

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Leflon 20 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Leflon 20 mg comprimate filmate: fiecare comprimat conține leflunomidă 20 mg.  
Excipient (excipienți) cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză 36,48 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

- Leflon 20 mg comprimate filmate sunt rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, cu o linie mediană pe una dintre fețe și diametrul de aproximativ 8,1 mm.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Leflunomida este indicată pentru tratamentul pacienților adulți cu:

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

Tratamentul recent sau concomitent cu MAMB hepatotoxice sau hematotoxice (de exemplu metotrexat) poate determina creșterea riscului de reacții adverse grave; prin urmare, inițierea tratamentului cu leflunomidă trebuie să ia în considerare cu atenție aceste aspecte ale raportului risc/beneficiu.

Suplimentar, trecerea de la leflunomidă la un alt MAMB fără a urma procedura de eliminare (vezi pct. 4.4) poate, de asemenea, să crească riscul de reacții adverse grave chiar și după un timp îndelungat de la schimbarea tratamentului.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie să fie inițiat și supravegheat de specialiști cu experiență în tratamentul artritei reumatoide și al artritei psoriazice.

Concentrația plasmatică a alanin aminotransferazei (ALAT) sau a transferazei glutamat piruvic (TGP) și o hemoleucogramă completă, incluzând numărătoarea diferențială a leucocitelor și numărătoarea trombocitelor, trebuie să fie determinate simultan și cu aceeași periodicitate:

- înainte de inițierea tratamentului cu leflunomidă,
- la intervale de 2 săptămâni în timpul primelor 6 luni de tratament și
- ulterior la intervale de 8 săptămâni (vezi pct. 4.4).

### Doze

- În artrita reumatoidă: Tratamentul cu leflunomidă este inițiat de obicei cu o doză de încărcare de 100 mg o dată pe zi, timp de 3 zile. Omiterea dozei de încărcare poate scădea riscul de evenimente adverse (vezi pct. 5.1).

Doza de întreținere recomandată este între 10 mg și 20 mg leflunomidă o dată pe zi, în funcție de severitatea (activitatea) bolii.

- În artrita psoriazică: tratamentul cu leflunomidă este inițiat 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 survine de obicei după 4 până la 6 săptămâni și poate fi ameliorat în următoarele 4-6 luni.

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

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

### Copii și adolescenți

Utilizarea Leflon nu este recomandată la pacienții cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu au fost stabilite eficacitatea și siguranța în poliartrita reumatoidă juvenilă (PRJ) (vezi pct. 5.1 și 5.2).

### *Mod de administrare*

Comprimatele Leflon se administrează oral. Comprimatele trebuie înghițite cu o cantitate suficientă de lichid. Gradul de absorbție a leflunomidei nu este influențat în cazul administrării împreună cu alimente.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate (în special antecedente de sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf) la substanța activă, la metabolitul activ principal teriflunomidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu insuficiență hepatică.
- Pacienți cu imunodeficiență severă, de exemplu SIDA.
- Pacienți cu afectare severă a funcției medulare sau anemie semnificativă, leucopenie, neutropenie sau

trombocitopenie semnificativă, din alte cauze decât artrita reumatoidă sau psoriazică.

- Pacienți cu infecții grave (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu insuficiență renală moderată spre severă, deoarece nu există suficientă experiență clinică la această categorie de pacienți.
- Pacienți cu hipoproteinemie severă, de exemplu în sindromul nefrotic.
- Femei gravide sau femei cu potențial fertil care nu utilizează mijloace contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu leflunomidă și ulterior, atâta timp cât concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ sunt peste 0,02 mg/L (vezi pct. 4.6). Înainte de inițierea tratamentului cu leflunomidă trebuie exclusă posibilitatea existenței unei sarcini.
- Femei care alăptează (vezi pct. 4.6).

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

Nu este recomandată administrarea concomitentă a MAMB hepatotoxice sau hematotoxice (de exemplu metotrexat).

Metabolitul activ al leflunomidei, A771726, are un timp de înjumătățire plasmatică lung, în general cuprins între 1 și 4 săptămâni. Pot apărea reacții adverse grave (de exemplu hepatotoxicitate, hematotoxicitate sau reacții alergice, vezi mai jos), chiar dacă tratamentul cu leflunomidă a fost oprit. Prin urmare, în cazul în care apar astfel de efecte toxice sau dacă, din orice alte motive, este necesară eliminarea rapidă a A771726 din organism, trebuie urmată procedura de eliminare. Procedura poate fi repetată dacă se consideră necesar din punct de vedere clinic.

Pentru procedurile de eliminare și alte acțiuni recomandate în cazul apariției, dorite sau nu, a unei sarcini, vezi pct. 4.6.

#### Reacții hepatice

În timpul tratamentului cu leflunomidă au fost raportate 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.

ALAT (TGP) trebuie determinată înainte de inițierea tratamentului cu leflunomidă și cu aceeași periodicitate ca și hemoleucograma completă (la intervale de 2 săptămâni) în timpul primelor 6 luni de tratament și ulterior la intervale de 8 săptămâni.

În cazul creșterii concentrației plasmatice a ALAT (TGP) de 2 până la 3 ori limita superioară a normalului, poate fi luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg la 10 mg și monitorizarea săptămânală. În cazul în care creșterea concentrației plasmatice a ALAT (TGP) de peste 2 ori limita superioară a normalului persistă sau în cazul în care creșterea ALT este mai mare de 3 ori limita superioară a normalului, tratamentul cu leflunomidă trebuie întrerupt și va fi inițiată procedura de eliminare. Se recomandă ca monitorizarea enzimelor hepatice să continue și după întreruperea tratamentului cu leflunomidă, până la revenirea la normal a concentrațiilor plasmatice a enzimelor hepatice.

Din cauza unor potențiale efecte hepatotoxice cumulative, se recomandă evitarea consumului de alcool etilic în timpul tratamentului cu leflunomidă.

Deoarece metabolitul activ al leflunomidei, A771726, are o afinitate crescută pentru proteine și este eliminat prin metabolizare hepatică și excreție biliară, sunt anticipate concentrații plasmatiche ale A771726 crescute la pacienții cu hipoproteinemie. Leflon este contraindicat la pacienții cu hipoproteinemie severă sau insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

### Reacții hematologice

Odată cu determinarea concentrației plasmatiche a ALT, înainte de inițierea tratamentului cu leflunomidă și la intervale de 2 săptămâni în timpul primelor 6 luni de tratament și ulterior la intervale de 8 săptămâni, trebuie efectuată hemoleucograma completă, incluzând numărătoarea diferențială a leucocitelor și numărătoarea trombocitelor.

Riscul de afecțiuni hematologice este crescut la pacienții cu anemie, leucopenie și/sau trombocitopenie preexistentă, ca și la pacienții cu afectarea funcției medulare sau cei cu risc de mielosupresie. În cazul în care apar astfel de efecte, trebuie luată în considerare o perioadă de eliminare (vezi mai jos) pentru a reduce concentrațiile plasmatiche ale A771726.

În cazul reacțiilor hematologice severe, inclusiv pancitopenie, Leflon și orice tratament mielosupresiv administrat concomitent trebuie întrerupt și va fi inițiată procedura de eliminare pentru leflunomidă.

### Asocieri cu alte tratamente

Utilizarea leflunomidei în asociere cu antimalaricele utilizate în boala reumatică (de exemplu clorochina și hidroxiclorochina), sărurile de aur administrate intramuscular sau oral, D-penicilamina, azatioprina și alte medicament imunosupresoare, inclusiv alfa-inhibitorii factorului de necroză tumorală, nu a fost studiată până acum în studiile randomizate (cu excepția metotrexatului, vezi pct. 4.5). Riscul tratamentului asociat, în special pe termen lung, nu este cunoscut. Nu este recomandată asocierea cu alte MAMB (de exemplu metotrexat) deoarece un astfel de tratament poate determina toxicitatea cumulativă sau chiar sinergică (de exemplu hepato- sau hematotoxicitate).

Administrarea concomitentă a teriflunomidei cu leflunomidă nu este recomandată, deoarece leflunomida este compusul părinte al teriflunomidei.

### Trecerea la alte tratamente

Deoarece leflunomida persistă în organism timp îndelungat, trecerea la un alt MAMB (de exemplu metotrexat) fără a urma procedura de eliminare (vezi mai jos) poate să crească posibilitatea riscurilor cumulative chiar și la un timp îndelungat de la schimbarea tratamentului (și anume interacțiune cinetică, toxicitate de organ).

În mod similar, tratamentul recent cu medicamente hepatotoxice sau hematotoxice (de exemplu metotrexat) poate determina creșterea frecvenței reacțiilor adverse; de aceea, inițierea tratamentului cu leflunomidă trebuie să ia în considerare cu atenție aceste aspecte ale raportului risc/beneficiu, iar în etapa inițială după schimbarea tratamentului se recomandă monitorizarea atentă.

## Reacții cutanate

Trebuie întreruptă administrarea leflunomidei în cazul în care apare stomatita ulcerativă .

La pacienții tratați cu leflunomidă au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică și Reacție la Medicament asociată cu Eozinofilie și Simptome Sistemice (RMESS). Imediat ce sunt observate reacții cutanate și/sau mucoase care ridică suspiciunea unor astfel de reacții severe, Leflon și orice tratament posibil asociat trebuie întrerupt și va fi inițiată imediat procedura de eliminare pentru leflunomidă. O eliminare completă este esențială în astfel de cazuri. În astfel de cazuri, reexpunerea la leflunomidă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

După utilizarea leflunomidei a fost raportată apariția psoriazisului pustular și agravarea psoriazisului. Retragerea tratamentului poate fi luată în considerare, în funcție de afecțiunea pe care o are pacientul și de istoricul pacientului.

La pacienții care urmează tratament cu leflunomidă pot apărea ulcerații cutanate. Dacă se suspectează ulcerul cutanat asociat cu leflunomida sau dacă ulcerațiile cutanate persistă în ciuda tratamentului adecvat, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu leflunomidă și o procedură completă de eliminare a medicamentului. Decizia de a relua administrarea leflunomidei după apariția ulcerațiilor cutanate trebuie să se bazeze pe raționamentul clinic al vindecării adecvate a plăgii.

## Infecții

Este cunoscut faptul că medicamentele cu proprietăți imunosupresive – 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 intensiv. În cazul în care apar infecții severe, necontrolate, poate fi necesară întreruperea tratamentului cu leflunomidă și administrarea unei proceduri de eliminare, după cum este descris mai jos.

Cazuri rare de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) au fost raportate la pacienți cărora li s-a administrat leflunomidă concomitent cu alte medicamente imunosupresoare.

Înainte de începerea tratamentului, toți pacienții trebuie să fie evaluați pentru a depista tuberculoza activă și inactivă („latentă”), în conformitate cu recomandările locale. Această evaluare poate include antecedentele medicale, contactul anterior posibil cu tuberculoza și/sau screening-ul adecvat, precum radiografie, testul la tuberculină și/sau testul eliberării de interferon-gamma, după caz. Medicii prescriptori sunt atenționați cu privire la riscul de rezultate fals negative la testul cutanat la tuberculină, în special la pacienții care sunt grav bolnavi sau imunocompromiși.

Pacienții cu antecedente de tuberculoză trebuie să fie monitorizați cu atenție, din cauza posibilității de reactivare a infecției.

## Reacții respiratorii

În timpul tratamentului cu leflunomidă au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială precum și cazuri rare de hipertensiune pulmonară (vezi pct. 4.8). Riscul apariției acestora poate crește la pacienții cu pneumopatie interstițială în antecedente.

Boala pulmonară interstițială este o afecțiune potențial letală, care poate apărea brusc în timpul tratamentului.

Simptomele pulmonare, cum sunt tusea și dispneea, pot constitui un motiv pentru întreruperea

tratamentului și pentru investigații ulterioare, dacă este cazul.

### Neuropatie periferică

La pacienții cărora li s-a administrat Leflon au fost raportate cazuri de neuropatie periferică. La majoritatea pacienților, starea acestora s-a ameliorat după întreruperea tratamentului cu Leflon. Cu toate acestea, a existat o variabilitate mare în ceea ce privește rezultatul final, astfel încât la unii pacienți neuropatia a dispărut, iar alții au prezentat simptome persistente. Riscul de apariție a neuropatiei periferice poate fi crescut în cazurile cu vârsta peste 60 de ani, medicație neurotoxică concomitentă și diabet. În cazul în care la un pacient căruia i se administrează Leflon apare neuropatia periferică, va fi luată în considerare întreruperea tratamentului cu Leflon și aplicarea procedurii de eliminare a medicamentului (vezi pct. 4.4).

### Colită

Colita, inclusiv colita microscopică a fost raportată la pacienții tratați cu leflunomidă. La pacienții tratați cu leflunomidă care prezintă diaree cronică inexplicabilă, trebuie efectuate proceduri de diagnostic adecvate.

### Tensiune arterială

Tensiunea arterială trebuie determinată înainte de inițierea tratamentului cu leflunomidă și periodic după aceea.

### Procrearea (recomandări pentru bărbați)

Pacienții de sex masculin trebuie să fie avertizați cu privire la posibila toxicitate fetală de origine paternă. În timpul tratamentului cu leflunomidă trebuie utilizate mijloace contraceptive eficiente.

Nu există date specifice privind riscul de toxicitate fetală de origine paternă. Cu toate acestea, nu au fost efectuate studii la animale care să evalueze acest risc specific. Pentru a reduce la minimum orice risc posibil, bărbații care doresc să procreze trebuie să ia în considerare întreruperea utilizării leflunomidei și administrarea colestiraminei 8 g de 3 ori pe zi timp de 11 zile sau a pulberii de cărbune activat 50 g de 4 ori pe zi timp de 11 zile.

În oricare dintre cazuri, concentrația plasmatică a A771726 va fi măsurată pentru prima dată după aplicarea procedurii. După aceea, concentrația plasmatică a A771726 trebuie determinată din nou la un interval de cel puțin 14 zile. În cazul în care ambele concentrații plasmatice sunt sub 0,02 mg/L și după o perioadă de așteptare de cel puțin 3 luni, riscul de toxicitate fetală devine foarte scăzut.

### Procedura de eliminare

Se administrează colestiramină 8 g de 3 ori pe zi. În mod alternativ, se administrează pulbere de cărbune activat 50 g de 4 ori pe zi. Durata unei perioade de eliminare complete este de 11 zile. Durata poate fi modificată în funcție de variabilele clinice sau de laborator.

### Lactoză

Leflon conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### Interferență cu determinarea nivelurilor de calciu ionic

Măsurarea nivelurilor de calciu ionic poate indica valori fals reduse în timpul tratamentului cu leflunomidă și/sau teriflunomidă (metabolitul activ al leflunomidei), în funcție de tipul de analizor al calciului ionic utilizat (de ex. analizor pentru gazele sanguine). Prin urmare, plauzabilitatea nivelurilor reduse de calciu ionic observate trebuie pusă sub semnul întrebării la pacienții tratați cu leflunomidă sau teriflunomidă. În cazul unor măsurători nesigure, se recomandă determinarea concentrației totale de calciu seric corectate în funcție de albumină.

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

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate doar la adulți.

Creșterea frecvenței reacțiilor adverse poate apărea în cazul utilizării recente sau concomitente a medicamentelor hepatotoxice sau hematotoxice sau când tratamentul cu leflunomidă este urmat de administrarea unor astfel de medicamente fără aplicarea procedurii de eliminare (vezi, de asemenea, recomandările privind asocierea cu alte tratamente, pct. 4.4.). Prin urmare, în etapa inițială după schimbarea tratamentului se recomandă monitorizarea mai atentă a concentrației enzimelor hepatice și a parametrilor hematologici.

#### Metotrexat

În cadrul unui studiu restrâns (n=30) privind administrarea concomitentă a leflunomidei (între 10 și 20 mg pe zi) cu metotrexat (între 10 și 25 mg pe săptămână), la 5 din 30 pacienți a fost observată o creștere de 2 până la 3 ori a concentrației plasmatică a enzimelor hepatice. În toate cazurile, concentrațiile plasmatică a enzimelor hepatice au revenit la normal, în 2 cazuri cu continuarea ambelor tratamente, iar în 3 cazuri după întreruperea tratamentului cu leflunomidă. La alți 5 pacienți a fost observată o creștere mai mare de 3 ori. Și în toate aceste cazuri, concentrațiile plasmatică ale enzimelor hepatice au revenit la normal, în 2 cazuri cu continuarea ambelor tratamente, iar în 3 cazuri după întreruperea tratamentului cu leflunomidă.

La pacienții cu artrită reumatoidă, nu a fost demonstrată nicio interacțiune farmacocinetică între leflunomidă (între 10 și 20 mg pe zi) și metotrexat (între 10 și 25 mg pe săptămână).

#### Vaccinări

Nu sunt disponibile date clinice privind eficacitatea și siguranța vaccinurilor în timpul tratamentului cu leflunomidă. Cu toate acestea, nu este recomandată vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate. Atunci când se ia în considerare administrarea unui vaccin cu virus viu atenuat după încetarea administrării Leflon, trebuie luat în considerare timpul de înjumătățire plasmatică îndelungat al leflunomidei.

#### Warfarină și alte anticoagulante cumarinice

Au fost raportate cazuri de creștere a timpului de protrombină, atunci când leflunomida și warfarina au fost administrate concomitent. În cadrul unui studiu clinic de farmacologie a fost observată o interacțiune farmacodinamică cu warfarină cu A771726 (vezi mai jos). De aceea, în cazul administrării concomitente a warfarinei sau a unui alt anticoagulant cumarinic, se recomandă urmărirea și monitorizarea cu atenție a raportului normalizat internațional (INR).

## AINS/corticosteroizi

În cazul în care pacientului i se administrează deja medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și/sau corticosteroizi, tratamentul cu acestea poate continua după începerea tratamentului cu leflunomidă.

## Efectul altor medicamente asupra leflunomidei:

### *Colestiramină sau cărbune activat*

Se recomandă ca pacienții cărora li se administrează leflunomidă să nu utilizeze tratament cu colestiramină sau pulbere de cărbune activat, deoarece aceasta determină o scădere rapidă și semnificativă a concentrației plasmatice a A771726 (metabolitul activ al leflunomidei; vezi și pct. 5). Se consideră că mecanismul se datorează întreruperii circuitului enterohepatic și/sau dializei gastrointestinale a A771726.

### *Inhibitori și inductori ai izoenzimelor CYP450*

Studiile *in vitro* privind inhibarea efectuate asupra microzomilor hepatici umani sugerează că izoenzimele citocromului P450 (CYP) 1A2, 2C19 și 3A4 sunt implicate în metabolizarea leflunomidei. Un studiu privind interacțiunea *in vivo* cu leflunomidă și cimetidină (inhibitor nespecific slab al citocromului P450 [CYP]) a demonstrat o lipsă semnificativă asupra expunerii la A771726. După administrarea concomitentă a unei singure doze de leflunomidă la subiecți cărora li se administrează doze multiple de rifampicină (inductor nespecific al citocromului P450), concentrațiile maxime ale A771726 au crescut cu aproximativ 40%, însă ASC nu a fost modificată semnificativ. Mecanismul acestui efect nu este clar.

## Efectul leflunomidei asupra altor medicamente:

### *Contraceptive orale*

În cadrul unui studiu în care leflunomida a fost administrată concomitent cu o pastilă contraceptivă orală trifazică cu un conținut de 30 μg etinilestradiol la voluntari sănătoși de sex feminin, nu a fost observată nicio reducere a activității contraceptive a pilulei, iar farmacocinetica A771726 a fost în limitele anticipate. A fost observată o interacțiune farmacocinetică a A771726 cu contraceptivele orale (vezi mai jos).

Următoarele studii de interacțiune farmacocinetică și farmacodinamică au fost efectuate cu A771726 (metabolitul activ principal al leflunomidei). Deoarece interacțiunile similare între medicamente nu pot fi excluse pentru leflunomida în dozele recomandate, la pacienții tratați cu leflunomidă trebuie să fie luate în considerare următoarele rezultate ale studiilor și recomandări:

### *Efectul asupra repaglinidei (substrat al izoenzimei CYP2C8)*

A existat o creștere a mediei  $C_{max}$  și a ASC pentru repaglinidă (de 1,7 ori și respectiv 2,4 ori) după doze repetate de A771726, sugerând că A771726 este un inhibitor al izoenzimei CYP2C8 *in vivo*. De aceea, se recomandă monitorizarea pacienților care utilizează concomitent medicamente metabolizate prin intermediul izoenzimei CYP2C8, precum repaglinidă, paclitaxel, pioglitazonă sau rosiglitazonă, deoarece poate fi amplificată expunerea la acestea.

### *Efecte asupra cofeinei (substrat al izoenzimei CYP1A2)*

Administrarea de doze repetate de A771726 a scăzut media  $C_{max}$  și ASC pentru cofeină (substrat al



izoenzimei CYP1A2) cu 18% și respectiv 55%, sugerând că A771726 poate fi un inductor slab al izoenzimei CYP1A2 *in vivo*.

De aceea, medicamentele metabolizate prin intermediul izoenzimei CYP1A2 (precum duloxetină, alosetron, teofilină și tizanidină) trebuie utilizate cu precauție în timpul tratamentului, deoarece pot cauza reducerea eficacității acestor medicamente.

#### *Efectul asupra substraturilor transportorului anionic organic 3 (OAT3)*

A existat o creștere a mediei  $C_{max}$  și a ASC pentru cefaclor (de 1,43 și respectiv 1,54 ori) după doze repetate de A771726, sugerând că A771726 este un inhibitor al OAT3 *in vivo*. De aceea, se recomandă precauție în timpul administrării concomitente cu substraturi ale OAT3, precum cefaclor, benzilpenicilină, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofen, furosemidă, cimetidina, metotrexat, zidovudina.

#### *Efectul asupra BRCS (proteina de rezistență la cancerul de sân) și/sau asupra substraturilor polipeptidelor transportoare de anioni organici B1 și B3 (OATP1B1/B3)*

A existat o creștere a mediei  $C_{max}$  și a ASC pentru rosuvastatină (de 2,65 și respectiv 2,51 ori), după doze repetate de A771726. Cu toate acestea, nu a existat nicio influență evidentă a acestei expuneri plasmatică crescute la rosuvastatină asupra activității reductazei HMG-CoA. Dacă sunt utilizate împreună, doza de rosuvastatină nu trebuie să depășească 10 mg o dată pe zi. Pentru alte substraturi ale BRCS (de exemplu metotrexat, topotecan, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) și familia OATP, în special inhibitorii reductazei HMG-CoA (de exemplu simvastatină, atorvastatină, pravastatină, metotrexat, nateglinidă, repaglinidă, rifampicina), administrarea concomitentă trebuie efectuată, de asemenea, cu precauție. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor expunerii excesive la medicamente și trebuie luată în considerare reducerea dozei acestor medicamente.

#### *Efectul asupra contraceptivelor orale (0,03 mg etinilestradiol și 0.15 mg levonorgestrel)*

A existat o creștere a mediei  $C_{max}$  și a  $ASC_{0-24}$  pentru etinilestradiol (de 1,58 și respectiv 1,54 ori) și a  $C_{max}$  și  $ASC_{0-24}$  pentru levonorgestrel (de 1,33 și respectiv 1,41 ori) după doze repetate de A771726. Deși nu este anticipat un efect advers al acestei interacțiuni asupra contraceptivelor orale, trebuie acordată atenție tipului de tratament cu contraceptive orale.

#### *Efectul asupra warfarinei (substrat al izoenzimei CYP2C9)*

Doze repetate de A771726 nu au avut niciun efect asupra farmacocineticii S-warfarinei, indicând că A771726 nu este un inhibitor sau inductor al izoenzimei CYP2C9. Cu toate acestea, a fost observată o creștere a raportului normalizat internațional (INR) de vârf atunci când A771726 a fost administrat concomitent cu warfarina, comparativ cu warfarina în monoterapie. De aceea, urmărirea și monitorizarea cu atenție a INR este recomandată în timpul administrării concomitente cu warfarina..

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

### Sarcina

Metabolitul activ al leflunomidei, A771726, este suspectat de cauzarea unor malformații congenitale grave în cazul în care aceasta este administrată în timpul sarcinii. Leflon este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze mijloace contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 2 ani după tratament (vezi „perioada de așteptare” de mai jos) sau până la 11 zile după tratament (vezi „perioada de eliminare” prescurtată de mai jos).

Pacientele trebuie avertizate că dacă există o întârziere a menstruației sau orice alt motiv de suspiciune a

unei sarcini, trebuie să-l anunțe imediat pe medic pentru a efectua un test de sarcină, iar, dacă rezultatul este pozitiv, medicul va discuta cu pacienta despre riscul pentru sarcină. Este posibil ca o scădere rapidă a concentrației sanguine a metabolitului activ, prin instituirea procedurii de eliminare descrise mai jos, la prima întârziere a menstruației, să poată scădea riscul leflunomidei asupra fătului.

În cadrul unui studiu restrâns prospectiv efectuat la femei (n=64) care au rămas gravide în mod neplanificat și au utilizat leflunomidă nu mai mult de trei săptămâni după concepție, după care au urmat o procedură de eliminare, nu au fost observate diferențe semnificative (p=0,13) în incidența generală a malformațiilor structurale majore (5,4%) față de oricare dintre grupele de comparație (4,2% în grupa de paciente afectate de boală [n=108] și 4,2% la gravidele sănătoase [n=78]).

În cazul femeilor care utilizează tratament cu leflunomidă și doresc să rămână gravide, se recomandă una dintre următoarele proceduri, pentru a evita expunerea fătului la concentrații toxice de A771726 (concentrația-țintă este sub 0,02 mg/L):

#### *Perioada de așteptare*

Concentrațiile plasmatice ale A771726 pot fi anticipate la o valoare de peste 0,02 mg/L pentru o perioadă de timp îndelungată. Concentrația plasmatică poate scădea sub 0,02 mg/L la aproximativ 2 ani de la încetarea tratamentului cu leflunomidă.

După o perioadă de așteptare de 2 ani, concentrația plasmatică a A771726 va fi măsurată pentru prima dată. După aceea, concentrația plasmatică a A771726 trebuie determinată din nou la un interval de cel puțin 14 zile. În cazul în care concentrațiile plasmatice sunt sub 0,02 mg/L, nu se anticipează niciun risc teratogen.

Pentru mai multe informații privind analiza probelor, vă rugăm să-l contactați pe deținătorul autorizației de punere pe piață sau pe reprezentantul legal al acestuia (vezi pct. 7).

#### *Procedura de eliminare*

După încetarea tratamentului cu leflunomidă:

- se administrează colestiramină 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile,
- în mod alternativ, se administrează pulbere de cărbune activat 50 g de 4 ori pe zi, timp de 11 zile.

Cu toate acestea, după oricare dintre procedurile de eliminare, este necesară verificarea prin 2 analize separate efectuate 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 cu potențial fertil trebuie avertizate că înainte de a rămâne gravide este necesară o perioadă de așteptare de 2 ani de la întreruperea tratamentului. În cazul în care o perioadă de așteptare de până la aproximativ 2 ani, timp în care s-ar utiliza o metodă contraceptivă eficientă, este considerată impracticabilă, se recomandă instituirea profilactică a unei proceduri de eliminare.

Atât colestiramina, cât și pulberea de cărbune activat, pot influența absorbția estrogenilor și progestogenilor, astfel încât eficacitatea contraceptivelor orale nu poate fi garantată în timpul procedurii de eliminare cu colestiramină sau pulbere de cărbune activat. Nu este recomandată utilizarea metodelor contraceptive alternative.

## Alăptarea

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

## Fertilitatea

Rezultatele studiilor privind fertilitatea animalelor nu au arătat niciun efect asupra fertilității masculine și feminine, dar reacțiile adverse la organele de reproducere masculine au fost observate în studiile de toxicitate după doze repetate (vezi pct. 5.3).

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

În cazul apariției reacțiilor adverse cum este amețeala, poate fi afectată abilitatea pacientului de a se concentra și de a reacționa adecvat.

În astfel de cazuri, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cel mai frecvent raportate reacții adverse la leflunomidă sunt: creștere ușoară a tensiunii arteriale, leucopenie, parestezie, cefalee, amețeală, diaree, greață, vărsături, afecțiuni ale mucoasei orale (cum sunt stomatită aftoasă, ulceratie bucală), dureri abdominale, accentuarea căderii părului, eczeme, erupții cutanate tranzitorii (inclusiv erupție maculo-papulară), prurit, xerodermie, tenosinovită, creșterea CPK, anorexie, scăderea în greutate (de obicei nesemnificativă), astenie, reacții alergice ușoare și creștere a parametrilor hepatici (transaminaze (în special ALT), cu o frecvență mai scăzută gamma-GT, fosfataza alcalină, bilirubina).

Clasificarea în funcție de frecvență:

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 (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

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

#### *Infecții și infestări*

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

Similar altor medicamente cu potențial imunosupresiv, leflunomida poate crește susceptibilitatea pacienților la infecții, inclusiv infecții oportuniste (vezi și pct. 4.4). Astfel, incidența generală a infecțiilor (în special a rinitei, bronșitei și pneumoniei) poate crește.

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

Riscul de tumori maligne, în special tulburări limfoproliferative, crește odată cu utilizarea unora dintre medicamentele 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

Recent, utilizarea concomitentă sau consecutivă a medicamentelor potențial mielotoxice poate fi asociată cu un risc mai ridicat de efecte hematologice.

### *Tulburări ale sistemului imunitar*

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

### *Tulburări metabolice și de nutriție*

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

### *Tulburări psihice*

Mai puțin frecvente:	anxietate
----------------------	-----------

### *Tulburări ale sistemului nervos*

Frecvente:	parestezie, cefalee, amețeală, neuropatie periferică
------------	--

### *Tulburări cardiace*

Frecvente:	creșterea ușoară a tensiunii arteriale
Rare:	creștere severă a tensiunii arteriale

### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Rare:	boala pulmonară interstițială (inclusiv pneumonită interstițială), care poate fi letală
Cu frecvență necunoscută:	hepertsione pulmonară

### *Tulburări gastrointestinale*

Frecvente:	Colită, inclusiv colită microscopică, cum ar fi colita limfocitară, colita colagenoasă, diaree, greață, vărsături, tulburări ale mucoasei orale (de exemplu stomatită aftoasă, ulceratie bucală), dureri abdominale
Mai puțin frecvente:	tulburări ale gustului
Foarte rare:	pancreatită

### *Tulburări hepatobiliare*

Frecvente:	creștere a parametrilor hepatici (transaminaze [în special ALT]), cu o frecvență mai scăzută gamma-GT, fosfataza alcalină, bilirubina
Rare:	hepatită, icter/colestază
Foarte rare:	afectare hepatică severă, cum sunt insuficiența hepatică și necroza

hepatică acută, care pot fi letale

*Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat*

Frecvente: accentuare a căderii părului, eczemă, erupție cutanată tranzitorie (inclusiv erupție maculo-papulară), prurit, xerodermie  
Mai puțin frecvente: urticarie  
Foarte rare: necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf  
Cu frecvență necunoscută: lupus eritematos cutanat, psoriazis pustular sau psoriazis agravant, reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMES), ulcer cutanat

*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: scăderi ușoare (reversibile) ale concentrației spermei, numărului total de spermatozoizi și motilității rapid progresive

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Frecvente: anorexie, scăderea în greutate (de obicei nesemnificativă), 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  
Website: www.anm.ro

## **4.9 Supradozaj**

Simptome

Au fost raportate cazuri de supradozaj cronic la pacienții care au utilizat leflunomidă 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 au fost raportate evenimente adverse. Evenimentele adverse corespunzătoare cu profilul de siguranță pentru leflunomidă au fost: dureri abdominale, greață, diaree, creștere a concentrației plasmatice a enzimelor hepatice, anemie, leucopenie, prurit și erupție cutanată.

Tratament

În caz de supradozaj sau toxicitate, pentru accelerarea eliminării se recomandă utilizarea colestiraminei sau a cărbunelui activat. Colestiramina administrată zilnic în doza de 8 g de 3 ori pe zi timp de 24 de ore la

3 voluntari sănătoși a determinat scăderea concentrației plasmatice a A771726 cu aproximativ 40% în decurs de 24 de ore și cu 49% până la 65% în decurs de 48 de ore.

Administrarea cărbunelui activat (suspensie reconstituită din pulbere) pe cale orală sau prin sondă nazogastrică (50 g la intervale de 6 ore timp de 24 de ore) a redus concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ A771726 cu 37% în decurs de 24 de ore și cu 48% în decurs de 48 de ore. Aceste proceduri de eliminare pot fi repetate dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Studiile efectuate în condiții de hemodializă sau DPCA (dializă peritoneală cronică ambulatorie) au indicat faptul că A771726, metabolitul principal al leflunomidei, nu poate fi eliminat prin dializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresori selectivi, codul ATC: L04AA13.

#### Farmacologie umană

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

#### Farmacologie animală

Leflunomida este eficace la modele animale de artrită și alte boli autoimune și transplant, în special dacă este administrată în timpul fazei de sensibilizare. Prezintă caracteristici imunomodulatoare/imunosupresive, acționează ca un agent antiproliferativ și prezintă proprietăți antiinflamatoare. Leflunomida demonstrează cele mai bune efecte protectoare la modele animale de boli autoimune dacă se administrează în faza precoce de evoluție a bolii. *In vivo*, este rapid și aproape complet metabolizată la A771726, care este activ *in vitro* și se presupune că este responsabil de efectul terapeutic.

#### Mecanism de acțiune

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

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### *Artrită reumatoidă*

Eficacitatea leflunomidei în tratamentul artritei reumatoide a fost demonstrată în cadrul a 4 studii clinice controlate (1 studiu de fază II și 3 studii de fază III). Studiul de fază II, YU203, a inclus 402 subiecți cu artrită reumatoidă activă care au fost randomizați pentru a utiliza 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 tratați cu leflunomidă în studiile de fază III au utilizat o doză inițială de 100 mg, timp de 3 zile. Studiul MN301 a inclus 358 subiecți cu artrită reumatoidă activă care au fost randomizați pentru a li se administra 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 cu durata de 6 luni a studiului MN301, fără grupa tratată cu placebo, din care a rezultat o comparație între leflunomidă și sulfasalazină cu durata de 12 luni.

Studiul MN302 a inclus 999 subiecți cu artrită reumatoidă activă care au fost randomizați pentru a li se

administra leflunomidă 20 mg/zi (n=501) sau metotrexat într-o doză de la 7,5 mg/săptămână crescută până la 15 mg/săptămână (n=498). Administrarea suplimentelor cu acid folic a fost opțională și a fost aplicată doar la 10% dintre pacienți. Durata tratamentului a fost de 12 luni.

Studiul US302 a inclus 482 subiecți cu artrită reumatoidă activă care au fost randomizați pentru a li se administra leflunomidă 20 mg/zi (n=182), metotrexat într-o doză de la 7,5 mg/săptămână crescută până la 15 mg/săptămână (n=182) sau placebo (n=118). Toți pacienții au utilizat acid folic 1 mg de două ori pe zi. Durata tratamentului a fost de 12 luni.

Leflunomida administrată în doza zilnică de cel puțin 10 mg (între 10 și 25 mg în studiul YU203, 20 mg în studiile MN301 și US301) a fost superioară în mod semnificativ statistic față de placebo, din perspectiva reducerii semnelor și simptomelor artritei reumatoide în toate cele trei studii clinice controlate cu placebo. Ratele de răspuns conform ACR (Colegiul American de Reumatologie) în studiul YU203 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 clinice de fază III, ratele de răspuns ACR pentru leflunomidă 20 mg/zi față de placebo au fost de 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 ACR la pacienții tratați cu leflunomidă au fost de 52,3% (studiile MN301/303), 50,5% (studiul MN302) și 49,4% (studiul US301), comparativ cu 53,8% (studiile MN301/303) la pacienții tratați cu sulfasalazină, 64,8% (studiul MN302) și 43,9% (studiul US301) la pacienții tratați cu metotrexat. În studiul MN302, leflunomida a fost în mod semnificativ mai puțin eficace decât metotrexatul. Cu toate acestea, în studiul US301 nu au fost observate diferențe semnificative între leflunomidă și metotrexat din perspectiva parametrilor principali ai eficacității. Nu a fost observată nicio diferență între leflunomidă și sulfasalazină (studiul MN301). Efectul tratamentului cu leflunomidă a fost evident după 1 lună, stabilizat între 3 și 6 luni și a continuat pe toată durata tratamentului.

Un studiu de non-inferioritate, randomizat, dublu-orb, la grupe paralele, a comparat eficacitatea relativă a două doze de întreținere zilnice diferite de leflunomidă, 10 mg și respectiv 20 mg. În urma rezultatelor, se poate trage concluzia că rezultatele privind eficacitatea dozei de întreținere de 20 mg au fost mai favorabile, însă, pe de altă parte, rezultatele privind siguranța au fost în favoarea dozei de întreținere de 10 mg.

#### *Copii și adolescenți*

Leflunomida a fost studiată într-un singur studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu substanță activă, la 94 de pacienți (47 în fiecare grupă) cu poliartrită reumatoidă juvenilă. Pacienții au avut vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani, PRJ activă, indiferent de tipul de debut, și nu au fost tratați anterior cu metotrexat sau leflunomidă. În acest studiu, doza de încărcare și doza de întreținere de leflunomidă au fost bazate pe trei categorii de greutate: <20 kg, între 20 și 40 kg și >40 kg. După 16 săptămâni de tratament, diferența dintre ratele de răspuns a fost în mod semnificativ statistic în favoarea metotrexatului, considerând definiția ameliorării (DA) pentru PRJ  $\geq 30\%$  ( $p=0,02$ ). La pacienții responsivi, acest răspuns a fost menținut timp de 48 de săptămâni (vezi pct. 4.2). Profilul evenimentelor adverse pentru leflunomidă și metotrexat pare a fi similar, însă doza utilizată la pacienții cu greutate mai mică a determinat o expunere relativ mai scăzută (vezi pct. 5.2). Aceste date nu permit o recomandare eficace și sigură privind doza.

#### *Artrită psoriazică*

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

Leflunomida 20 mg/zi a fost în mod semnificativ superioară față de placebo din perspectiva reducerii simptomelor artritei la pacienți cu artrită psoriazică: CRAP (Criteriile de Răspuns la tratament al Artritei Psoriazice) au fost de 59% în grupa tratată cu leflunomidă și respectiv 29,7% în grupa care a utilizat placebo, după 6 luni ( $p<0,0001$ ). Efectul leflunomidei asupra ameliorării capacităților funcționale și

asupra reducerii leziunilor cutanate a fost modest.

#### *Studii efectuate ulterior punerii pe piață*

Un studiu randomizat a evaluat rata de răspuns a eficacității clinice la pacienții netratați anterior, la tratamentul cu MAMB (n=121) având AR în stadiu timpuriu, cărora li s-a administrat leflunomidă 20 mg sau 100 mg în două grupuri paralele, în timpul perioadei inițiale în regim dublu-orb cu durata de 3 zile. Perioada inițială a fost urmată de o perioadă de întreținere în regim deschis cu durata de 3 luni, în timpul căreia ambelor grupuri li s-a administrat leflunomidă 20 mg/zi. Nu a fost observată o creștere a beneficiului general la populația studiată în cazul utilizării regimului de tratament cu doză de încărcare. Datele privind siguranța obținute pentru ambele grupuri de tratament au fost în conformitate cu profilul de siguranță cunoscut al leflunomidei, însă incidența evenimentelor adverse gastrointestinale și a valorilor ridicate ale enzimelor hepatice a fost mai ridicată la pacienții cărora li s-a administrat doza de încărcare de 100 mg leflunomidă.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Leflunomida este transformată rapid în metabolitul său activ, A771726, prin metabolizare la primul pasaj hepatic (deschiderea ciclului) la nivelul peretelui intestinal și ficatului. Într-un studiu cu leflunomidă marcată radioactiv cu  $^{14}\text{C}$ , efectuat la trei voluntari sănătoși, nu s-a detectat leflunomidă nemodificată în plasmă, urină sau fecale. În alte studii, leflunomida nemodificată a fost rareori detectată în plasmă; în orice caz, concentrațiile detectate au fost de ordinul a ng/ml. Singurul metabolit radioactiv detectat în plasmă a fost A771726. Acest metabolit este responsabil aproape în întregime de activitatea *in vivo* a leflunomidei.

#### *Absorbție*

Datele privind excreția obținute din studiul efectuat cu leflunomidă marcată radioactiv cu  $^{14}\text{C}$  sugerează că doza absorbită este egală cu cel puțin 82% până la 95%. Intervalul de timp până la atingerea concentrațiilor plasmatică maxime de A771726 este foarte variabil; concentrațiile plasmatică maxime pot apărea între 1 oră și 24 de ore de la administrarea unei doze unice. Leflunomida poate fi administrată cu alimente, deoarece gradul de absorbție în prezența alimentelor este comparabil cu cel obținut în condiții de repaus alimentar. Datorită timpului de înjumătățire plasmatică foarte lung al A771726 (aproximativ 2 săptămâni), în studiile clinice s-a administrat o doză de încărcare de 100 mg/zi, timp de 3 zile, pentru a facilita atingerea rapidă a concentrațiilor plasmatică de A771726 la starea de echilibru. Se apreciază că fără doza de încărcare, atingerea concentrației plasmatică la starea de echilibru ar necesita aproape două luni de administrare. În studiile efectuate cu doze repetate, administrate la pacienți cu artrită reumatoidă, parametrii farmacocinetici ai A771726 au fost liniare pentru doze cuprinse între 5 mg și 25 mg. În cadrul acestor studii, efectul clinic a fost strâns legat de concentrațiile plasmatică ale A771726 și de doza zilnică de leflunomidă. La o doză 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 plasmatică sunt de aproximativ 33 până la 35 ori mai mari comparativ cu cele care apar după administrarea unei doze unice.

#### *Distribuție*

La om, A771726 se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (albumină). Frațiunea nelegată a A771726 este de aproximativ 0,62%. Legarea A771726 de proteinele plasmatică este liniară în intervalul concentrațiilor plasmatică terapeutice. Legarea A771726 pare a fi ușor mai scăzută și mai variabilă în plasma pacienților cu artrită reumatoidă sau cu insuficiență renală cronică. Legarea extensivă a A771726 de proteinele plasmatică poate determina deplasarea altor medicamente care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică. Cu toate acestea, studiile *in vitro* privind interacțiunile de legare de proteinele plasmatică efectuate cu warfarină în concentrații relevante clinic nu au demonstrat interacțiuni. Studii



similare au arătat că ibuprofenul și diclofenacul nu deplasează A771726, în timp ce fracțiunea liberă de A771726 a crescut de 2 până la 3 ori în prezența tolbutamidei. A771726 a deplasat ibuprofenul, diclofenacul și tolbutamida, însă fracțiunea nelegată a acestor medicamente a crescut cu doar 10% până la 50%. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor efecte. Corespunzător cu legarea extensivă de proteinele plasmatică, A771726 prezintă un volum aparent de distribuție scăzut (aproximativ 11 litri). Nu există o captare preferențială la nivelul eritrocitelor.

### *Metabolizare*

Leflunomida este metabolizată într-un metabolit principal (A771726) și mai mulți metaboliți minori, printre care TFMA (4-trifluorometilanilina). Biotransformarea metabolică a leflunomidei în A771726 și metabolizarea ulterioară a A771726 nu este controlată de o singură enzimă și, după cum s-a demonstrat, are loc la nivelul fracțiunilor celulare microzomale și citozolice. Studiile privind interacțiunea cu cimetidină (inhibitor nespecific al citocromului P450) și rifampicină (inductor nespecific al citocromului P450) indică faptul că, *in vivo*, izoenzimele CYP sunt implicate doar în mică măsură în metabolizarea leflunomidei.

### *Eliminare*

Eliminarea A771726 este lentă și caracterizată de 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 marcată radioactiv, substanța marcată radioactiv a fost excretată în cantități egale în materiile fecale, probabil prin eliminare biliară, și în urină. A771726 a fost detectat în urină și în materiile fecale chiar și la 36 de zile de la administrarea unei doze unice. Principalii metaboliți urinari au fost derivații glucuroconjuțați ai leflunomidei (în special în probele recoltate de la 0 la 24 de ore) și un derivat de acid oxanilic al A771726. Principalul metabolit eliminat în materiile fecale a fost A771726.

La om, s-a demonstrat că administrarea orală a unei suspensii de cărbune activat sau colestiramină determină creșterea rapidă și semnificativă a ratei de eliminare a A771726 și scăderea concentrațiilor plasmatică a acestuia (vezi pct. 4.9). Se consideră că mecanismul se datorează dializei gastrointestinale și/sau întreruperii circuitului enterohepatic.

### *Insuficiența renală*

Leflunomida a fost administrată pe cale orală în doză unică de 100 mg la 3 pacienți ce efectuat hemodializă și la 3 pacienți cu dializă peritoneală cronică ambulatorie (DPCA). Profilul farmacocinetic al A771726 la subiecții cu DPCA a fost similar cu cel observat la voluntarii sănătoși. O eliminare mai rapidă a A771726 a fost observată la subiecții ce efectuat hemodializă, fără ca aceasta să se fi datorat unei eliminări a medicamentului în soluția de dializă.

### *Insuficiența hepatică*

Nu sunt disponibile date cu privire la tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică. Metabolitul activ A771726 se leagă în cea mai mare parte de proteinele plasmatică și este eliminat prin metabolizare hepatică și excreție biliară. Este posibil ca aceste procese să fie influențate de disfuncția hepatică.

### *Copii și adolescenți*

Farmacocinetica metabolitului A771726 în urma administrării orale a leflunomidei a fost investigată la 73 copii și adolescenți cu poliartrită reumatoidă juvenilă (PRJ), cu vârste cuprinse între 3 și 17 ani. Rezultatele unei analize farmacocinetice la această grupă de pacienți au demonstrat că există o expunere sistemică redusă la A771726 (măsurată prin  $C_{ss}$ ) la copii și adolescenți cu o greutate  $\leq 40$  kg, în comparație cu pacienții adulți cu artrită reumatoidă (vezi pct. 4.2).

### *Vârstnici*

Datele farmacocinetice privind pacienții vârstnici (cu vârsta >65 de ani) sunt limitate, însă sunt în concordanță cu datele farmacocinetice înregistrate la adulții mai tineri.

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

Leflunomida administrată oral și intraperitoneal a fost studiată în cadrul unor studii privind toxicitatea acută efectuate la șoareci și șobolani. Administrarea pe cale orală a dozelor repetate de leflunomidă la șoareci, timp de până la 3 luni, la șobolan și câine timp de până la 6 luni, iar la maimuță timp de până la 1 lună, a arătat că principalele organe afectate de toxicitate au fost măduva osoasă, sângele, aparatul digestiv, pielea, splina, timusul și ganglionii limfatici. Principalele reacții adverse au fost anemia, leucopenia, trombocitopenia și panmielopatia, ceea ce reflectă mecanismul de acțiune principal al medicamentului (inhibarea sintezei ADN-ului). La șobolan și la câine a fost observată prezența corpusculilor Heinz și/sau Howell-Jolly. Alte reacții adverse observate la nivelul inimii, ficatului, corneei și aparatului respirator au putut fi explicate ca infecții apărute din cauza imunosupresiei. Toxicitatea la animale a fost observată pentru doze echivalente cu dozele terapeutice la om.

Leflunomida nu a demonstrat potențial mutagen. Cu toate acestea, metabolitul minor TFMA (4-trifluorometilanilină) a produs un efect clastogen și mutații punctiforme *in vitro*, însă nu există informații suficiente privind potențialul ca asemenea efecte să apară *in vivo*.

În cadrul unui studiu privind carcinogenitatea efectuat la șobolan, leflunomida nu a demonstrat potențial carcinogen. Într-un studiu privind carcinogenitatea efectuat la șoareci, a fost observată creșterea incidenței limfoamelor maligne la masculii din grupul la care s-au administrat cele mai mari doze, considerată ca fiind datorată activității imunosupresive a leflunomidei. La femelele de șoarece a fost observată o incidență crescută, dependentă de doză, a adenoamelor bronhiolo-alveolare și a carcinoamelor pulmonare. Relevanța acestor observații la șoareci pentru utilizarea clinică a leflunomidei este incertă.

Leflunomida nu a demonstrat proprietăți antigenice la modelele animale.

Leflunomida a fost embriotoxică și teratogenă la șobolan și la iepure în doze din intervalul dozelor terapeutice umane și a determinat reacții adverse asupra organelor de reproducere masculine în cadrul studiilor privind toxicitatea în doze repetate.

Fertilitatea nu a fost redusă.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleul comprimatului:*

Celuloză microcristalină

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb pregelatinizat

Povidonă K 30 (E1201)

Crospovidonă (E1202)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu (E470b)

#### *Filmul comprimatului:*

Leflon 20 mg  
Dioxid de titan (E171)  
Talc  
Hîpromeloză (E464)  
Macrogol 6000  
Oxid galben de fer (E172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Leflon 20 mg comprimate filmate este ambalat în cutie de carton care conține blistere din PA-Al-PVC/Aluminiu sau flacon opac de culoare albă din PEÎD închis cu capac și sigiliu și cu plic desicant.

Mărimi de ambalaj

Blister: 28, 30, 50, 60, 90, 100 comprimate filmate

Flacon: 28, 30, 50, 60, 90, 100 comprimate filmate

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

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

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

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

SC Neola Pharma S.R.L.

Str. Biharia nr. 67-77, corp clădire F, sector 1, 013981, București

România

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

8893/2016/01-12

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

Data reînnoirii autorizației - Aprilie 2016

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2023