

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Leflunomidă Sandoz 20 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține leflunomidă 20 mg.

#### Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză (sub formă de lactoză monohidrat) 152 mg și lecitină (derivată din soia) 0,12 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimatele filmate sunt rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de aproximativ 8 mm, cu o linie mediană pe una dintre fețe. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Leflunomidă Sandoz este indicată pentru tratamentul pacienților adulți cu:

- poliartrită reumatoidă activă, ca “medicament antireumatic modificator al bolii” (MAMB),
- artrită psoriazică activă

Un tratament recent sau concomitent cu MAMB hepatotoxice sau hematotoxice (de exemplu metotrexat) poate determina creșterea riscului de reacții adverse grave; de aceea, la începerea tratamentului cu leflunomidă trebuie luate în considerare cu atenție aspectele beneficiu/risc.

În plus, dacă se înlocuiește leflunomida cu alt MAMB fără să se urmeze procedura de eliminare (vezi pct. 4.4), poate crește, de asemenea, riscul de reacții adverse grave, chiar pentru un timp îndelungat după înlocuire.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către specialiști cu experiență în tratamentul poliartritei reumatoide și artritei psoriazice.

Alanin aminotransferaza (ALT) sau glutamopiruvat transferaza serică (GPTS) și testarea completă a elementelor figurate sanguine, inclusiv număratoarea diferențiată a leucocitelor și număratoarea plachetelor, trebuie efectuate simultan și cu aceeași frecvență:

- înainte de începerea tratamentului cu leflunomidă,

- la fiecare două săptămâni în primele șase luni de tratament, și
- la fiecare 8 săptămâni după aceea (vezi pct. 4.4).

### Doze

În poliartrita reumatoidă: tratamentul cu leflunomidă se începe de obicei cu o doză de încărcare de 100 mg o dată pe zi, timp de 3 zile.

- Omiterea dozei de încărcare poate reduce riscul de reacții adverse (vezi pct. 5.1). Doza de întreținere recomandată este 10 mg până la 20 mg leflunomidă o dată pe zi, în funcție de severitatea (activitatea) bolii.
- Pentru artrita psoriazică: tratamentul cu leflunomidă se începe cu o doză de încărcare de 100 mg o dată pe zi timp de 3 zile. Doza de întreținere recomandată este de 20 mg leflunomidă o dată pe zi (vezi pct. 5.1).

Efectul terapeutic apare, de obicei, după 4-6 săptămâni și se poate intensifica în continuare până la 4-6 luni.

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

### *Copii și adolescenți*

Leflunomidă Sandoz nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu vârsta sub 18 ani, deoarece eficacitatea și siguranța în artrita reumatoidă juvenilă (ARJ) nu au fost demonstrate (vezi pct. 5.1 și 5.2).

### Mod de administrare

Comprimatele filmate de Leflunomidă Sandoz trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de lichid. Proporția absorbției leflunomidei nu este influențată de aportul concomitent de alimente.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate (în special la cei cu antecedente de sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf) la substanța activă, la principalul metabolit teriflunomidă, alune sau soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu insuficiență hepatică.
- Pacienți cu stări imunodeficitare severe, de exemplu SIDA.
- Pacienți cu funcție medulară semnificativ deprimată sau cu anemie, leucopenie, neutropenie sau trombocitopenie semnificative, determinate de alte cauze decât artrita reumatoidă sau psoriazică.
- Pacienți cu infecții grave (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă, deoarece experiența clinică la această grupă de pacienți este insuficientă.

- Pacienți cu hipoproteinemie severă, de exemplu în cazul sindromului nefrotic.
- Femei gravide sau femei aflate în perioada fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu leflunomidă și ulterior, atât timp cât concentrațiile plasmatiche ale metabolitului activ rămân peste 0,02 mg/l (vezi pct. 4.6). Înaintea începerii tratamentului cu leflunomidă, trebuie exclusă eventualitatea existenței unei sarcini.
- Femei care alăptează (vezi pct. 4.6).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### *Interferențe cu determinarea concentrațiilor de calciu ionizat*

Măsurarea concentrației de calciu ionizat ar putea arăta valori fals scăzute în timpul tratamentului cu leflunomidă și/sau teriflunomidă (metabolitul activ al leflunomidei) în funcție de tipul de analizor folosit pentru calciu ionizat (de exemplu analizor de gaze din sânge). Prin urmare, posibilitatea observării de concentrații scăzute de calciu ionizat trebuie să fie pusă sub semnul întrebării la pacienții sub tratament cu leflunomidă sau teriflunomidă. În cazul unor măsurători puse sub semnul întrebării, se recomandă determinarea concentrației totale de calciu seric corectată cu albumină.

Administrarea concomitentă cu MAMB hepatotoxice sau hematotoxice (de exemplu metotrexat) nu este recomandată.

Metabolitul activ al leflunomidei, A771726, are un timp de înjumătățire plasmatică lung, în general de 1 până la 4 săptămâni. Chiar dacă tratamentul cu leflunomidă a fost întrerupt, pot să apară reacții adverse grave (de exemplu hepatotoxicitate, hematotoxicitate sau reacții alergice, vezi mai jos). De aceea, atunci când apar astfel de reacții toxice sau dacă, din orice alt motiv, este necesară epurarea rapidă a A771726 din organism, trebuie urmată procedura de eliminare. Procedura poate fi repetată dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Pentru procedurile de eliminare și alte acțiuni recomandate în cazul sarcinii dorite sau neintenționate, vezi pct. 4.6.

Colita, inclusiv colita microscopică a fost raportată la pacienții tratați cu leflunomidă. La pacienții sub tratament cu leflunomidă care prezintă diaree cronică inexplicabilă, trebuie efectuate procedurile corespunzătoare de diagnosticare.

##### *Reacții hepatice*

În timpul tratamentului cu leflunomidă, s-au raportat cazuri rare de afectare hepatică severă, inclusiv cazuri cu evoluție letală. Majoritatea cazurilor au apărut în timpul primelor 6 luni de tratament. Tratamentul concomitent cu alte medicamente hepatotoxice a fost prezent frecvent. Este esențial ca recomandările privind monitorizarea să fie respectate cu strictețe.

ALT (GPTS) trebuie controlată înaintea începerii tratamentului cu leflunomidă și cu aceeași frecvență ca numărătoarea completă a elementelor figurate sanguine (la fiecare două săptămâni) în timpul primelor șase luni de tratament și apoi la fiecare 8 săptămâni.

În cazul creșterii valorilor ALT (GPTS) de 2 până la 3 ori limita superioară a valorilor normale, se poate lua în considerare reducerea dozei de la 20 mg la 10 mg, iar monitorizarea trebuie efectuată săptămânal. Dacă valorile ALT (GPTS) crescute de peste 2 ori limita superioară a valorilor normale

persistă sau dacă valorile ALT sunt de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu leflunomidă trebuie întrerupt și trebuie inițiată procedura de eliminare. Se recomandă ca monitorizarea enzimelor hepatice să se mențină și după întreruperea tratamentului cu leflunomidă, până când valorile enzimelor hepatice se normalizează.

Deoarece sunt posibile efecte hepatotoxice aditive, este recomandat să se evite consumul de băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu leflunomidă.

Deoarece metabolitul activ al leflunomidei, A771726, este legat în proporție mare de proteinele plasmatică și este epurat prin metabolizare hepatică și excreție biliară, este de așteptat ca, la pacienții cu hipoproteinemie, concentrațiile plasmatică de A771726 să fie crescute. Leflunomidă Sandoz este contraindicat la pacienții cu hipoproteinemie severă sau cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3).

#### *Reacții hematologice*

Odată cu determinarea ALT, trebuie efectuată o numărătoare completă a elementelor figurate sanguine, inclusiv numărătoare diferențiată a leucocitelor și numărătoare plachetelor, înaintea începerii tratamentului cu leflunomidă, apoi la fiecare 2 săptămâni în primele 6 luni de tratament și apoi la fiecare 8 săptămâni.

La pacienții cu anemie, leucopenie și/sau trombocitopenie preexistente, precum și la pacienții cu funcție medulară deprimată sau la cei cu risc de mielosupresie, riscul de tulburări hematologice este crescut. Dacă apar astfel de tulburări, trebuie luată în considerare procedura de eliminare (vezi mai jos) pentru scăderea concentrațiilor plasmatică ale metabolitului A771726.

În caz de reacții hematologice severe, inclusiv pancitopenie, trebuie întrerupt tratamentul cu Leflunomidă Sandoz și cu orice alt tratament mielosupresiv concomitent și trebuie inițiată procedura de eliminare.

#### *Asocieri cu alte tratamente*

Asocierea leflunomidei cu antimalaricele utilizate în bolile reumatice (de exemplu clorochina și hidroxiclorochina), sărurile de aur injectabile sau orale, D-penicilamina, azatioprina și alte medicamente imunosupresoare, incluzând Inhibitori ai Factorului de Necroză Tumorală alfa nu a fost studiată adecvat până în prezent în studiile clinice randomizate (cu excepția metotrexatului, vezi pct. 4.5). Riscul asociat tratamentului combinat, în special în cazul tratamentului pe termen lung, nu este cunoscut. Deoarece un astfel de tratament poate duce la toxicitate aditivă sau chiar sinergică (de exemplu hepato- sau hematotoxicitate), asocierea cu un alt MAMB (de exemplu metotrexat) nu este recomandată.

Administrarea concomitentă de teriflunomidă cu leflunomidă nu este recomandată, deoarece leflunomida este compusul de bază al teriflunomidei.

#### *Înlocuirea cu alte tratamente*

Deoarece leflunomida persistă în organism timp îndelungat, înlocuirea cu un alt MAMB (de exemplu metotrexat) fără efectuarea procedurii de eliminare (vezi mai jos) poate crește probabilitatea de riscuri aditive, chiar după un timp îndelungat de la înlocuire (adică interacțiune cinetică, toxicitate de organ).

Similar, tratamentul recent cu medicamente hepatotoxice sau hematotoxice (de exemplu metotrexat) poate intensifica reacțiile adverse; de aceea, începerea tratamentului cu leflunomidă trebuie luată în

considerare cu atenție, având în vedere aceste aspecte beneficiu/risc, iar în faza inițială a înlocuirii tratamentului, se recomandă o monitorizare mai atentă.

#### *Reacții cutanate*

În caz de stomatită ulceroasă, tratamentul cu leflunomidă trebuie întrerupt.

La pacienții tratați cu leflunomidă, au fost semnalate cazuri foarte rare de sindrom Stevens Johnson sau necroliză epidermică toxică și erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). Imediat ce se observă reacții adverse cutanate și/sau pe mucoase care ridică suspiciunea unor astfel de reacții severe, Leflunomidă Sandoz și orice alt tratament asociat trebuie întrerupte și inițiată imediat procedura de eliminare a leflunomidei. O eliminare completă este esențială în astfel de cazuri. În astfel de cazuri, este contraindicată reluarea tratamentului cu leflunomidă (vezi pct. 4.3).

După utilizarea de leflunomidă au fost raportate psoriazis pustular și agravarea psoriazisului. Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare ținând cont de boala pacientului și antecedentele acestuia.

#### *Infecții*

Este cunoscut faptul că medicamentele cu proprietăți imunosupresoare - ca leflunomida - pot crește susceptibilitatea pacienților la infecții, inclusiv infecții oportuniste. Infecțiile pot fi de natură mai severă și, de aceea, pot necesita un tratament precoce și energetic. În cazul în care apar infecții severe, necontrolate, poate fi necesară întreruperea tratamentului cu leflunomidă și inițierea procedurii de eliminare, descrise mai jos.

Au fost raportate cazuri rare de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) la pacienții cărora li se administrează leflunomidă suplimentar altor medicamente imunosupresoare.

Înainte de începerea tratamentului, toți pacienții trebuie evaluați în vederea depistării tuberculozei active și inactice ("latentă"), conform recomandărilor locale. Această evaluare poate include anamneză, posibile contacte anterioare cu focare de tuberculoză, și/sau testări corespunzătoare cum sunt radiografie pulmonară cu raze x, testarea tuberculină și/sau test cu interferon-gamma, după caz. Medicii care prescriu acest medicament sunt atenționați cu privire la riscul apariției rezultatelor fals negative ale intradermoreacției la tuberculină, mai ales la pacienții grav bolnavi sau cu imunitatea compromisă. Pacienții cu antecedente de tuberculoză trebuie monitorizați cu atenție din cauza posibilei reactivări a infecției.

#### *Reacții respiratorii*

În timpul tratamentului cu leflunomidă, s-au raportat cazuri de pneumopatie interstițială (vezi pct. 4.8), precum și cazuri rare de hipertensiune pulmonară. Riscul acestei apariții poate fi crescut la pacienții care au antecedente de pneumonie interstițială. Pneumopatia interstițială este o afecțiune cu potențial letal, care poate apărea în formă acută în timpul tratamentului. Apariția simptomelor pulmonare, cum sunt tusea și dispneea, poate constitui un motiv de întrerupere a tratamentului și de investigații ulterioare, după caz.

#### *Neuropatia periferică*

Au fost raportate cazuri de neuropatie periferică la pacienții care utilizează leflunomidă. Majoritatea pacienților au prezentat o ameliorare după întreruperea tratamentului cu leflunomidă. Cu toate acestea, a existat o variabilitate largă a rezultatului final, unii pacienți au prezentat neuropatie curabilă și alți

pacienți au avut simptome persistente. Pentru persoanele cu vârsta de peste 60 ani, administrarea concomitentă de medicamente neurotoxice și diabetul zaharat pot crește riscul de neuropatie periferică. Dacă un pacient care ia leflunomidă dezvoltă neuropatie periferică trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu leflunomidă și trebuie inițiată procedura de eliminare a medicamentului (vezi pct. 4.4).

#### *Tensiunea arterială*

Tensiunea arterială trebuie controlată înaintea începerii tratamentului cu leflunomidă și periodic după aceea.

#### *Procrearea (recomandări pentru bărbați)*

Bărbații trebuie avertizați despre posibila toxicitate fetală de origine paternă. De asemenea, în timpul tratamentului cu leflunomidă, contracepția trebuie garantată.

Nu există date specifice cu privire la riscul de toxicitate fetală de origine paternă. Cu toate acestea, nu s-au efectuat studii la animale pentru evaluarea acestui risc specific. Pentru a minimaliza orice risc posibil, bărbații care doresc să aibă un copil trebuie să aibă în vedere întreruperea tratamentului cu leflunomidă și administrarea de colestiramină 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile sau de pulbere de cărbune activat 50 g de 4 ori pe zi, timp de 11 zile.

În ambele cazuri, după aplicarea procedurii, se determină pentru prima dată concentrația plasmatică a metabolitului A771726. În continuare, concentrația plasmatică a metabolitului A771726 trebuie determinată încă o dată după un interval de cel puțin 14 zile. Dacă ambele valori ale concentrației plasmatică sunt sub 0,02 mg/l și după o perioadă de așteptare de minim 3 luni, riscul de toxicitate fetală este foarte mic.

#### *Procedura de eliminare*

Se administrează colestiramină 8 g de 3 ori pe zi, zilnic. Alternativ, se administrează 50 g pulbere de cărbune activat de 4 ori pe zi, zilnic. Durata eliminării complete este, de obicei, de 11 zile. Durata se poate modifica în funcție de datele clinice sau de rezultatul testelor de laborator.

#### *Leflunomida Sandoz conține lactoză, lecitină (derivată din soia) și sodiu*

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență totală a lactazei sau malabsorbția glucozei-galactozei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține lecitină (derivată din soia). Pacienții alergici la arahide sau soia nu ar trebui să ia acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per comprimat filmat, practic fără sodiu.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

Creșterea frecvenței reacțiilor adverse poate să apară în cazul utilizării recente sau concomitente a medicamentelor hepatotoxice sau hematotoxice sau atunci când tratamentul cu leflunomidă este urmat

de astfel de medicamente fără efectuarea procedurii de eliminare (vezi, de asemenea, recomandările privind asocierea cu alte tratamente, pct. 4.4.). De aceea, se recomandă monitorizarea atentă a enzimelor hepatice și a parametrilor hematologici, în faza inițială a tratamentului de înlocuire.

#### Metotrexat

Într-un studiu clinic restrâns (n = 30) în care s-au administrat concomitent leflunomidă (10 până la 20 mg pe zi) și metotrexat (10 până la 25 mg pe săptămână), s-a observat o creștere de 2 până la 3 ori a enzimelor hepatice la 5 din cei 30 pacienți. În toate cazurile, creșterile au fost reversibile, la 2 pacienți în condițiile administrării în continuare a ambelor medicamente și la 3 pacienți după întreruperea leflunomidei. O creștere mai mare decât de 3 ori limita superioară a valorilor normale a fost observată la alți 5 pacienți. Și în aceste cazuri creșterile au fost reversibile, la 2 pacienți în condițiile administrării în continuare a ambelor medicamente și la 3 pacienți după întreruperea leflunomidei.

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică între leflunomidă (10 până la 20 mg pe zi) și metotrexat (10 până la 25 mg pe săptămână).

#### Vaccinarea

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la eficacitatea și siguranța vaccinării în timpul tratamentului cu leflunomidă.

Totuși, nu se recomandă vaccinarea cu vaccinuri vii atenuate. Timpul lung de înjumătățire plasmatică a leflunomidei trebuie luat în considerare atunci când se recomandă vaccinarea cu un vaccin viu atenuat după ce s-a întrerupt tratamentul cu Leflunomidă Sandoz.

#### Warfarină și alte anticoagulante cumarinice

La administrarea concomitentă de leflunomidă și warfarină au fost raportate cazuri de creștere a timpului de protrombină. Într-un studiu de farmacologie clinică (vezi mai jos), a fost observată o interacțiune farmacodinamică între warfarină și A771726. Prin urmare, atunci când warfarina sau un alt anticoagulant cumarinic este administrat concomitent, se recomandă monitorizarea atentă și în dinamică a valorilor international normalised ratio (INR).

#### AINS/Corticosteroizi

Dacă pacientul se află sub tratament cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și/sau glucocorticoizi, acestea pot fi administrate în continuare după începerea tratamentului cu leflunomidă.

Efectul altor medicamente asupra leflunomidei:

#### Colestiramină sau cărbune activat

Se recomandă ca la pacienții tratați cu leflunomidă să nu se administreze concomitent colestiramină sau pulbere de cărbune activat, deoarece acestea determină scăderea rapidă și semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale metabolitului A771726 (metabolitul activ al leflunomidei; vezi, de asemenea, pct. 5). Se consideră că mecanismul implică întreruperea circuitului enterohepatic și/sau eliminarea gastro-intestinală a metabolitului A771726.

#### Inhibitori și inductori ai izoenzimei CYP450

Studiile de inhibare in vitro, efectuate pe microzomi hepatici umani, sugerează că izoenzimele 1A2,

2C19 și 3A4 ale citocromului P450 (CYP) sunt implicate în metabolizarea leflunomidei. Un studiu privind interacțiunile efectuat *in vivo* cu leflunomidă și cimetidină (inhibitor slab, nespecific al citocromului P450 (CYP)) a demonstrat că nu există un impact semnificativ asupra expunerii la A771726. După administrarea concomitentă a unei doze unice de leflunomidă la subiecți cărora li se administrau doze multiple de rifampicină (inductor nespecific al citocromului P450), concentrațiile plasmatiche maxime ale A771726 au crescut cu aproximativ 40%, în timp ce ASC nu s-a modificat semnificativ. Mecanismul acestui efect nu este clar.

Efectul leflunomidei asupra altor medicamente:

#### *Contraceptive orale*

Într-un studiu efectuat la voluntare sănătoase care au utilizat leflunomidă concomitent cu un contraceptiv oral trifazic, conținând etinilestradiol 30 μg, nu s-a redus eficacitatea medicamentului contraceptiv, iar farmacocinetica metabolitului A771726 a rămas în limitele predictibile. A fost observată o interacțiune farmacocinetică între contraceptivele orale și A771726 (vezi mai jos).

Următoarele studii privind interacțiunile farmacocinetice și farmacodinamice au fost efectuate cu A771726 (principalul metabolit activ al leflunomidei). La pacienții tratați cu leflunomidă, trebuie luate în considerare următoarele rezultate din studii și recomandări, deoarece nu pot fi excluse interacțiuni medicamentoase similare pentru leflunomida administrată în dozele recomandate:

Efectul asupra repaglinidei (substrat al izoenzimei CYP2C8)

După administrarea unor doze repetate de A771726, a existat o creștere a valorilor medii ale  $C_{max}$  și ASC pentru repaglinidă (de 1,7 ori și, respectiv, de 2,4 ori), ceea ce sugerează că A771726 este un inhibitor al izoenzimei CYP2C8 *in vivo*. Prin urmare, se recomandă supravegherea pacienților care utilizează concomitent medicamente metabolizate de izoenzima CYP2C8, cum sunt repaglinida, paclitaxelul, pioglitazona sau rosiglitazona, deoarece expunerea la acestea poate fi mai mare.

Efectul asupra cafeinei (substrat al izoenzimei CYP1A2)

Dozele repetate de A771726 au scăzut valorile medii ale  $C_{max}$  și ASC pentru cafeină (substrat al izoenzimei CYP1A2) cu 18% și, respectiv, cu 55%, ceea ce sugerează că A771726 poate fi un inductor slab al izoenzimei CYP1A2 *in vivo*. Prin urmare, medicamentele metabolizate de izoenzima CYP1A2 (cum sunt duloxetina, alosetronul, teofilina și tizanidina) trebuie utilizate cu precauție în timpul tratamentului, deoarece acesta poate determina diminuarea eficacității acestor medicamente.

Efectul asupra substraturilor transportorului de anioni organici 3 (OAT3)

După administrarea unor doze repetate de A771726, a existat o creștere a valorilor medii ale  $C_{max}$  și ASC pentru cefaclor (de 1,43 ori și, respectiv, de 1,54 ori), ceea ce sugerează că A771726 este un inhibitor al OAT3 *in vivo*. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când se administrează concomitent cu substraturi ale OAT3, cum sunt cefaclorul, benzilpenicilina, ciprofloxacina, indometacinul, ketoprofenul, furosemida, cimetidina, metotrexatul, zidovudina.

Efectul asupra substraturilor BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) și/sau ale polipeptidelor transportoare de anioni organici B1 și B3 (OATP1B1/B3)

După administrarea unor doze repetate de A771726, a existat o creștere a valorilor medii ale  $C_{max}$  și ASC pentru rosuvastatină (de 2,65 ori și, respectiv, de 2,51 ori). Cu toate acestea, nu a existat, aparent, nicio influență a acestei creșteri a expunerii plasmatiche la rosuvastatină asupra activității hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductazei. În cazul administrării concomitente, doza de rosuvastatină nu trebuie să depășească 10 mg o dată pe zi. De asemenea, în cazul altor substraturi ale



BCRP (de exemplu metotrexat, topotecan, sulfasalazină, daunorubicină, doxorubicină) și ale familiei OATP, în special al inhibitorilor HMG-CoA reductazei (de exemplu simvastatină, atorvastatină, pravastatină, metotrexat, nateglinidă, repaglinidă, rifampicină), administrarea concomitentă trebuie efectuată cu precauție. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor și simptomelor expunerii în exces la medicamente și trebuie luată în considerare reducerea dozelor acestor medicamente.

Efectul asupra contraceptivelor orale (etinilestradiol 0,03 mg și levonorgestrel 0,15 mg)

S-a raportat o creștere a  $C_{max}$  și  $ASC_{0-24}$  medii ale etinilestradiolului (de 1,58 ori, respectiv, de 1,54 ori) și o creștere a  $C_{max}$  și  $ASC_{0-24}$  ale levonorgestrelului (de 1,33 ori, respectiv, 1,41 ori) după administrarea unor doze repetate de A771726. Deși nu se așteaptă ca această interacțiune să aibă un efect negativ asupra eficacității contraceptivelor orale, trebuie acordată atenție tipului de contraceptive orale utilizate.

Efectul asupra warfarinei (substrat al izoenzimei CYP2C9)

Administrarea de doze repetate de A771726 nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii L-warfarinei, ceea ce indică faptul că A771726 nu este inhibitor sau inductor al izoenzimei CYP2C9. Cu toate acestea, s-a observat o scădere cu 25% a valorilor maxime ale international normalised ratio (INR) atunci când A771726 a fost administrat concomitent cu warfarina, comparativ cu warfarina utilizată în monoterapie. Prin urmare, atunci când warfarina este administrată concomitent, se recomandă monitorizarea atentă și în dinamică a valorilor INR.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Metabolitul activ al leflunomidei, A771726, este suspectat că determină malformații congenitale grave, atunci când este administrat în timpul sarcinii. Leflunomida este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și până la 2 ani după întreruperea tratamentului (vezi mai jos “perioada de așteptare”) sau până la 11 zile după întreruperea tratamentului (vezi mai jos “procedura de eliminare”).

Pacienta trebuie să fie sfătuită că, în cazul oricărei întârzieri a menstruației sau al oricărui alt motiv de a suspecta o sarcină, trebuie să informeze imediat medicul pentru a efectua un test de sarcină, iar dacă testul este pozitiv, medicul și pacienta trebuie să discute despre riscul la care este expusă sarcina. Dacă procedura de eliminare, descrisă mai jos, este instituită de îndată ce se constată întârzierea menstruației, este posibil ca scăderea rapidă a concentrațiilor plasmatiche ale metabolitului activ să permită reducerea riscului fetal determinat de leflunomidă.

Într-un studiu prospectiv restrâns (n=64) efectuat la femei care au devenit gravide în mod neplanificat, în timpul tratamentului cu leflunomidă pentru maxim 3 săptămâni după concepție, urmat de o procedură de eliminare a medicamentului, nu s-au observat diferențe semnificative (p=0,13) ale ratelor globale ale defectelor structurale majore ale produsului de concepție (5,4%) comparativ cu oricare dintre alte grupuri (4,2% în grupul afectat de boală [n=108] și 4,2% în grupul gravidelor sănătoase [n=78]).

Femeilor care urmează tratament cu leflunomidă și doresc să rămână gravide, li se recomandă una dintre următoarele proceduri, pentru a se asigura că fătul nu este expus la concentrații toxice de A771726 (concentrația limită este sub 0,02 mg/l):

### *Perioada de așteptare*

Concentrațiile plasmatice ale A771726 pot fi de peste 0,02 mg/l pentru o perioadă lungă de timp. Este de așteptat ca acestea să scadă sub 0,02 mg/l după aproximativ 2 ani de la întreruperea tratamentului cu leflunomidă.

După o perioadă de așteptare de 2 ani, se măsoară concentrația plasmatică a A771726 prima dată. În continuare, concentrația plasmatică a A771726 trebuie determinată din nou după un interval de cel puțin 14 zile. Dacă ambele concentrații plasmatice sunt sub 0,02 mg/l, nu este de așteptat un risc teratogen.

Pentru informații suplimentare cu privire la testare, vă rugăm să contactați Deținătorul Autorizației de punere pe piață sau reprezentanța sa locală (vezi pct. 7).

### *Procedura de eliminare*

După întreruperea tratamentului cu leflunomidă:

- se administrează colestiramină 8 g de trei ori pe zi, zilnic, timp de 11 zile,
- alternativ, se administrează pulbere de cărbune activat 50 g de 4 ori pe zi, zilnic, timp de 11 zile.

Cu toate acestea, chiar dacă se efectuează procedura de eliminare, sunt necesare 2 determinări separate ale concentrațiilor plasmatice ale A771726, la interval de cel puțin 14 zile și o perioadă de așteptare de o lună și jumătate între prima concentrație plasmatică sub 0,02 mg/l și fertilizare.

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie informate că este necesară o perioadă de așteptare de 2 ani după întreruperea tratamentului cu leflunomidă, înainte de a avea o sarcină. Dacă o perioadă de așteptare de aproximativ doi ani, în condiții de utilizare a unei metode contraceptive eficiente, nu este considerată aplicabilă, poate fi recomandată instituirea profilactică a procedurii de eliminare.

Atât colestiramina cât și cărbunele activat pot influența absorbția estrogenilor și progestativelor astfel încât, utilizarea contraceptivelor orale nu poate garanta o contracepție sigură în cursul procedurii de eliminare cu colestiramină sau cărbune activat. Se recomandă să se utilizeze o altă metodă contraceptivă.

### Alăptarea

Studiile la animale au arătat că leflunomida sau metaboliții săi trec în laptele matern. De aceea, femeile care alăptează nu trebuie să utilizeze leflunomidă.

### Fertilitatea

Rezultatele studiilor privind fertilitatea la animale nu au arătat efecte asupra fertilității masculine și feminine, dar au fost observate efecte adverse asupra organelor de reproducere masculine în studiile de toxicitate cu doze repetate (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

În cazul apariției unor reacții adverse cum sunt amețelile, poate fi afectată capacitatea pacientului de a se concentra și de a reacționa corespunzător. În astfel de situații, pacienții trebuie să evite să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la leflunomidă sunt, de obicei: creștere ușoară a tensiunii arteriale, leucopenie, parestezii, cefalee, amețeli, diaree, greață, vărsături, afectări ale mucoasei bucale (de exemplu stomatită aftoasă, ulceratii la nivelul cavității bucale), dureri abdominale, cădere excesivă a părului, eczemă, erupții cutanate tranzitorii (inclusiv erupții cutanate maculopapulare), prurit, xerodermie, tenosinovită, creșterea CPK, anorexie, scădere ponderală (de obicei nesemnificativă), astenie, reacții alergice ușoare și creștere a parametrilor hepatici (transaminaze (în special ALT), mai rar gamma-GT, fosfatază alcalină, bilirubină).

Clasificarea frecvențelor așteptate:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

### *Infecții și infestări*

Rare: infecții severe, inclusiv sepsis, care poate fi letal

Ca și alte medicamente cu potențial imunosupresor, leflunomida poate crește susceptibilitatea la infecții, inclusiv infecții oportuniste (vezi, de asemenea, pct. 4.4). De aceea, incidența globală a infecțiilor poate crește (în special a rinitei, bronșitei și pneumoniei).

### *Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)*

Riscul de tumori maligne, în special de sindroame limfoproliferative, este crescut în cazul utilizării anumitor medicamente imunosupresoare.

### *Tulburări hematologice și limfatice*

Frecvente: leucopenie (leucocite  $> 2$  g/l)  
Mai puțin frecvente: anemie, trombocitopenie ușoară (trombocite  $< 100$  g/l)  
Rare: pancitopenie (probabil prin mecanism antiproliferativ), leucopenie (leucocite  $< 2$  g/l), eozinofilie  
Foarte rare: agranulocitoză

Utilizarea recentă, concomitentă sau consecutivă de medicamente cu potențial mielotoxic poate fi asociată cu un risc crescut de efecte hematologice.

### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Frecvente: reacții alergice ușoare  
Foarte rare: reacții anafilactice/anafilactoide severe, vasculită, inclusiv vasculită cutanată necrotizantă

### *Tulburări metabolice și de nutriție*

Frecvente: creștere a CPK  
Mai puțin frecvente: hipopotasemie, hiperlipemie, hipofosfatemie  
Rare: creștere a LDH  
Cu frecvență necunoscută: hipouricemie

### *Tulburări psihice*

Mai puțin frecvente: anxietate

### *Tulburări ale sistemului nervos*

Frecvente: parestezii, cefalee, amețeli, neuropatie periferică

### *Tulburări cardiace*

Frecvente: creștere ușoară a tensiunii arteriale

Rare: creștere severă a tensiunii arteriale

### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Rare: afecțiuni pulmonară interstițială (inclusiv pneumopatie interstițială), care poate fi letală

Cu frecvență necunoscută Hipertensiune pulmonară

### *Tulburări gastro-intestinale*

Frecvente: diaree, greață, vărsături, afectare a mucoasei bucale (de exemplu stomatită aftoasă, ulceratii la nivelul cavității bucale), durere abdominală, colită inclusiv colită microscopică cum sunt colita limfocitară, colita colagenoasă

Mai puțin frecvente: tulburări ale gustului

Foarte rare: pancreatită

### *Tulburări hepatobiliare*

Frecvente: modificare a testelor de laborator hepatice (transaminaze [mai ales ALT], mai rar gamma-GT, fosfatază alcalină, bilirubină)

Rare: hepatită, icter/colestază

Foarte rare: afectare hepatică severă, cum sunt insuficiența hepatică și necroza hepatică acută, care pot fi letale

### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Frecvente: cădere excesivă a părului, eczemă, erupții cutanate tranzitorii (inclusiv erupții cutanate maculopapulare), prurit, xerodermie

Mai puțin frecvente: urticarie

Foarte rare: necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf

Cu frecvență necunoscută: lupus eritematos cutanat, psoriazis pustular și agravare a psoriazisului

### *Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*

Frecvente: tenosinovită

Mai puțin frecvente: ruptură de tendon

### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

Cu frecvență necunoscută: insuficiență renală

### *Tulburări ale aparatului genital și sânului*

Cu frecvență necunoscută: scădere ușoară (reversibilă) a concentrației spermei, a numărului total de spermatozoizi și a motilității lor rapid progresive

### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Frecvente: anorexie, scădere ponderală (de obicei ne semnificativă), astenie

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### *Simptome*

Au fost raportate cazuri de supradozaj cronic la pacienții care au utilizat Leflunomidă Sandoz în doze zilnice de până la cinci ori doza zilnică recomandată și cazuri de supradozaj acut la adulți și copii. În majoritatea cazurilor de supradozaj, nu s-au raportat evenimente adverse. Evenimentele adverse concordante cu profilul de siguranță al leflunomidei au fost: durere abdominală, greață, diaree, creșterea a valorilor enzimelor hepatice, anemie, leucopenie, prurit și erupții cutanate tranzitorii.

### *Tratament*

În caz de supradozaj sau intoxicație, se recomandă administrarea de colestiramină sau cărbune activat, pentru a accelera eliminarea. La trei voluntari sănătoși, s-a demonstrat că administrarea de colestiramină, oral, în doză de 8 g de trei ori pe zi, timp de 24 de ore, a scăzut concentrația plasmatică a metabolitului A771726 cu aproximativ 40% în 24 ore și cu 49% până la 65% în 48 ore.

S-a arătat că administrarea de cărbune activat (pulbere trecută în suspensie) pe cale orală sau pe sondă nazo-gastrică (50 g la fiecare 6 ore, timp de 24 ore) reduce concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ A771726 cu 37% în 24 ore și cu 48% în 48 ore.

Aceste proceduri de eliminare pot fi repetate dacă situația clinică le necesită.

Studiile efectuate în condiții de hemodializă sau DPCA (dializă peritoneală cronică ambulatorie) au demonstrat că A771726, metabolitul principal al leflunomidei, nu este dializabil.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA13

#### *Date farmacologice obținute la om*

Leflunomida este un medicament antireumatic modificator al bolii, cu proprietăți antiproliferative.

#### *Date farmacologice obținute la animale*

Leflunomida este eficientă pe modele animale cu artrită și cu alte boli autoimune și transplant, în

special dacă este administrată în faza de sensibilizare. Are caracteristici imunomodulatoare/imunosupresoare, acționează ca medicament antiproliferativ și prezintă proprietăți antiinflamatoare.

Leflunomida demonstrează cele mai bune efecte protectoare pe modele animale cu boli autoimune dacă se administrează în faza precoce de evoluție a bolii.

*In vivo*, este rapid și aproape complet metabolizată în A771726, care este activ *in vitro* și presupus responsabil de efectul terapeutic.

#### *Mecanismul de acțiune*

A771726, metabolitul activ al leflunomidei, inhibă dihidroorotat dehidrogenaza umană (DHODH) și prezintă activitate antiproliferativă.

#### Eficacitatea și siguranța clinică

##### *Poliartrita reumatoidă*

Eficacitatea leflunomidei în tratamentul poliartritei reumatoide a fost demonstrată în 4 studii controlate (1 de fază II și 3 de fază III). În studiul de fază II YU203, 402 subiecți cu poliartrită reumatoidă activă au fost randomizați să primească placebo (n=102), leflunomidă 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) sau 25 mg/zi (n=104). Durata tratamentului a fost de 6 luni.

Toți pacienții din studiile de fază III au primit o doză inițială de 100 mg timp de 3 zile.

În studiul MN301, 358 subiecți cu poliartrită reumatoidă activă au fost randomizați să primească leflunomidă 20 mg/zi (n=133), sulfasalazină 2 g/zi (n=133) sau placebo (n=92). Durata tratamentului a fost de 6 luni.

Studiul MN303 a fost o continuare opțională de 6 luni, de tip orb, a studiului MN301, fără braț placebo, care a permis astfel o comparație pe 12 luni între leflunomidă și sulfasalazină.

În studiul MN302, 999 subiecți cu poliartrită reumatoidă activă au fost randomizați să primească leflunomidă 20 mg/zi (n=501) sau metotrexat 7,5 mg/săptămână, crescând la 15 mg/săptămână (n=498). Suplimentarea de folat a fost opțională și s-a folosit numai la 10% dintre pacienți. Durata tratamentului a fost de 12 luni.

În studiul US301, 482 subiecți cu poliartrită reumatoidă activă au fost randomizați să primească leflunomidă 20 mg/zi (n=182), metotrexat 7,5 mg/săptămână, crescând la 15 mg/săptămână (n=182) sau placebo (n = 118). Toți pacienții au primit folat 1 mg de două ori pe zi. Durata tratamentului a fost de 12 luni.

Leflunomida administrată în doză zilnică de cel puțin 10 mg (10 până la 25 mg în studiul YU203, 20 mg în studiile MN301 și US301) a fost semnificativ statistic superioară comparativ cu placebo în ceea ce privește reducerea semnelor și simptomelor poliartritei reumatoide în toate cele trei studii placebo controlate. În studiul YU203, ratele de răspuns CAR (Colegiul American de Reumatologie) au fost de 27,7% pentru placebo, 31,9% pentru 5 mg, 50,5% pentru 10 mg și 54,5% pentru 25 mg/zi. În studiile de fază III, ratele de răspuns CAR pentru leflunomidă 20 mg/zi față de placebo au fost 54,6% față de 28,6% (studiul MN301) și 49,4% față de 26,3% (studiul US301). După 12 luni de tratament activ, ratele de răspuns CAR la pacienții care au primit leflunomidă au fost 52,3% (studiile MN301/303), 50,5% (studiul MN302) și 49,4% (studiul US301), comparativ cu 53,8% (studiile MN301/303) la pacienții care au primit sulfasalazină, 64,8% (studiul MN302) și 43,9% (studiul US301) la pacienții care au primit metotrexat. În studiul MN302, leflunomida a fost semnificativ mai puțin efecace decât metotrexatul. Cu toate acestea, în studiul US301 nu s-au observat diferențe semnificative între leflunomidă și metotrexat în privința criteriilor primare de eficacitate. Nu s-a observat nicio diferență între leflunomidă și sulfasalazină (studiul MN301). Efectul tratamentului cu leflunomidă a fost evident la o lună, stabilizat între 3 și 6 luni și a continuat pe tot parcursul tratamentului.

Un studiu de non-inferioritate dublu-orb, randomizat, pe grupuri paralele, a comparat eficacitatea relativă a două doze zilnice de întreținere diferite de leflunomidă, 10 mg și 20 mg. Rezultatele au dus la concluzia că doza zilnică de întreținere de 20 mg a fost mai eficace, pe de o parte, iar pe de altă parte, că doza zilnică de întreținere de 10 mg este mai bine tolerată.

### *Copii și adolescenți*

Leflunomida a fost evaluată într-un singur studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, cu comparator activ, cu 94 de pacienți (47 în fiecare braț) cu artrită reumatoidă juvenilă cu evoluție poliarticulară. Pacienții aveau vârste între 3 și 17 ani și artrită reumatoidă juvenilă cu evoluție poliarticulară, indiferent de tipul de debut al bolii, și netratați anterior cu metotrexat sau leflunomidă. În acest studiu, dozele de încărcare și de întreținere de leflunomidă au fost stabilite în funcție de trei categorii de greutate: <20 kg, 20-40 kg și >40 kg. După 16 săptămâni de tratament, diferența între ratele de răspuns a fost semnificativă statistic în favoarea metotrexatului, după definiția ameliorării (DA) a ARJ  $\geq 30\%$  ( $p=0,02$ ). La pacienții responsivi, ameliorarea s-a menținut timp de 48 săptămâni (vezi pct. 4.2). Profilurile evenimentelor adverse la leflunomidă și metotrexat par a fi similare, dar dozele utilizate la pacienții cu greutate mai mică au dus la o expunere relativ mai slabă (vezi pct. 5.2). Aceste date nu permit recomandarea unei doze eficace și sigure.

### *Artrita psoriazică*

Eficacitatea leflunomidei a fost demonstrată în studiul 3L01, controlat, randomizat, dublu-orb, efectuat la 188 pacienți cu artrită psoriazică, tratați cu 20 mg/zi. Durata tratamentului a fost de 6 luni.

Leflunomida 20 mg/zi a fost semnificativ superioară comparativ cu placebo în ceea ce privește reducerea simptomelor artritei la pacienții cu artrită psoriazică: pacienții responsivi conform CRAP (Criteriile de Răspuns la tratament al Artritei Psoriazice) au fost 59% în brațul cu leflunomidă și 29,7% în brațul placebo, la 6 luni ( $p<0,0001$ ). Efectul leflunomidei asupra ameliorării capacității funcționale și asupra reducerii leziunilor cutanate a fost modest.

### *Studii de după punerea pe piață*

Un studiu randomizat a evaluat rata de răspuns a eficacității clinice, la pacienții netratați anterior cu MAMB (N = 121), cu poliartrită reumatoidă incipientă, care au fost tratați fie 20 mg fie cu 100 mg leflunomidă, în două grupuri paralele, în timpul perioadei inițiale de tratament dublu-orb cu durata de trei zile. Perioada inițială a fost urmată de o perioadă deschisă de tratament de întreținere cu durata de trei luni, în timpul căruia ambele grupuri au primit leflunomidă 20 mg zilnic. Nu a fost observată o creștere suplimentară a beneficiului global în populația din studiu în cazul utilizării unei scheme de tratament cu doză de încărcare. Datele de siguranță obținute pe ambele grupuri au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al leflunomidei, cu toate acestea, incidența evenimentelor adverse gastro-intestinale și a creșterii valorilor enzimelor hepatice au avut tendința de a fi mai mare la pacienții tratați cu doza de 100 mg leflunomidă.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Leflunomida este rapid transformată în metabolitul său activ, A771726, prin metabolizare la primul pasaj hepatic (deschiderea ciclului) la nivelul peretelui intestinal și ficatului. Într-un studiu cu leflunomidă radiomarcată cu  $^{14}\text{C}$ , efectuat la trei voluntari sănătoși, nu s-a detectat leflunomidă nemodificată în plasmă, urină sau fecale. În alte studii, concentrațiile plasmatiche ale leflunomidei nemodificate au fost rareori detectate și au fost, în orice caz, de ordinul ng/ml. Singurul metabolit radiomarcant detectat plasmatic a fost A771726. Acest metabolit este responsabil de cea mai mare parte

din activitatea *in vivo* a leflunomidei.

#### *Absorbție*

Date privind excreția obținute în studiul cu leflunomidă marcată cu  $^{14}\text{C}$  sugerează că cel puțin 82 până la 95% din doză se absoarbe. Timpul necesar atingerii concentrației plasmatice maxime a metabolitului A771726 este foarte variabil; concentrația plasmatică maximă poate să apară între 1 și 24 ore după administrarea unei doze unice. Leflunomida poate fi administrată împreună cu alimente, proporțiile absorbite în prezența alimentelor și pe stomacul gol fiind comparabile. Datorită timpului foarte lung de înjumătățire plasmatică al A771726 (aproximativ 2 săptămâni), în studii clinice s-a administrat o doză de încărcare de 100 mg/zi, timp de 3 zile, pentru a facilita atingerea rapidă a concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru de A771726. Se apreciază că fără doza de încărcare, realizarea concentrației plasmatice la starea de echilibru ar necesita aproximativ 2 luni de administrare. În studiile cu doze repetate, la pacienți cu poliartrită reumatoidă, farmacocinetica metabolitului A771726 a fost lineară la doze cuprinse între 5 și 25 mg. În aceste studii, efectul clinic a fost strâns legat de concentrațiile plasmatice ale A771726 și de doza zilnică de leflunomidă. La doze de 20 mg/zi, concentrația plasmatică medie a A771726 la starea de echilibru este de aproximativ 35  $\mu\text{g/ml}$ . La starea de echilibru, concentrațiile plasmatice sunt de 33 până la 35 ori mai mari decât cele obținute după o doză unică.

#### *Distribuție*

În plasma umană, A771726 se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (de albumină). Proporția nelegată a A771726 este de aproximativ 0,62%. Legarea A771726 de proteinele plasmatice este lineară în intervalul concentrațiilor plasmatice terapeutice. Legarea A771726 pare a fi ușor mai scăzută și mai variabilă în plasma pacienților cu poliartrită reumatoidă sau insuficiență renală cronică. Legarea A771726 în proporție mare de proteinele plasmatice poate duce la deplasarea altor medicamente care se leagă și ele în proporție mare. Cu toate acestea, studiile *in vitro* privind interacțiunile de legare de proteinele plasmatice efectuate cu warfarină la concentrații relevante clinic nu au arătat nicio interacțiune. Studii similare au arătat că ibuprofenul și diclofenacul nu deplasează A771726 de pe proteinele plasmatice, în timp ce fracțiunea liberă de A771726 a crescut de 2-3 ori în prezența tolbutamidei. A771726 a deplasat ibuprofenul, diclofenacul și tolbutamida, dar fracțiunea nelegată a acestor medicamente crește cu numai 10 până la 50%. Nu există date că aceste efecte sunt relevante clinic. În concordanță cu legarea în proporție mare de proteinele plasmatice, A771726 are un volum aparent de distribuție mic (aproximativ 11 litri). Nu există o captare preferențială în eritrocite.

#### *Metabolizare*

Leflunomida este metabolizată într-un metabolit principal (A771726) și în mai mulți metaboliți minori, printre care TFMA (4-trifluorometilanilina). Transformarea metabolică a leflunomidei în A771726 și metabolizarea în continuare a A771726 nu sunt controlate de o singură enzimă și au loc în fracțiunile celulare microzomale și din citosol. Studiile de interacțiune cu cimetidina (inhibitor nespecific al citocromului P450) și rifampicina (inductor nespecific al citocromului P450) au indicat că, *in vivo*, enzimele CYP sunt implicate doar în mică măsură în metabolizarea leflunomidei.

#### *Eliminare*

Eliminarea A771726 este lentă și caracterizată printr-un clearance aparent de aproximativ 31 ml/oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienți este de aproximativ 2 săptămâni. După administrarea unei doze de leflunomidă radiomarcată, radioactivitatea a fost excretată în mod egal în fecale, probabil prin eliminare biliară și în urină. A771726 a fost detectabil în urină și fecale și la 36 zile după administrarea unei doze unice. Principalii metaboliți urinari au fost derivații glucuronidați ai leflunomidei (mai ales în probele recoltate de la 0 la 24 ore) și un derivat de acid oxanilic al A771726. Principalul component eliminat în fecale a fost A771726.



S-a demonstrat că, la om, administrarea orală a unei suspensii de cărbune activat sau a colestiraminei duce la o creștere rapidă și semnificativă a ratei de eliminare a A771726 și la scăderea concentrațiilor plasmatică (vezi pct. 4.9). Se presupune că aceasta se realizează printr-un mecanism de dializă gastro-intestinală și/sau prin întreruperea circuitului enterohepatic.

#### *Insuficiența renală*

Leflunomida s-a administrat în doză unică orală de 100 mg la 3 pacienți hemodializați și la 3 pacienți cu dializă peritoneală continuă (DPC). Farmacocinetica A771726 la subiecții cu DPC a fost similară cu cea înregistrată la voluntarii sănătoși. O eliminare mai rapidă a A771726 s-a observat la subiecții hemodializați, fără ca aceasta să se fi datorat unei eliminări a medicamentului dializat.

#### *Insuficiența hepatică*

Nu există date disponibile cu privire la tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică. Metabolitul activ A771726 se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică și se elimină prin metabolizare hepatică și excreție biliară. Aceste procese pot fi afectate de disfuncția hepatică.

#### *Copii și adolescenți*

Farmacocinetica metabolitului A771726 după administrarea orală a leflunomidei a fost investigată la 73 pacienți pediatrici cu artrită reumatoidă juvenilă cu evoluție poliarticulară (ARJ), cu vârste cuprinse între 3 și 17 ani. Rezultatele unei analize farmacocinetice la această populație au demonstrat că pacienții copii și adolescenți cu o greutate  $\leq 40$  kg au o expunere sistemică mică la A771726 (măsurată prin C<sub>ss</sub>), în comparație cu pacienții cu poliartrită reumatoidă (vezi pct. 4.2).

#### *Vârstnici*

Datele farmacocinetice la vârstnici (> 65 ani) sunt limitate, dar în concordanță cu datele farmacocinetice înregistrate la adulții mai tineri.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Profilul leflunomidei la administrare orală și intraperitoneală a fost evaluat în studii de toxicitate acută la șoarece și șobolan. Administrarea orală repetată a leflunomidei la șoareci, pe o durată de până la 3 luni, la șobolan și câine timp de până la 6 luni și la maimuță timp de până la o lună a arătat că principalele organe țintă pentru toxicitate au fost măduva osoasă, sângele, tractul gastro-intestinal, pielea, splina, timusul și ganglionii limfatici.

Principalele efecte au fost anemie, leucopenie, scăderea numărului de trombocite și panmielopatie, ceea ce reflectă modul fundamental de acțiune al compusului (inhibarea sintezei de ADN). La șobolan și câine s-au observat corpusculi Heinz și/sau Howell Jolly. Alte efecte observate la nivelul inimii, ficatului, corneei și tractului respirator s-ar putea explica prin infecțiile pe care le determină imunosupresia. Toxicitatea la animale a fost înregistrată la doze echivalente cu dozele terapeutice la om.

Leflunomida nu a fost mutagenă. Cu toate acestea, metabolitul minor, TFMA (4-trifluorometilanilina), a produs clastogenitate și mutații punctiforme *in vitro*, însă informațiile disponibile privind potențialul unor asemenea efecte *in vivo* sunt insuficiente.

Într-un studiu de carcinogenitate la șobolan, leflunomida nu a demonstrat potențial carcinogen. Într-un studiu de carcinogenitate la șoareci s-a observat o creștere a incidenței limfoamelor maligne la masculii din grupul care a primit cele mai mari doze, considerată ca datorată activității imunosupresoare a leflunomidei. La femelele de șoarece s-a observat o incidență crescută, dependentă

de doză, a adenoamelor bronhiolo-alveolare și a carcinoamelor pulmonare. Relevanța acestor constatări la șoareci pentru utilizarea clinică a leflunomidei este incertă.

Leflunomida nu a fost antigenică pe modelele animale.

Leflunomida a fost embriotoxică și teratogenă la șobolan și iepure la doze din intervalul dozelor terapeutice umane și a avut reacții adverse asupra organelor de reproducere masculine în studiile de toxicitate cu doze repetate. Fertilitatea nu a fost diminuată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Nucleu:*

lactoză monohidrat  
hidroxipropil celuloză de joasă substituție  
acid tartaric  
laurilsulfat de sodiu  
stearat de magneziu

*Film:*

lecitină (derivată din soia)  
alcool polivinilic  
talc  
dioxid de titan (E171)  
gumă xantan

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din PEÎD cu deschidere largă, cu capacitate 40 ml, închis cu capac cu filet din PP având desicant (silicagel alb) inclus, conținând 10, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 sau 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale de eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.  
Calea Floreasca, nr. 169A  
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459,  
București, România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8581/2016/01-12

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației - Februarie 2016

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2023