kao „antireumatski lek koji modifikuje bolest“ (DMARD),
- aktivni psorijazni artritis.

Nedavno lečenje ili istovremeno lečenje sa hepatotoksičnim ili hematotoksičnim antireumatskim lekovima koji modifikuju bolest (npr. metotreksatom) mogu da rezultiraju povećanim rizikom od ozbiljnih neželjenih dejstava; zbog toga je potrebno pažljivo razmotriti odnos korist/rizik pre početka lečenja leflunomidom. Isto tako, prebacivanje sa leflunomida na drugi DMARD u uslovima kada lek nije u potpunosti eliminisan (*“washout” period*) (videti odeljak 4.4) može da poveća rizik od ozbiljnih neželjenih dejstava čak i tokom dužeg perioda posle prelaska na druge lekove.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba da propisuju i nadgledaju specijalisti koji imaju iskustva u lečenju reumatoidnog artritisa i psorijaznog artritisa.

Istovremeno i sa istom učestalošću se mora utvrditi nivo alanin aminotransferaze (ALT) ili serumske glutamopiruvat transferaze (SGPT) i kompletna krvna slika, uključujući i leukocitnu formulu (odnosno diferencijalnu krvnu sliku) i broj trombocita:

- pre početka uzimanja leflunomida
- svake dve nedelje tokom prvih šest meseci lečenja, i
- svakih 8 nedelja nakon tog perioda (videti odeljak 4.4).

Doziranje

- Kod reumatoidnog artritisa: terapija leflunomidom se započinje udarnom dozom od 100 mg jednom dnevno tokom 3 dana. Izostavljanje početne udarne doze može smanjiti rizik od nastanka neželjenih dejstava (videti odeljak 5.1). Preporučena doza održavanja je od 10 mg do 20 mg leflunomida jednom dnevno u zavisnosti od težine (aktivnosti) oboljenja.
- Kod psorijaznog artritisa: terapija leflunomidom otpočinje se udarnom dozom od 100 mg jednom dnevno tokom 3 dana.
Preporučena doza održavanja je 20 mg leflunomida jednom dnevno (videti odeljak 5.1).

Terapijsko dejstvo obično počinje posle 4 do 6 nedelja i može dalje da se poboljša u roku od 4 do 6 meseci.

Nije potrebno korigovati režim doziranja za pacijente sa umerenom insuficijencijom bubrega.
Nije potrebno prilagođavanje doze za pacijente iznad 65 godina starosti.

Pedijatrijska populacija

Upotreba leka Arava se ne preporučuje kod osoba mlađih od 18 godina, jer efikasnost i bezbednost leka nisu ustanovljeni kod juvenilnog reumatoidnog artritisa (JRA) (videti odeljak 5.1 i 5.2).

Način primene

Tablete leka Arava su za oralnu primenu. Tablete treba progutati cele sa dovoljno tečnosti. Na stepen resorpcije leflunomida ne utiče hrana ako se uzima istovremeno sa njim.

4.3. Kontraindikacije

Leflunomid je kontraindikovan kod:

- preosetljivosti (naročito kod prethodnog *Stevens-Johnson* sindroma, toksične epidermalne nekrolize, eritema multiforme) na aktivnu supstancu, glavni aktivni metabolit teriflunomida ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- pacijenata sa poremećenom funkcijom jetre.
- pacijenata sa ozbiljnim stanjima imunodeficijencije, npr. AIDS.
- pacijenata koji imaju značajno oštećenu funkciju koštane srži ili značajnu anemiju, leukopeniju, neutropeniju ili trombocitopeniju nastalu zbog uzroka koji nisu reumatoidni ili psorijazni artritis.
- pacijenata sa ozbiljnim infekcijama (videti odeljak 4.4).
- pacijenata sa umerenom do teškom bubrežnom insuficijencijom, jer u ovoj grupi pacijenata ne postoji dovoljno kliničkog iskustva.
- pacijenata sa ozbiljnom hipoproteinemijom, npr. kod nefrotskog sindroma.
- trudnica, ili žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste pouzdanu kontracepciju tokom lečenja sa leflunomidom i kasnije sve dok su nivoi aktivnog metabolita u plazmi iznad 0,02 mg/L (videti odeljak 4.6.). Pre početka lečenja leflunomidom, žena ne sme da bude trudna.
- žena koje doje (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Istovremeno uzimanje hepatotoksičnih ili hematotoksičnih antireumatskih lekova koji modifikuju bolest (npr. metotreksata) nije preporučljivo.

Aktivni metabolit leflunomida, A771726 ima dugo poluvreme eliminacije, obično 1 do 4 nedelje. Mogu da se jave ozbiljna neželjena dejstva (npr. hepatotoksičnost, hematotoksičnost ili alergijske reakcije, videti dole), čak i ako je obustavljeno lečenje leflunomidom. Zato, kada dođe do pojave toksičnosti ili ako je iz bilo kog drugog razloga potrebna brza eliminacija A77126 iz organizma neophodno je preduzeti "washout" proceduru, koja se može ponoviti ukoliko je klinički neophodna.

Za "washout" period i druge preporučene aktivnosti u slučaju željene ili slučajne trudnoće, videti odeljak 4.6.

Reakcije jetre

Retki slučajevi teškog oštećenja jetre, uključujući slučajeve sa fatalnim ishodom, prijavljeni su tokom lečenja sa leflunomidom. Većina slučajeva se dogodila tokom prvih šest meseci lečenja. Često je bilo prisutno istovremeno lečenje sa drugim hepatotoksičnim lekovima. Smatra se suštinski važnim da se pacijent pridržava preporuka za redovne kontrole.

ALT (SGPT) mora da se proveriti pre početka uzimanja leflunomida i sa istom učestalošću da se proverava kompletna krvna slika (svake dve nedelje) tokom prvih šest meseci lečenja i svakih 8 nedelja posle toga.

Za povišene nivoe ALT (SGPT) između 2 i 3 puta iznad gornje granice normale, može da se razmotri smanjenje doze sa 20 mg na 10 mg uz obavezan nadzor svake nedelje. Ako se povišeni nivoi ALT (SGPT) od više od 2 puta iznad gornje granice normale nastave, ili ako su prisutni nivoi ALT iznad 3 puta iznad gornje granice normale, mora se prekinuti uzimanje leflunomida i otpočeti sa "washout" procedurom. Preporučuje se praćenje enzima jetre nakon prekida lečenja leflunomidom, sve dok se nivoi enzima jetre ne normalizuju.

Zbog opasnosti od aditivnog hepatotoksičnog dejstva, preporučuje se izbegavanje uzimanja alkohola tokom lečenja leflunomidom.

S obzirom da se aktivni metabolit leflunomida, A771726, u velikoj meri vezuje za proteine i iz organizma eliminiše hepatickim metabolizmom i putem žuči, očekuje se povećanje nivoa A771726 u plazmi kod pacijenata sa hipoproteinemijom. Lek Arava je kontraindikovana kod pacijenata sa teškom hipoproteinemijom ili poremećajem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Hematološke reakcije

Zajedno sa ALT, mora da se uradi kompletna krvna slika, uključujući i leukocitarnu formulu i broj trombocita pre početka lečenja leflunomidom kao i svake 2 nedelje tokom prvih 6 meseci lečenja i svakih 8 nedelja posle toga.

Kod pacijenata kod kojih već postoji anemija, leukopenija i/ili trombocitopenija kao i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom koštane srži ili kod onih kod kojih postoji supresija koštane srži, rizik od hematoloških poremećaja je povećan. Ako se jave takvi efekti, treba razmotriti smanjenje nivoa A771726 u plazmi "washout" procedurom (videti ispod).

U slučaju ozbiljnih hematoloških reakcija, uključujući pancitopeniju, primena leka Arava kao i svakog drugog mijelosupresivnog leka koji se istovremeno uzima mora da se obustavi i da se otpočne "washout" procedura leflunomida.

Kombinacije sa drugim lekovima

Uzimanje leflunomida sa antimalaricima koji se koriste kod reumatskih bolesti (npr. hlorohina i hidroksihlorohina), intramuskularnim ili oralnim preparatima zlata, D-penicilaminom, azatioprinom, i drugim imunosupresivnim lekovima, uključujući i inhibitore tumor nekrotičnog faktora alfa (TNF-I), nije do sada adekvatno proučeno u randomizovanim studijama (sa izuzetkom metotreksata, videti odeljak 4.5). Rizik udružen sa kombinovanom terapijom, posebno pri dugotrajnom lečenju, nije poznat. S obzirom da takva terapija može da dovede do aditivne ili čak sinergističke toksičnosti (npr. hepato- ili hematotoksičnosti), kombinacija sa drugim DMARD (npr. metotreksatom) nije preporučljiva.

Istovremena primena teriflunomida sa leflunomidom se ne preporučuje, jer je teriflunomid jedinjenje koje nastaje iz leflunomida.

Prebacivanje na druge načine lečenja

S obzirom da leflunomid dugo ostaje u organizmu, prelazak na drugi DMARD (npr. metotreksat) bez obavljanja "washout" procedure (videti ispod) može povećati verovatnoću za dodatni rizik čak i nakon dužeg perioda posle prelaska na takav lek (npr. za kinetičku interakciju, organsku toksičnost).

Slično tome, nedavno lečenje sa hepatotoksičnim ili hematotoksičnim lekovima (npr. metotreksat) može da dovede do povećanja neželjenih dejstava; zbog toga, pre početka lečenja leflunomidom mora prethoditi pažljiva procena odnosa korist/rizik i takođe se preporučuje pažljivi nadzor u početnoj fazi posle prelaska na drugi lek.

Reakcije na koži

U slučaju ulceroznog stomatitisa, uzimanje leflunomida treba obustaviti.

Veoma retki slučajevi *Stevens Johnson*-ovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize i teškog osipa kože sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS*) prijavljeni su kod pacijenata lečenih leflunomidom. Čim se primete reakcije na koži i/ili sluzokoži koje navode na sumnju da je reč o ozbiljnim reakcijama, uzimanje leka Arava i svih drugih lekova treba da se obustavi i treba odmah da se otpočne sa "washout" procedurom leflunomida. Potpuna "washout" procedura je od suštinskog značaja u takvim slučajevima. U takvim slučajevima ponovno izlaganje leflunomidu je kontraindikovano (v. odeljak 4.3).

Prijavljivana je pojava pustularne psorijaze i pogoršanja već postojeće psorijaze nakon upotrebe leflunomida. Može se razmatrati prekid terapije uzimajući u obzir sadašnju bolest pacijenta i anamnezu.

Infekcije

Poznato je da lekovi koji imaju imunosupresivne osobine, kao leflunomid, mogu da prouzrokuju povećanu osetljivost na infekcije, uključujući i oportunističke infekcije. Infekcije mogu biti teže po prirodi i stoga zahtevati rano i energično lečenje. U slučaju da se jave ozbiljne, infekcije koje se ne mogu kontrolisati, može biti neophodno da se prekine sa lečenjem leflunomidom i primeni "washout" procedura kao što je dalje opisano.

Pojava retkih slučajeva progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) zabeležena je kod pacijenata koji uzimaju leflunomid zajedno sa drugim imunosupresivnim lekovima.

Pre početka lečenja kod svih pacijenata je potrebno utvrditi da li postoji aktivna ili neaktivna („latentna“) tuberkuloza, prema lokalnim preporukama. To može da uključuje istoriju bolesti, mogući prethodni kontakt sa tuberkulozom i/ili adekvatnu skrining metodu kao što je rendgensko snimanje pluća, tuberkulinski test i/ili test otpuštanja interferona gama, zavisno od primenljivosti. Lekari koji propisuju lek moraju biti upozoreni na rizik za pojavu lažno negativnog rezultata tuberkulinskog kožnog testa, naročito kod teško bolesnih i imunokompromitovanih pacijenata. Pacijenti sa tuberkulozom u istoriji bolesti moraju biti pažljivo praćeni zbog mogućnosti reaktivacije infekcije.

Respiratorne reakcije

Intersticijalna plućna bolest, kao i retki slučajevi plućne hipertenzije, registrovana je tokom lečenja leflunomidom (videti odeljak 4.8). Rizik od pojave ovih oboljenja može biti povećan kod pacijenata koji već u istoriji bolesti imaju intersticijalnu bolest pluća. Intersticijalna bolest pluća je potencijalno fatalni poremećaj do kojeg može doći u akutnom obliku tokom terapije. Pulmonalni simptomi, kao što su kašalj i dispneja, mogu da budu razlog za prekid terapije i, po potrebi, za dalje ispitivanje.

Periferna neuropatija

Prijavljivani su slučajevi periferne neuropatije kod pacijenata koji su bili na terapiji lekom Arava. Stanje se popravilo kod većine pacijenata nakon prekida terapije. Međutim, postoji velika varijabilnost u konačnom ishodu, npr. kod nekih pacijenata neuropatija se potpuno povukla dok se kod nekih pacijenata simptomi uporno održavaju. Starost iznad 60 godina, istovremena upotreba neurotoksičnih lekova i dijabetes mogu da povećaju rizik od razvoja periferne neuropatije. Ako kod pacijenta koji je na terapiji lekom Arava dođe do pojave periferne neuropatije, treba razmotriti prekid terapije i sprovođenje „washout“ procedure (videti odeljak 4.4).

Kolitis

Kolitis, uključujući mikroskopski kolitis, je zabeležen kod pacijenata koji su lečeni leflunomidom. Kod pacijenata na terapiji leflunomidom se pojavljuje neobjašnjiva hronična dijareja pa treba sprovesti odgovarajuće dijagnostičke procedure.

Krvni pritisak

Krvni pritisak se mora proveriti pre početka uzimanja leflunomida i periodično posle toga.

Planiranje porodice (preporuke za muškarce)

Pacijenti muškog pola treba da budu svesni mogućnosti prouzrokovanja fetalne toksičnosti, zbog čega se, tokom lečenja leflunomidom, mora osigurati pouzdana kontracepcija.

Ne postoje posebni podaci o rizicima od fetalne toksičnosti koju su prouzrokovali muškarci. Međutim, ni studije na životinjama za procenu ovog specifičnog rizika, još nisu sprovedene. Kako bi se umanjio svaki mogući rizik, muškarci koji žele da dobiju dete treba da razmotre prekid primene leflunomida i da započnu sa primenom holestiramina u dozi od 8 g 3 puta na dan tokom 11 dana ili 50 g aktivnog uglja u prahu 4 puta na dan tokom 11 dana.

U svakom slučaju, koncentracija A771726 u plazmi se tada meri prvi put. Nakon toga koncentracija A771726 u plazmi mora se ponovo izmeriti posle intervala od najmanje 14 dana. Ako su obe izmerene koncentracije u plazmi ispod 0,02 mg/L i protekne period čekanja od najmanje 3 meseca, rizik od fetalne toksičnosti je veoma nizak.

"Washout" procedura

Holestiramin u dozi od 8 g primenjuje se 3 puta na dan. Umesto toga, može se dati 50 g aktivnog uglja u prahu 4 puta na dan. Trajanje potpune "washout" procedure obično iznosi 11 dana. Trajanje može da bude modifikovano u zavisnosti od kliničkih ili laboratorijskih varijabli.

Laktoza

Lek Arava sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcija su sprovedena samo kod odraslih.

Povećanje neželjenih dejstava može da se javi u slučaju nedavne istovremene upotrebe hepatotoksičnih ili hematotoksičnih lekova ili kada se nakon lečenja leflunomidom primenjuju takvi lekovi bez prethodnog "washout" perioda (videti takođe i uputstvo za kombinovanje sa drugim načinima lečenja, odeljak 4.4). Zbog toga se preporučuje praćenje enzima jetre i hematoloških parametara u početnoj fazi prelaska na lek.

Metotreksat

U maloj studiji (n=30) u kojoj je istovremeno primenjivan leflunomid (10 do 20 mg dnevno) sa metotreksatom (10 do 25 mg nedeljno) primećeno je dvostruko do trostruko povećanje enzima jetre kod 5 od 30 pacijenata. Sva ova povećanja su nestala, i to kod 2 pacijenta tokom daljeg uzimanju oba leka i kod 3 pacijenta nakon prekida uzimanja leflunomida. Kod drugih 5 pacijenata primećena su povećanja veća od trostrukog koja su takođe nestala, 2 uz nastavak uzimanja oba leka i 3 posle prekida uzimanja leflunomida.

Kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom nisu zabeležene farmakokinetičke interakcije između leflunomida (10mg do 20mg na dan) i metotreksata (10mg do 25mg nedeljno).

Vakcinacije

Nema kliničkih podataka o efikasnosti i bezbednosti vakcinacija tokom lečenja leflunomidom. Međutim vakcinacija sa živim atenuisanim vakcinama se ne preporučuje. Treba imati u vidu dugo poluvreme eliminacije leflunomida kada se razmatra primena žive atenuisane vakcine posle prestanka uzimanja leka Arava.

Varfarin i drugi kumarinski antikoagulansi

Zabeleženi su slučajevi povećanog protrombinskog vremena, kada su leflunomid i varfarin primenjivani zajedno. Farmakodinamske interakcije sa varfarinom su zabeležene sa A771726 u kliničkoj farmakološkoj studiji (videti dole). Zbog toga, kod istovremene primene sa varfarinom preporučuje se, strogo praćenje i monitoring Internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *international normalized ratio* - INR).

NSAIL/Kortikosteroidi

Ako pacijent već uzima nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) i/ili kortikosteroide sa primenom se može nastaviti i nakon započinjanja primene leflunomida.

Dejstvo drugih lekova na leflunomid:

Holestiramin ili aktivni uglj

Preporuka je da se pacijenti koji upotrebljavaju leflunomid ne leče holestiraminom niti aktivnim ugljem u prahu jer to dovodi do brzog i značajnog smanjenja koncentracije A771726 u plazmi (aktivnog metabolita leflunomida; videti takođe odeljak 5). Smatra se da je mehanizam nastanka ovog smanjenja prekid enterohepatičke cirkulacije i/ili gastrointestinalne dijalize A771726.

CYP 450 inhibitori i induktori

In vitro ispitivanja inhibicije u ljudskim mikrozomima jetre ukazuju da su citohromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 i 3A4 uključeni u metabolizam leflunomida. *In vivo* studijom interakcije leflunomida sa cimetidinom (nespecifični slab inhibitor citohroma P450 (CYP)) ustanovljeno je da ne postoji značajan uticaj na izloženost A771726. Posle istovremene upotrebe pojedinačne doze leflunomida kod pacijenata koji su

primali višestruke doze rifampicina (nespecifičnog induktora citohroma P450) maksimalne koncentracije metabolita A771726 uvećane su za 40%, dok PIK nije bila značajno promenjena. Mehanizam ovog efekta nije jasan.

Dejstvo leflunomida na druge lekove:

Oralni kontraceptivi

U studiji u kojoj je leflunomid upotrebljavan istovremeno sa trofaznom oralnom kontraceptivnom pilulom koja sadrži 30 mikrograma etinilestradiola kod zdravih žena, nije bila smanjena kontraceptivna aktivnost pilule, dok je farmakokinetika A771726 bila u predviđenim granicama. Farmakokinetičke interakcije sa oralnim kontraceptivima primećene su za A771726 (videti dole).

Sledeća farmakokinetička i farmakodinamska ispitivanja interakcija su sprovedena za A771726 (glavni aktivni metabolit leflunomida). Budući da se slične interakcije među lekovima ne mogu isključiti za leflunomid u preporučenim dozama, sledeći rezultati ispitivanja i preporuke se moraju razmotriti kod pacijenata na terapiji leflunomidom:

Dejstvo na repaglinid (CYP2C8 supstrat)

Zabeleženo je povećanje prosečne C_{max} i PIK (1,7 odnosno 2,4 puta) za repaglinid, nakon ponovljenih doza A771726, što ukazuje da je A771726 inhibitor CYP2C8 *in vivo*. Zato se preporučuje praćenje pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove koji se metabolišu putem CYP2C8, kao što su repaglinid, paklitaksel, pioglitazon ili rosiglitazon, zbog moguće povećane izloženosti leku.

Dejstvo na kofein (CYP1A2 supstrat)

Ponovljene doze A771726 smanjile su prosečnu C_{max} i PIK kofeina (CYP1A2 supstrat) za 18%, odnosno za 55%, što ukazuje da bi A771726 mogao biti slab induktor CYP1A2 *in vivo*. Zato se lekovi koji se metabolišu uz CYP1A2 (kao što su duloksetin, alosetron, teofilin i tizanidin) moraju oprezno koristiti tokom lečenja leflunomidom, budući da može doći do smanjenja efikasnosti ovih lekova.

Dejstvo na supstrate organskog anjonskog transportera 3 (OAT 3)

Zabeleženo je povećanje prosečne C_{max} i PIK (1,43 odnosno 1,54 puta) za cefahlor, nakon ponovljenih doza A771726, što ukazuje da je A771726 inhibitor OAT3 *in vivo*. Zato se preporučuje oprez kod istovremene primene leflunomida sa supstratima OAT3, kao što su cefahlor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat, zidovudin.

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

Zabeleženo je povećanje prosečne C_{max} i PIK (2,65 odnosno 2,51 puta) za rosuvastatin, nakon ponovljenih doza A771726. Međutim, nije zabeležen očigledan uticaj ovog povećanja izloženosti rosuvastatinu u plazmi na aktivnost HMG-CoA reduktaze. Ako se koriste zajedno, doza rosuvastatina ne sme preći 10 mg jedanput dnevno. Za ostale supstrate BCRP (npr. metotreksat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doksorubicin) i OATP porodice, naročito inhibitore HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotreksat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), istovremena primena se takođe mora sprovoditi uz oprez. Pacijente je potrebno pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma preterane izloženosti lekovima i potrebno je razmotriti smanjenje doze tih lekova.

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

Zabeleženo je povećanje prosečne C_{max} i PIK₀₋₂₄ (1,58 odnosno 1,54 puta) za etinilestradiol i povećanje prosečne C_{max} i PIK₀₋₂₄ (1,33 odnosno 1,41 puta) za levonorgestrel, nakon ponovljenih doza A771726. Iako se ne očekuje negativan uticaj ove interakcije na efikasnost oralnih kontraceptiva, potrebno je razmotriti vrstu terapije oralnim kontraceptivima.

Dejstvo na varfarin (CYP2C9 supstrat)

Ponovljene doze A771726 nisu imale uticaj na farmakokinetiku S-varfarina, što ukazuje da A771726 nije ni inhibitor niti induktor CYP2C9. Ipak, primećeno je smanjenje maksimalne vrednosti internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) za 25% kod istovremene primene A771726 sa varfarinom, u poređenju sa monoterapijom varfarinom. Zato, kod istovremene primene varfarina, preporučuje se pažljivo praćenje i nadzor INR-a.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Smatra se da aktivni metabolit leflunomida, A771726, prouzrokuje ozbiljna oštećenja fetusa ako se uzima u toku trudnoće. Lek Arava je kontraindikovano u trudnoći (videti odeljak 4.3).

Žene u generativnom dobu moraju da primenjuju pouzdanu kontracepciju za vreme uzimanja, i do dve godine posle uzimanja leka (videti „period čekanja“ u daljem tekstu) ili do 11 dana posle terapije (videti skraćenu „washout“ proceduru u daljem tekstu).

Pacijentkinja treba da bude posavetovana da ako joj kasni menstruacija ili iz bilo kog drugog razloga sumnja da je u drugom stanju, odmah mora da obavesti lekara kako bi se odradili testovi na trudnoću, i ako su pozitivni, lekar i pacijentkinja treba da razgovaraju o rizicima po trudnoću. Moguće je da brzo smanjenje nivoa aktivnog metabolita u krvi primenom procedure eliminacije leka (dalje je opisana u tekstu), nakon prvog kašnjenja menstruacije, može da smanji rizik po fetus od leflunomida.

U maloj prospektivnoj studiji kod žena (n=64) koje su nenamerno ostale u drugom stanju, a koje su uzimale leflunomid ne duže od tri nedelje nakon začeća i kod kojih je usledila procedura eliminacije leka, nije zapažena značajna razlika (p=0,13) u ukupnoj stopi važnih strukturalnih defekata (5,4%) u odnosu na bilo koju od dve poredbene grupe (4,2% kod grupe žena sa istim oboljenjem (n=108) i 4,2% kod zdravih trudnica (n=78)).

Za žene koje primaju terapiju leflunomidom i koje žele da ostanu u drugom stanju, preporučuje se jedna od sledećih procedura kako bi se osiguralo da ne dođe do izloženosti fetusa toksičnim koncentracijama A771726 (ciljne koncentracije ispod 0,02 mg/L):

Period čekanja:

Za nivo A771726 u plazmi mogu se očekivati vrednosti iznad 0,02 mg/L tokom produženog perioda. Smanjenje koncentracije ispod 0,02 mg/L može se očekivati oko 2 godine nakon prestanka uzimanja leflunomida.

Posle 2 godine perioda čekanja, koncentracija A771726 u plazmi se određuje po prvi put. Nakon toga, koncentracija A771726 u plazmi mora ponovo da se odredi posle intervala od najmanje 14 dana. Ako su obe koncentracije u plazmi ispod 0,02 mg/L ne očekuje se teratogeni rizik.

Za detaljnije podatke u vezi sa testiranjem uzoraka molimo Vas da kontaktirate Nosioca dozvole za stavljanje leka u promet ili njegovog lokalnog zastupnika (videti odeljak 7).

"Washout" procedura:

Posle prestanka lečenja leflunomidom:

- daje se holestiramin u dozi od 8 g, 3 puta dnevno tokom perioda od 11 dana,
- alternativno, daje se 50 g aktivnog uglja u prahu 4 puta dnevno tokom perioda od 11 dana.

Međutim, posle bilo kojeg od "washout" postupaka, potrebno je potvrđivanje pomoću 2 odvojena testa u intervalu od najmanje 14 dana i perioda čekanja od mesec i po dana između prve pojave koncentracije u plazmi ispod 0,02 mg/L i oplodnje.

Ženama u reproduktivnom periodu treba reći da je potreban period čekanja od 2 godine posle prekida lečenja pre nego što ostanu u drugom stanju. Ako se smatra da period čekanja od oko 2 godine, uz upotrebu pouzdane kontracepcije, nije praktičan, savetuje se profilaktička primena "washout" procedure.

I holestiramin i aktivni uglj u prahu mogu da utiču na resorpciju estrogena i progestogena tako da pouzdana kontracepcija oralnim kontraceptivima nije garantovana tokom "washout" procedure holestiraminom ili aktivnim ugljem u prahu. Preporučuje se korišćenje alternativnih kontraceptivnih metoda.

Dojenje

Studije na životinjama pokazuju da leflunomid ili njegovi metaboliti prelaze u majčino mleko. Zbog toga žene koje doje ne smeju da uzimaju leflunomid.

Plodnost

Rezultati ispitivanja plodnosti na životinjama su pokazali da lek nema uticaja na mušku i žensku plodnost, ali su u ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza zabeležena neželjena dejstva na muške reproduktivne organe (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

U slučaju pojave neželjenih dejstava kao što su vrtoglavica, sposobnost pacijenta da se koncentriše i da reaguje adekvatno može da bude ugrožena. U takvim slučajevima pacijenti ne treba da voze automobile niti da upravljaju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva na leflunomid su: blago povećanje krvnog pritiska, leukopenija, parestezija, glavobolja, vrtoglavica, dijareja, nauzeja, povraćanje, poremećaji na nivou oralne sluzokože (npr. aftozni stomatitis, ulceracije u ustima), bol u abdomenu, povećano opadanje kose, ekcemi, osip (uključujući i makulo-papularni osip), svrab, suva koža, tenosinovitis, povećan nivo CPK, anoreksija, gubitak težine (obično neznan), astenija, blage alergijske reakcije i porast parametara funkcije jetre (transaminaza (posebno ALT), sa manjom učestalošću gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina)).

Klasifikacija očekivanih učestalosti neželjenih dejstava:

Veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1,000$) veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su svrstana po opadajućoj ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Retka: teške infekcije, uključujući i sepsu koja može da bude fatalna.

Slično drugim lekovima sa imunosupresivnim potencijalom, leflunomid može da poveća osetljivost prema infekcijama, uključujući i oportunističke infekcije (videti odeljak 4.4). Na taj način, ukupna učestalost infekcija može da se poveća (posebno rinitis, bronhitis i pneumonija).

Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)

Rizik od maligniteta, posebno od limfoproliferativnih poremećaja, je povećan kod upotrebe nekih imunosupresiva.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Česta: leukopenija (leukociti > 2 G/L)

Povremena: anemija, blaga trombocitopenija (trombociti < 100 G/L)

Retka: pancitopenija (verovatno uzrokovana antiproliferativnim mehanizmom), leukopenija (leukociti < 2 G/L) eozinofilija,

Veoma retka: agranulocitoza

Nedavna, istovremena ili konsekutivna upotreba potencijalno mijelotoksičnih agenasa može da bude dovedena u vezu sa većim rizikom od hematoloških dejstava.

Poremećaji imunskog sistema

Česta: blage alergijske reakcije

Veoma retka: teške anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, vaskulitis, uključujući kutani nekrotički vaskulitis

Poremećaji metabolizma i ishrane

Česta: povišen nivo CPK

Povremena: hipokalijemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija

Retka: povišen nivo LDH

Nepoznata: hipourikemija

Psihijatrijski poremećaji

Povremena: anksioznost

Poremećaji nervnog sistema

Česta: parestezije, glavobolja, vrtoglavica, periferna neuropatija

Kardiološki poremećaji

Česta: blago uvećanje krvnog pritiska

Retka: ozbiljno povećanje krvnog pritiska

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Retka: intersticijalno oboljenje pluća (uključujući i intersticijalni pneumonitis), koje može biti i fatalno

Nepoznata: plućna hipertenzija.

Gastrointestinalni poremećaji

Česta: kolitis uključujući mikroskopski kolitis kao što je limfocitni kolitis, kolageni kolitis, dijareja, mučnina, povraćanje, poremećaj oralne sluzokože (npr. aftozni stomatitis, ulceri u ustima), bol u abdomenu

Povremena: poremećaji ukusa

Veoma retka: pankreatitis.

Hepatobilijarni poremećaji

Česta: povišeni parametri jetre (transaminaze (posebno ALT), manje često gama-GT, alkalna fosfataza, bilirubin)

Retka: hepatitis, žutica/holestaza

Veoma retka: ozbiljna oštećenja jetre kao što su insuficijencija jetre i akutna nekroza jetre koja može da bude fatalna

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Česta: povećan gubitak kose, ekcem, osip (uključujući makopapularni osip), svrab, suva koža

Povremena: urtikarija

Veoma retka: toksična epidermalna nekroliza, *Stevens – Johnson-ov* sindrom, eritema multiforme

Nepoznata: kutani lupus eritematozus, pustularna psorijaza ili pogoršanje već postojeće psorijaze, teški osip kože sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS*)

Poremećaji mišićno-skeletnog sistema i vezivnog tkiva

Česta: tenosinovitis

Povremena: ruptura tetiva

Renalni i urinarni poremećaji

Nepoznata: bubrežna insuficijencija

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Nepoznata: marginalno (reverzibilno) smanjenje koncentracije sperme, ukupnog broja spermatozoida i rapidna progresivna pokretljivost

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Česta: anoreksija, gubitak na težini (obično beznačajan), astenija

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Postoje izveštaji o hroničnom predoziranju kod pacijenata koji su uzimali leflunomid svakog dana, u dozi do 5 puta većoj od preporučene dnevne doze, i izveštaji o akutnom predoziranju kod odraslih i dece. Nije bilo prijavljenih neželjenih dejstava kod većine zabeleženih slučajeva predoziranja. Neželjena dejstva koja su u skladu sa bezbednosnim profilom za leflunomid bila su: bol u abdomenu, mučnina, dijareja, uvećani nivoi enzima jetre, anemija, leukopenija, pruritus i osip.

Terapija predoziranja

U slučaju predoziranja ili toksičnosti, preporučuju se holestiramin ili aktivni uglj za ubrzanje eliminacije. Holestiramin koji je primenjivan oralno u dozi od 8 g tri puta dnevno tokom 24 sata, trojici zdravih dobrovoljaca smanjio je nivo A771726 u plazmi za oko 40% u roku od 24 sata i za 49% do 65% u roku od 48 sati.

Davanje aktivnog uglja (suspendovani prašak) oralno ili putem nazogastrične sonde (50 g svakih 6 sati tokom 24 sata) smanjio je koncentracije aktivnog metabolita A771726 u plazmi za 37% tokom 24 sata i za 48% tokom 48 sati.

“Washout” procedure se mogu ponoviti ako je to klinički neophodno.

Studije i sa hemodijalizom i sa CAPD (hroničnom ambulantom peritonealnom dijalizom) pokazuju da se A771726, primarni metabolit leflunomida, ne može ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: selektivni imunosupresivi

ATC šifra: L04AA13

Humana farmakologija

Leflunomid je antireumatski agens koji modifikuje bolest, sa antiproliferativnim osobinama.

Farmakologija kod eksperimentalnih životinja

Leflunomid je efikasan u životinjskim modelima artritisa i drugih autoimunskih bolesti i transplantacije, uglavnom ako se daje tokom faze senzitivizacije. Ima imunomodulatorna/imunosupresivna svojstva, ponaša se kao antiproliferativni agens i poseduje antiinflamatorne osobine. Leflunomid ispoljava najbolje zaštitne efekte na životinjskim modelima autoimunskih bolesti kada se daje u ranoj fazi progresije bolesti.

In vivo, brzo se i gotovo u potpunosti metaboliše do A771726 koji je aktivan *in vitro* i smatra se odgovornim za terapijsko dejstvo.

Mehanizam dejstva

A771726, aktivni metabolit leflunomida, inhibira humani enzim dihidroorotat dehidrogenazu (DHODH) i ispoljava antiproliferativnu aktivnost.

Klinička bezbednost i efikasnost

Reumatoidni artritis

Efikasnost leflunomida u lečenju reumatoidnog artritisa je pokazana u 4 kontrolisane studije (1 u fazi II i 3 u fazi III). Ispitivanje faze II, studija YU203, na 402 randomizovano odabrana pacijenta sa aktivnim reumatoidnim artritismom u odnosu na placebo (n=102), leflunomid 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) ili 25 mg dnevno (n=104). Trajanje lečenja iznosilo je 6 meseci.

Svi pacijenti koji su uzimali leflunomid u ispitivanjima faze III uzimali su početnu dozu od 100 mg tokom 3 dana. Studijom MN301 bili su obuhvaćeni randomizovano odabranih 358 pacijenata sa aktivnim reumatoidnim artritismom, koji su dobijali: leflunomid 20 mg/dan (n=133), sulfasalazin 2 g/dan (n=133), ili placebo (n=92). Lečenje je trajalo 6 meseci. Studija MN303 je jednostruko slepi opcioni produžetak studije

MN301, u trajanju od šest meseci bez placebo grupe, i imala je za cilj dvanaestomesečno upoređenje efikasnosti leflunomida i sulfasalazina.

Studija MN302 izvedena je na 999 randomizovanih pacijenata sa aktivnim reumatoidnim artritisom koji su dobijali leflunomid 20 mg/dan (n=501) ili metotraksat 7,5 mg/nedeljno koji je povećan na 15 mg/nedeljno (n=498). Suplementacija folatima bila je izborna i uzimalo ju je samo 10% pacijenata. Lečenje je trajalo 12 meseci.

Studija US301 izvedena je na 482 randomizovano odabrana pacijenta sa aktivnim reumatoidnim artritisom koji su uzimali leflunomid 20 mg/dan (n=182), metotraksat 7,5 mg/nedeljno, koji je povećan na 15 mg/nedeljno (n=182), ili placebo (n=118). Svi pacijenti su uzimali folate 1 mg dva puta dnevno. Lečenje je trajalo 12 meseci.

Leflunomid je u dnevnoj dozi od najmanje 10 mg (10 do 25 mg u studiji YU203, 20 mg u studijama MN301 i US301) bio statistički značajno efikasniji od placebo u smanjivanju znakova i simptoma reumatoidnog artritisa u sva 3 placebo kontrolisana ispitivanja. Stepni odgovora (engl. *response rate*) prema kriterijumima Američkog udruženja reumatologa (engl. *American College of Rheumatology - ACR*) u studiji YU203 su bili 27,7% za placebo, 31,9% za 5 mg, 50,5% za 10 mg i 54,5% za 25 mg/dan. U ispitivanjima faze III, stopa odgovora prema kriterijumima ACR za leflunomid 20 mg na dan prema placebo bili su 56,4% prema 28,6% (studija MN301), i 49,4% prema 26,3% (studija US301). Posle 12 meseci aktivnog lečenja, stepni odgovora prema kriterijumima ACR kod pacijenata koji su uzimali leflunomid su bili 52,3% (studije MN301/303) kod pacijenata koji su uzimali sulfasalazin, 64,8% (studija MN302), 43,9% (studija US301) kod pacijenata koji su uzimali metotreksat. U studiji MN302 leflunomid je bio značajno manje efikasan od metotreksata.

Međutim, nisu zabeležene značajne razlike između leflunomida i metotreksata kada je reč o parametrima primarne efikasnosti. Nije primećena razlika između leflunomida i sulfasalazina (studija MN301). Efekat lečenja leflunomidom je bio očigledan nakon 1 meseca, stabilizovan u roku od 3 do 6 meseci, i nastavljen tokom lečenja.

Randomizovana, dvostruko slepa, neinferiorna studija paralelnih grupa imala je za cilj da se uporede relativne efikasnosti dve različite dnevne doze održavanja leflunomida, 10 mg i 20 mg. Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da su rezultati ispitivanja efikasnosti doze održavanja od 20 mg dnevno bili povoljniji, dok je s druge strane, bezbednost doze od 10 mg dnevno bila bolja.

Pedijatrijska populacija

Leflunomid je ispitivan u multicentričnoj randomizovanoj, dvostruko slepoj, aktivno kontrolisanoj studiji na 94 pacijenta (po 47 u svakoj grupi) sa poliartikularnim juvenilnim reumatoidnim artritisom. Pacijenti su bili uzrasta od 3-17 godina sa aktivnim tokom poliartikularnog JRA, bez obzira na vrstu nastupa bolesti ili na prethodno neuzimanje metotreksata ili leflunomida. U ovom ispitivanju, udarna doza i doza održavanja leflunomida se zasnivala na tri kategorije telesne mase: < 20 kg, 20-40 kg i > 40 kg. Posle 16 nedelja terapije, razlike u stepenu odgovora bile su statistički značajno veće u korist metotreksata za JRA za Definiciju poboljšanja (DOI) $\geq 30\%$ ($p = 0.02$). Kod pacijenata sa odgovorom, ovaj efekat održavan je tokom 48 nedelja (videti odeljak 4.2). Slika neželjenih dejstava leflunomida i metotreksata bila je slična, ali je doza korišćena kod lakše kategorije dece dovela do manjeg stepena neželjenih dejstava (vidi odeljak 5.2). Na osnovu ovih podataka ne mogu se preporučiti efikasne i bezbedne doze.

Psorijazni artritis

Efikasnost leka Arava je dokazana u jednoj kontrolisanoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji 3L01 izvršenoj na 188 pacijenata sa psorijaznim artritisom, koji su lečeni sa 20 mg na dan. Lečenje je trajalo 6 meseci.

Lečenje leflunomidom 20 mg na dan bilo je značajno efikasnije u poređenju sa placebo u smanjivanju simptoma artritisa kod pacijenata sa psorijatičnim artritisom: PsARC (kriterijum odgovora kod psoriaznog artritisa) (engl. *Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria*) bilo je 59% odgovora u grupi koja je uzimala leflunomid i 29,7% u placebo grupi u roku od 6 meseci ($p < 0,0001$). Efekat leflunomida na poboljšanje funkcije i smanjenje lezija na koži bio je blag.

Postmarkentiška ispitivanja

U okviru randomizovane studije procenjena je stopa klinički efikasnog odgovora kod pacijenata sa ranim reumatoidnim artritisom (n=121) koji prethodno nisu bili na lečenju antireumatskim lekovima koji modifikuju bolest (DMARD) i koji su, podeljeni u dve paralelne grupe, primali 20 mg odnosno 100 mg

leflunomida tokom početnog, duplo-slepeg perioda od 3 dana. Nakon početnog perioda usledio je tromesečni period održavanja, otvorenog tipa, tokom koga su obe grupe primale 20 mg leflunomida dnevno. Nije zapažena inkrementalna ukupna korist u populaciji kod koje je uspostavljen režim sa primenom udarne doze. Podaci u pogledu bezbednosti, dobijeni iz obe grupe, bili su u skladu sa poznatim profilom bezbednosti leflunomida, međutim incidenca gastrointestinalnih neželjenih dejstava i povišenih enzima jetre težila je većim vrednostima kod pacijenata koji su primali udarnu dozu od 100 mg leflunomida.

5.2. Farmakokinetički podaci

Leflunomid se brzo konvertuje u aktivni metabolit, A771726, metabolizmom prvog prolaska (otvaranje prstena) u zidu creva i u jetri. U studiji sa radioaktivno obeleženim ¹⁴C-leflunomidom izvršenoj na tri zdrava dobrovoljca, nije detektovan nepromenjeni leflunomid u plazmi, urinu ili fecesu. U drugim studijama, nepromenjeni leflunomid je retko detektovan u plazmi, međutim u količini koja se meri u nanogram/mL. Jedini radioaktivno obeleženi metabolit koji je detektovan u plazmi bio je A771726. Ovaj metabolit je odgovoran za celokupno *in vivo* dejstvo leka Arava.

Resorpcija

Podaci iz studije ¹⁴C pokazuju da se najmanje 82 do 95% uzete doze leka resorbuje. Vreme do postizanja maksimalnih koncentracija A771726 u plazmi je veoma promenljivo; najviši nivoi u plazmi mogu da se postignu između 1 sata i 24 sata posle pojedinačne doze. Leflunomid može da se uzima sa hranom jer je stepen resorpcije uporediv u slučaju uzimanja leka sa hranom i na tašte. Zbog veoma dugačkog poluvremena eliminacije A771726 (oko 2 nedelje), udarna doza od 100 mg tokom 3 dana je korišćena u kliničkim studijama kako bi se postiglo brzo postizanje ravnotežnih stanja A771726. Bez udarne doze, procenjuje se da bi postizanje ravnotežnog stanja koncentracija plazme zahtevalo skoro dva meseca primene. Kod primene ponovljenog doziranja kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, farmakokinetički parametri A771726 bili su linearni kada je reč o doziranju od 5 do 25 mg. U ovim studijama, kliničko dejstvo bilo je u uskoj korelaciji sa koncentracijom A771726 u plazmi i u vezi sa dnevnom dozom leflunomida. Pri dozi od 20 mg na dan, prosečna koncentracija A771726 u plazmi u ravnotežnom stanju je oko 35 mikrograma/mL. U ravnotežnom stanju nivoi plazme se akumuliraju oko 33- do 35-puta u poređenju sa pojedinačnom dozom.

Distribucija

U humanoj plazmi, A771726 se u velikoj meri vezuje za proteine (albumin). Nevezani deo A771726 je oko 0,62%. Vezivanje A771726 je linearno u opsegu teorijskih koncentracija. Vezivanje A771726 je nešto manje i promenljivije u plazmi pacijenata sa reumatoidnim artritisom ili hroničnom bubrežnom insufijencijom. Značajno vezivanje A771726 za proteine može da dovede do istiskivanja drugih lekova koji se u visokoj meri vezuju za proteine. *In vitro* studije interakcije leflunomida sa varfarinom na nivou vezivanja za proteine plazme, pri klinički relevantnim koncentracijama, ne pokazuju da ovi lekovi stupaju u interakciju. Slične studije su pokazale da ibuprofen i diklofenak ne istiskuju A771726, dok je nevezani deo A771726 povećan za 2- do 3-puta u prisustvu tolbutamida. A771726 je istiskivao ibuprofen, diklofenak i tolbutamid dok je nevezani deo ovih lekova bio uvećan samo za 10% do 50%. Nema pokazatelja da su ova dejstva od kliničkog značaja. U skladu sa velikim vezivanjem, A771726 ima mali prividni volumen distribucije (oko 11 litara). Nema preferencijalnog preuzimanja od strane eritrocita.

Biotransformacija Leflunomid se metaboliše u jedan primaran (A771726) i mnogo manje sporednih metabolita uključujući TFMA (4-trifluorometilanilin). Metabolička biotransformacija leflunomida u A771726 i naknadni metabolizam A771726 nije kontrolisan jednim enzimom i pokazalo se da se dešava u mikrozomima i citosolu ćelija. Studije interakcije sa cimetidinom (nespecifičnim inhibitorom citohrom P450) i rifampicinom (nespecifičnim induktorom citohrom P450) pokazuju da su *in vivo* CYP enzimi uključeni u metabolizam leflunomida samo u manjoj meri.

Eliminacija

Eliminacija A771726 je spora i karakterišće se klirensom od oko 31 mL na sat. Poluvreme eliminacija kod pacijenata je oko 2 nedelje. Posle uzimanja radioaktivno obeleženog leflunomida, radiokativnost je podjednako detektovana u fecesu, verovatno kao posledica bilijarne ekskrecije, kao i u urinu. A771726 se još uvek može naći u urinu i fecesu 36 dana posle jednokratnog uzimanja. Glavni urinarni metaboliti su derivati glukuronida nastali iz leflunomida (uglavnom u uzorcima 0 do 24 sata) i derivat oksanilne kiseline A771726. Glavna komponenta u fecesu bio je A771726.

Ustanovljeno je kod ljudi da uzimanje oralne suspenzije dobijene od aktivnog uglja u prahu ili holestiramina dovodi do brzog i značajnog povećanja stepena eliminacije A771726 i smanjenja njegovih koncentracija u plazmi (vidi odeljak 4.9). Smatra se da do ovoga dolazi mehanizmom gastrointestinalne dijalize i/ili prekidom enterohepatičke recirkulacije.

Poremećaj funkcije bubrega

Leflunomid je bio dat u pojedinačnoj dozi oralno od 100 mg trojici pacijenata koji su bili na hemodijalizi i trojici pacijenata koji su bili na kontinuiranoj peritonealnoj dijalizi (CAPD). Ustanovljeno je da je farmakokinetika A771726 kod CAPD pacijenata bila slična kao i kod zdravih dobrovoljaca. Brža eliminacija A771726 je primećena kod pacijenata na dijalizi koja nije nastala ekstrakcijom leka u dijalizatu.

Poremećaj funkcije jetre

Nema podataka u vezi sa lečenjem pacijenata sa insuficijencijom jetre. Aktivni metabolit A771726 se u velikoj meri vezuje za proteine i izlučuje preko hepatičkog metabolizma i bilijarne sekrecije. Na ove procese može da utiče disfunkcija jetre.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika A771726 posle oralne primene leflunomida ispitivana je kod 73 pedijatrijska pacijenta sa poliartikularnim Juvenilnim Reumatoidnim Artritisom (JRA), uzrasta od 3-17 godina. Rezultati analize populacione farmakokinetike ovih ispitivanja pokazali su da deca telesne mase ≤ 40 kg imaju smanjenu sistemsku ekspoziciju (merenu pomoću C_{ss}) na A771726 u odnosu na odrasle pacijente sa reumatoidnim artritisom (vidi odeljak 4.2).

Starije osobe

Farmakokinetički podaci kod starijih osoba (> 65 godina) ograničeni su, ali su u skladu sa onima kod mlađih odraslih osoba.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Leflunomid, primenjen oralno i intraperitonealno, ispitivan je u odnosu na akutnu toksičnost na miševima i pacovima. Kod ponovljene primene oralnim putem na miševima do tri meseca, na pacovima i psima do šest meseci i na majmunima do mesec dana, ustanovljeno je da su glavni ciljni organi za toksičnost leka bili koštana srž, krv, gastrointestinalni trakt, koža, slezina, timus i limfni čvorovi. Glavni efekti bili su anemija, leukopenija, smanjenje broja trombocita i panmijelopatija i posledica osnovnog načina dejstva leka (inhibicija sinteze DNK). Kod pacova i pasa bila su nađena *Heinz*-ova telešca i/ili *Howell-Jolly*-eva telešca. Drugi efekti nađeni na srcu, jetri, kornei i respiratornom traktu, mogu da se objasne infekcijama izazvanih imunosupresijom. Toksičnost na životinjama nađena je kod doza koje su bile ekvivalentne sa terapijskim dozama kod ljudi.

Leflunomid nije mutagen. Međutim, manji metabolit TFMA (4-trifluorometilalanin) izaziva klastogene efekte i tačkaste mutacije *in vitro*, dok nema dovoljno informacija koje bi ukazivale na mogućnost da on takve efekte izaziva i *in vivo*.

Kod ispitivanja karcinogenosti na pacovima, leflunomid nije ispoljio karcinogeni potencijal. Kod ispitivanja karcinogenosti na miševima, ustanovljena je povećana incidenca malignih limfoma kod mužjaka u grupi najveće primenjivane doze, što se pripisuje imunosupresivnom dejstvu leflunomida. Kod ženki miševa, ustanovljena je dozno-zavisna povećana incidenca bronhiolo-alveolarnih adenoma i kacinoma pluća. Relevantnost tog nalaza na miševima u odnosu na kliničku upotrebu leflunomida nije pouzdana.

Leflunomid nije ispoljio antigeno dejstvo na životinjama.

Leflunomid je delovao embriotoksično i teratogeno kod pacova i kunića u dozama u rasponu terapijskih koncentracija kod ljudi, a ispoljio je i neželjena dejstva na muške reproduktivne organe kod ispitivanja toksičnosti sa ponavljanim dozama.

Fertilitet nije bio smanjen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

laktoza, monohidrat;
skrob, kukuruzni;
povidon K 25;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat
krospovidon.

Film tablete:

Hipromeloza 2910 5mPa.s;
makrogol 8000;
titan-dioksid (E171);
gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)
talk

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u dobro zatvorenoj bočici.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Plastična bočica od polietilena visoke gustine (HDPE) zapremine 100 mL, sa zatvaračem sa navojem od polietilena visoke gustine i integrisanim desikantom (natrijum-aluminijum-silikat).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna plastična bočica sa 30 film tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD, Španskih boraca 3/VI, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00535-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 13.07.2001.

Datum poslednje obnove dozvole: 25.10.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2017.