

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Leflon 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Leflon: Jedna tableta obsahuje leflunomidum 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 36,48 mg mohohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Tablety Leflon jsou žluté, kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru asi 8,1 mm s půlicí rýhou na jedné straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Leflunomid je indikován k léčbě dospělých pacientů s:

- aktivní revmatoidní artritidou jako tzv. „chorobu-modifikující“ antirevmatikum (DMARD = disease-modifying antirheumatic drug)
- aktivní psoriatickou artritidou.

Předchozí nebo současná léčba hepatotoxickými nebo hematotoxickými DMARD (např. methotrexátem) může vést ke zvýšenému riziku výskytu vážných nežádoucích účinků; zahájení léčby leflunomidem je tedy nutno pečlivě zvážit s tímto aspektem poměru očekávaného přínosu a možných rizik.

Navíc převedení z leflunomidu na jiné DMARD bez následné tzv. eliminační (*washout*) kúry (viz bod 4.4) může také zvýšit riziko vážných nežádoucích účinků dokonce i za dlouhou dobu po převedení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena i sledována specialistou se zkušenostmi v léčbě revmatoidní artritidy a psoriatické artritidy.

Alanin aminotransferáza (ALT) nebo sérová glutamopyruvát transferáza (SGPT) a úplné vyšetření krevního obrazu včetně stanovení diferenciálního počtu leukocytů a krevních destiček je nutno kontrolovat současně a se stejnou četností:

- před zahájením léčby leflunomidem
- každé 2 týdny během prvních 6 měsíců léčby a
- poté každý 8. týden (viz bod 4.4).

Dávkování

- U revmatoidní artritidy: léčba leflunomidem se obvykle zahajuje úvodní dávkou 100 mg jedenkrát denně po dobu tří dnů. Vynechání úvodní dávky může snížit riziko výskytu nežádoucích účinků (viz bod 5.1)
Doporučená udržovací dávka je 10 až 20 mg leflunomidu jedenkrát denně podle závažnosti (aktivitě) onemocnění
- U psoriatické artritidy: léčba leflunomidem se zahajuje úvodní dávkou 100 mg jedenkrát denně po dobu tří dnů.
Doporučená udržovací dávka je 20 mg leflunomidu jedenkrát denně (viz bod 5.1).

Terapeutický efekt obvykle nastává po 4 až 6 týdnech a může se dále zlepšovat až 4 až 6 měsíců. U pacientů s mírnou renální insuficiencí není úprava dávky doporučena. U pacientů ve věku nad 65 let není žádná úprava dávky nutná.

Pediatrická populace

U pacientů do 18 let věku se Leflon nedoporučuje, protože účinnost a bezpečnost u pacientů s juvenilní revmatoidní artritidou (JRA) dosud nebyla stanovena (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Tablety přípravku Leflon jsou určeny pro perorální podání. Tablety se polykají celé s dostatečným množstvím tekutiny. Užívání leflunomidu s jídlem neovlivňuje míru jeho vstřebávání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita (zejména se Stevens-Johnsonovým syndromem, toxickou epidermální nekrolýzou a multiformním erytémem v anamnéze) na léčivou látku, na hlavní aktivní metabolit teriflunomid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bode 6.1.
- Pacienti s poruchou funkce jater.
- Pacienti v těžkém stavu imunodeficience, např. AIDS.
- Pacienti s významně poškozenou funkcí kostní dřeně nebo výraznou anemií, leukopenií, neutropenií či trombocytopenií vzniklými z jiných příčin než v důsledku revmatoidní nebo psoriatické artritidy.
- Pacienti s těžkou infekcí (viz bod 4.4).
- Pacienti se středně těžkou až těžkou renální insuficiencí z důvodů nedostatečných klinických zkušeností u této skupiny pacientů.
- Pacienti s těžkou hypoproteinémií, např. u nefrotického syndromu.
- Těhotné ženy, nebo ženy ve fertilním věku, které neužívají spolehlivou antikoncepci po dobu léčby leflunomidem a po jejím ukončení až do doby poklesu plazmatické koncentrace aktivního metabolitu pod 0,02 mg/l (viz bod 4.6). Před zahájením léčby leflunomidem musí být těhotenství vyloučeno.
- Kojící ženy (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Současné podávání hepatotoxických nebo hematotoxických DMARD (např. methotrexátu) se nedoporučuje.

Aktivní metabolit leflunomidu A771726 má dlouhý poločas, obvykle 1 až 4 týdny. Závažné nežádoucí účinky (např. hepatotoxicita, hematotoxicita nebo alergické reakce, viz níže) se mohou projevit i po ukončení léčby leflunomidem. V případech výskytu těchto toxických reakcí, nebo pokud je třeba z jiných důvodů A771726 rychle odstranit z těla, je nutné podstoupit eliminační kúru. Eliminační kúra může být podle klinické potřeby opakována.

Postup eliminační kúry a další doporučené postupy pro případ plánovaného nebo nechtěného těhotenství viz bod 4.6.

Jaterní reakce

Vzácně byly hlášeny během léčby leflunomidem případy těžkého poškození jater, včetně případů s fatálním zakončením. Většina případů se objevila během prvních 6 měsíců léčby. Obvykle se vyskytovala současná léčba jinými hepatotoxickými léky. Považuje se za nezbytné, že jsou přísně dodržována monitorovací doporučení.

Před zahájením léčby leflunomidem je nutno zkontrolovat ALT (SGPT) enzymy a dále je nutné tyto enzymy kontrolovat ve stejných intervalech jako úplné vyšetření krevního obrazu (každé 2 týdny) během prvních šesti měsíců léčby a dále pak každých 8 týdnů.

Při zvýšení ALT (SGPT) na hodnoty mezi 2-3násobkem horní hranice normy je možné zvažovat snížení dávky z 20 mg na 10 mg a monitorování musí být prováděno v týdenních intervalech. Pokud zvýšení ALT (SGPT) na více než dvojnásobek horní hranice normy přetrvává nebo pokud dojde ke zvýšení ALT na více než trojnásobek horní hranice normy, podávání leflunomidu musí být ukončeno a zahájena eliminační kúra. Doporučuje se, aby se v monitorování jaterních enzymů pokračovalo i po ukončení léčby leflunomidem, dokud hladiny jaterních enzymů neklesnou na normální hodnoty.

Při léčbě leflunomidem je doporučeno vyvarovat se konzumace alkoholu, který může mít aditivní hepatotoxický účinek.

U pacientů s hypoproteinemií lze očekávat zvýšené plazmatické hladiny aktivního metabolitu leflunomidu A771726, protože tento metabolit A771726 se vysoce váže na bílkoviny a je v játrech metabolizován a vylučován žlučí. Leflon je kontraindikován u pacientů s těžkou hypoproteinemií nebo poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Hematologické reakce

Před začátkem léčby leflunomidem, dále každé 2 týdny během prvních 6 měsíců léčby a potom každý 8. týden je nutno provést společně s ALT úplné vyšetření krevního obrazu, včetně stanovení diferenciálního počtu leukocytů a krevních destiček.

U pacientů s anemií, leukopenií a/nebo trombocytopenií a u pacientů s porušenou funkcí kostní dřeně stejně jako u pacientů s rizikem útlumu kostní dřeně existuje zvýšené riziko vzniku hematologických poruch. V případě výskytu takových nežádoucích účinků je vhodné zvážit provedení eliminační kúry (viz níže), aby se snížila plazmatická koncentrace A771726.

Vyskytne-li se vážná hematologická reakce, např. pancytopenie, podávání přípravku Leflon a případně další myelosupresivní léčby musí být přerušeno a je třeba zahájit eliminační kúru leflunomidu.

Kombinace s jinou léčbou

Podávání leflunomidu s antimalariky užívanými u revmatických chorob (např. chlorochin a hydroxychlorochin), intramuskulárně nebo perorálně podávaným zlatem, D-penicilaminem, azathioprinem a jinými imunosupresivy včetně inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru alfa dosud nebylo adekvátně prozkoumáno v randomizovaných klinických studiích (s výjimkou methotrexátu, viz bod 4.5) nebylo dosud studováno. Nejsou proto známá rizika spojená s kombinovanou, zejména dlouhodobou, léčbou. Kombinace s jinými DMARD (např. methotrexátem) se nedoporučuje, protože taková léčba může vést k aditivní nebo dokonce synergické toxicitě (např. hepato- nebo hematotoxicitě).

Současné podávání teriflunomidu s leflunomidem se nedoporučuje, protože leflunomid je parentní látka teriflunomidu.

Převádění na jinou léčbu

V důsledku dlouhodobého přetrvávání leflunomidu v těle může změna na jiné DMARD (např.

methotrexát) bez provedení eliminační kúry (viz níže) navýšit aditivní riziko a tím zvýšit možnost vzniku nežádoucích účinků, dokonce i dlouhou dobu po převedení (tj. kinetická interakce, orgánová toxicita).

Podobně předcházející léčba hepatotoxickými nebo hematotoxickými přípravky (např. methotrexátem) může vést ke zvýšení vzniku nežádoucích účinků; proto musí být zahájení léčby vždy zváženo s ohledem na poměr očekávaného přínosu a možných rizik a v počáteční fázi po převedení se doporučuje důsledné monitorování.

Kožní reakce

Při výskytu ulcerózní stomatitidy se musí podávání leflunomidu ukončit.

U pacientů léčených leflunomidem byly jen velmi vzácně hlášeny případy Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Jakmile jsou pozorovány reakce na kůži a/nebo sliznicích, které vedou k podezření na tyto závažné nežádoucí účinky, je nutno podávání přípravku Leflon a případně veškeré další léčby, která by mohla tyto reakce vyvolat, okamžitě ukončit a zahájit eliminační kúru leflunomidu. V takových případech je nutné, aby vyloučení bylo úplné. Opětovné zahájení léčby leflunomidem je v těchto případech kontraindikováno (viz bod 4.3).

Po použití leflunomidu byla hlášena pustulózní psoriáza a zhoršení psoriázy. Je možné zvážit ukončení léčby s ohledem na pacientovo onemocnění a anamnézu.

Infekční onemocnění

Je známo, že léčivé přípravky s imunosupresivními vlastnostmi - stejně jako leflunomid - mohou způsobit vyšší vnímavost pacientů k infekcím, včetně oportunních infekcí. Infekce mohou mít těžší průběh a mohou proto vyžadovat včasnou a důraznou léčbu. V případě rozvinutí těžké nezvladatelné infekce může být nezbytné léčbu leflunomidem přerušit a provést eliminační kúru, jak je popsáno dále.

U pacientů, kteří dostávali leflunomid spolu s jinými imunosupresivy, se vzácně vyskytly případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Před zahájením léčby mají být všichni pacienti testováni v souladu s lokálními doporučeními na aktivní a inaktivní („latentní“) tuberkulózu. To může zahrnovat anamnézu, možný předchozí kontakt s tuberkulózou a/nebo příslušné vyšetření jako například rentgen plic, tuberkulinový test a/nebo test založený na detekci uvolněného interferonu gama, podle toho co je vhodné. Předepisujícím lékařům se připomíná riziko falešně negativních výsledků tuberkulinového kožního testu, především u pacientů, kteří jsou vážně nemocní nebo mají sníženou imunitu.

Pacienty s tuberkulózou v anamnéze je třeba pečlivě sledovat z důvodu možné reaktivace infekce.

Respirační reakce

Během léčby leflunomidem bylo zaznamenáno intersticiální plicní onemocnění a také vzácné případy plicní hypertenze (viz bod 4.8).

Riziko jejich výskytu může být zvýšené u pacientů s intersticiálním plicním onemocněním v anamnéze. Intersticiální plicní onemocnění je potenciálně smrtelné onemocnění, které může vzniknout náhle během léčby. Plicní příznaky jako kašel a dušnost mohou být důvodem pro přerušování léčby a případně další odpovídající vyšetření.

Periferní neuropatie

U pacientů léčených přípravkem Leflon byly hlášeny případy periferní neuropatie. U většiny pacientů se stav po přerušování léčby přípravkem Leflon zlepšil. Přesto byla v konečném výsledku značná variabilita, tj. u některých pacientů neuropatie odezněla, u některých však příznaky přetrvávaly. Riziko periferní neuropatie se také může zvýšit, pokud je pacient starší 60 let věku, pokud má souběžně jinou neurotoxickou léčbu anebo pokud má diabetes. Jestliže se u pacienta užívajícího přípravek Leflon objeví periferní neuropatie, je zapotřebí zvážit přerušování léčby přípravkem Leflon a zahájení eliminační

kúry (viz bod 4.4).

Kolitida

U pacientů léčených leflunomidem byla hlášena kolitida, včetně mikroskopické kolitidy. U pacientů léčených leflunomidem, kteří trpí neobjasněným chronickým průjmem, je třeba provést náležitá diagnostická vyšetření.

Krevní tlak

Před zahájením léčby leflunomidem a dále pravidelně v jejím průběhu je nutno kontrolovat krevní tlak.

Rozmnožování (doporučení pro muže)

Pacienti mužského pohlaví si mají být vědomi možné fetální toxicity přenášené muži. Během léčby leflunomidem má být zajištěna spolehlivá antikoncepce.

O riziku možné fetální toxicity přenášené jedinci mužského pohlaví nejsou dostupné žádné konkrétní informace. Testy na zvířatech, které by zjistily toto specifické riziko, nebyly provedeny. Aby se minimalizovalo jakékoliv možné riziko, doporučuje se mužům, kteří plánují otcovství, nejprve podávání leflunomidu přerušit a užívat buď 8 g cholestyraminu třikrát denně po dobu 11 dní nebo 50 g práškového aktivního uhlí čtyřikrát denně po dobu 11 dní.

Potom je třeba v obou případech nejprve stanovit koncentraci A771726 v plazmě a plazmatická koncentrace A771726 musí být znovu stanovena v intervalu nejméně 14 dní. Jsou-li obě naměřené koncentrace pod hodnotou 0,02 mg/l, je riziko fetální toxicity po následném vyčkávacím období dalších 3 měsíců velmi nízké.

Eliminační kúra

Podává se cholestyramin 8 g třikrát denně. Alternativně je možné podat 50 g aktivního uhlí v prášku čtyřikrát denně. Délka kompletní eliminační kúry je obvykle 11 dní. Délka může být upravena v závislosti na klinickém vyšetření a laboratorních hodnotách.

Gastrointestinální reakce

U pacientů léčených leflunomidem byla hlášena kolitida, včetně mikroskopické kolitidy. U pacientů léčených leflunomidem, kteří trpí neobjasněným chronickým průjmem, je třeba provést náležitá diagnostická vyšetření.

Laktóza

Leflon obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorbci nemají tento léčivý přípravek užívat.

Interference při stanovování hladin ionizovaného kalcia

Měření hladin ionizovaného kalcia při léčbě leflunomidem a/nebo teriflunomidem (aktivním metabolitem leflunomidu) může v závislosti na typu použitého analyzátoru ionizovaného kalcia (např. analyzátoru krevních plynů) vykazovat falešně snížené hodnoty. Proto je třeba pozorované snížení hladin ionizovaného kalcia u pacientů podstupujících léčbu leflunomidem nebo teriflunomidem interpretovat s opatrností. V případě nejistoty ohledně naměřených hodnot se doporučuje stanovit celkovou koncentraci kalcia v séru po korekci na sérový albumin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Více nežádoucích účinků může vzniknout v případě nedávno nebo současně užívaných hepatotoxických či hematotoxických léčivých přípravků, nebo následuje-li po léčbě leflunomidem podávání těchto léčivých přípravků bez provedení eliminační kúry (viz také bod 4.4 doporučení týkající se kombinace s jinou léčbou). Proto se doporučuje důsledné monitorování jaterních enzymů a hematologických

parametrů v úvodní fázi po převedení.

Methotrexát

V malé studii (n = 30), kde byl leflunomid (10–20 mg denně) podáván spolu s methotrexátem (10–25 mg týdně), bylo pozorováno 2–3násobné zvýšení hladin jaterních enzymů u 5 ze 30 pacientů. Všechna zvýšení se normalizovala, ve dvou případech bez přerušení podávání obou léčivých přípravků a ve 3 případech po vysazení leflunomidu. Více než trojnásobné zvýšení bylo pozorováno u dalších 5 pacientů. Všechna tato zvýšení se rovněž normalizovala, ve dvou případech bez přerušení podávání obou léčivých přípravků a ve 3 případech po vysazení leflunomidu.

U pacientů s revmatoidní artritidou nebyla mezi leflunomidem (10–20 mg denně) a methotrexátem (10–25 mg týdně) prokázána žádná farmakokinetická interakce.

Očkování

O účinnosti a bezpečnosti očkování při léčbě leflunomidem nejsou dostupné žádné klinické údaje. Očkování živými atenuovanými vakcínami se však nedoporučuje. Je-li po ukončení léčby přípravkem Leflon zvažováno podání živé vakcíny, je nutno mít na paměti dlouhý poločas leflunomidu.

Warfarin a další kumarinová antikoagulancia

Při souběžném podávání leflunomidu a warfarinu se vyskytly případy prodlouženého protrombinového času. Farmakodynamické interakce s warfarinem byly pozorovány u A771726 v klinické farmakologické studii (viz níže). Pokud je tedy warfarin nebo jiné kumarinové antikoagulans podáváno souběžně, doporučuje se pečlivé monitorování mezinárodního normalizovaného poměru (International Normalized Ratio, INR).

NSAIDs/Kortikosteroidy

Pokud již pacient užívá nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAIDs) a/nebo kortikosteroidy, je možno v jejich podávání po zahájení léčby leflunomidem pokračovat.

Účinek dalších léčivých přípravků na leflunomid:

Cholestyramin nebo aktivní černé uhlí

U pacientů, kteří užívají leflunomid, se doporučuje nepoužívat současně cholestyramin nebo aktivní uhlí, protože by to vyvolalo rychlý a významný pokles plazmatické koncentrace A771726 (aktivního metabolitu leflunomidu; viz také bod 5). Předpokládá se, že je to způsobeno přerušáním enterohepatální recyklace a/nebo gastrointestinální dialýzou A771726.

Inhibitory nebo induktory CYP450

In vitro studie inhibice na lidských jaterních mikrosomech naznačují, že cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 a 3A4 se zapojují do metabolismu leflunomidu. *In vivo* studie interakce s leflunomidem a cimetidinem [slabý nespecifický inhibitor cytochromu P450 (CYP)] neprokázaly žádný signifikantní dopad na expozici A771726. Po současném podání jedné dávky leflunomidu pacientům, kteří dostávali opakované dávky rifampicinu (nespecifický induktor cytochromu P450), se nejvyšší hladiny A771726 zvýšily přibližně o 40 %, zatímco AUC se signifikantně nezměnila. Mechanismus tohoto účinku je však nejasný.

Účinek leflunomidu na jiné léčivé přípravky:

Perorální antikoncepce

Ve studii, kde byl leflunomid podáván současně s trifazickými perorálními kontraceptivy obsahujícími 30 µg ethinylestradiolu zdravým dobrovolnicím, nebyla kontracepční aktivita tablet snížena a farmakokinetika A771726 byla v předpokládaném rozmezí. Farmakokinetická interakce s perorálními kontraceptivy byla pozorována s A771726 (viz níže).

Následující studie farmakokinetických a farmakodynamických interakcí byly provedeny s A771726 (hlavní aktivní metabolit leflunomidu). Protože podobné lékové interakce nemohou být u leflunomidu v doporučených dávkách vyloučeny, mají být u pacientů léčených leflunomidem zváženy výsledky

následujících studií a uvedená doporučení:

Účinek na repaglinid (substrát CYP2C8)

Zvýšení průměrného C_{max} a AUC repaglinidu (C_{max} 1,7krát a AUC 2,4krát) po opakovaných dávkách A771726 ukazuje, že A771726 je *in vivo* inhibítozem CYP2C8. Z důvodu možné vyšší expozice se proto doporučuje pečlivé sledování pacientů se souběžnou léčbou léčivými přípravky metabolizovanými CYP2C8, jako například repaglinidem, paklitaxelem, pioglitazonem nebo rosiglitazonem.

Účinek na kofein (substrát CYP1A2)

Snížení průměrného C_{max} a AUC kofeinu (substrát CYP1A2) po opakovaných dávkách A771726 o 18 % u C_{max} a 55% u AUC ukazuje, že A771726 může být slabý induktor CYP1A2 *in vivo*. Léčivé přípravky metabolizované CYP1A2 (jako například duloxetin, alosetron, teofylin a tizanid) proto mají být užívány s opatrností, protože účinnost těchto přípravků může být snížena.

Účinek na substráty transportéru pro organické anionty 3 (Organic anion transporter 3, OAT3)

Zvýšení průměrného C_{max} a AUC cefakloru (C_{max} 1,43krát a AUC 1,54krát) po opakovaných dávkách A771726 ukazuje, že A771726 je inhibitor OAT3 *in vivo*. V případě souběžného podávání se substráty OAT3, jako například s cefaklorem, benzylpenicilinem, ciprofloxacinem, indometacinem, ketoprofenem, furosemidem, cimetidinem, methotrexátem, zidovudinem, se doporučuje zvýšená opatrnost.

Účinky na BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) a/nebo na substráty polypeptidu transportující organické anionty B1 a B3 (organic anion transporting polypeptide B1a B3, OATP 1B1/B3)

Po opakovaných dávkách A771726 se zvýšilo průměrné C_{max} a AUC rosuvastatinu (C_{max} 2,65krát a AUC 2,51krát). Toto zvýšení v plazmě po expozici rosuvastatinem nicméně nemělo zřejmý vliv na aktivitu HMG-CoA reduktázy. Při souběžném užívání dávka rosuvastatinu nemá překročit 10 mg jednou denně, pokud jsou užívány dohromady. Opatrnost se doporučuje také při souběžném podávání se substráty BCRP (např. methotrexát, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin) a s rodinou OATP, zejména s inhibitory HMG-CoA reduktázy (např. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexát, nateglinid, repaglinid, rifampicin). Pacienti mají být pečlivě monitorováni s ohledem na známky a příznaky nadměrné expozice léčivým přípravkem a má být zváženo snížení dávek těchto léčivých přípravků.

Účinek na perorální antikoncepci (0,03 mg ethinylestradiolu a 0,15 mg levonorgestrelu)

Po opakovaných dávkách A771726 se zvýšilo průměrné C_{max} a AUC₀₋₂₄ ethinylestradiolu (C_{max} 1,58krát a AUC₀₋₂₄ 1,54krát) a průměrné C_{max} a AUC₀₋₂₄ levonorgestrelu (C_{max} 1,33krát a AUC₀₋₂₄ 1,41krát). I když se nepředpokládá, že má tato interakce vliv na účinnost perorální antikoncepcce, má být zváženo typ léčby perorální antikoncepcí.

Účinek na warfarin (substrát CYP2C9)

Podávání opakovaných dávek A771726 nemělo žádný vliv na farmakokinetiku S-warfarinu, což signalizuje, že A771726 není inhibítozem ani induktorem CYP2C9. V porovnání s warfarinem samotným bylo nicméně při souběžném podávání A771726 s warfarinem pozorováno 25% snížení mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Pečlivé sledování INR se proto doporučuje, pokud je warfarin podáván souběžně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Aktivní metabolit leflunomidu, A771726, podáváný v průběhu těhotenství je podezřelý, že působí závažné vrozené vady. Leflon je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí užívat účinnou antikoncepci během léčby a do 2 let po léčbě (viz níže, „vyčkávací období“), nebo do 11 dnů po léčbě (viz níže zkrácená „eliminační kúra“).

Pacientka má být informována o nutnosti neprodleně navštívit lékaře k provedení těhotenského testu v případě, že dojde k opoždění začátku menstruačního cyklu nebo pokud existují jiné známky svědčící pro těhotenství a je-li vyšetření pozitivní, lékař musí informovat pacientku o rizicích takového těhotenství. Zahájením dále popsané kúry eliminace léku, kterou se dosáhne rychlého snížení koncentrace aktivního metabolitu v krvi, je možné při prvním opoždění začátku menstruačního cyklu riziko poškození plodu leflunomidem snížit.

V malé prospektivní studii u žen (n=64), které nechtěně otěhotněly během léčby leflunomidem a neužívaly jej déle než tři týdny po početí a které následně prodělaly proceduru eliminace leflunomidu, nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly ($p=0,13$) v celkové četnosti výskytu závažných strukturálních defektů (5,4 %) v porovnání s kteroukoliv ze srovnávacích skupin (4,2 % ve skupině se stejným onemocněním [n=108] a 4,2 % u zdravých těhotných žen [n=78]).

Ženám léčeným leflunomidem, které si přejí otěhotnět, se doporučuje provést jedno z následujících opatření, aby byla jistota, že plod nebude vystaven toxickým koncentracím metabolitu A771726 (cílová koncentrace je pod 0,02 mg/l):

Vyčkávací období

Je možné předpokládat, že plazmatické koncentrace A771726 budou přetrvávat nad hladinou 0,02 mg/l po delší dobu. Snížení koncentrace pod 0,02 mg/l lze očekávat až po 2 letech od ukončení léčby leflunomidem.

První měření plazmatické koncentrace A771726 se provede po 2 letech vyčkávacího období. Potom musí být plazmatická koncentrace A771726 stanovena znovu po alespoň 14denním intervalu. Jsou-li obě hodnoty koncentrací pod 0,02 mg/l, neočekává se žádné riziko teratogenity.

V případě potřeby dalších informací o vyšetřování vzorků, prosím, kontaktujte držitele rozhodnutí o registraci nebo jeho místní zastoupení (viz bod 7).

Eliminační kúra

Po ukončení léčby leflunomidem:

- se podává cholestyramin 8 g třikrát denně po dobu 11 dní,
- alternativně se podává 50 g aktivního uhlí v prášku čtyřikrát denně po dobu 11 dní.

Po provedení jedné z těchto kúr je však rovněž nutná verifikace výsledku provedením dvou vyšetření s odstupem nejméně 14 dní. Po prvním vyšetření s hodnotou plazmatické koncentrace pod 0,02 mg/l je do fertilizace nezbytné ještě jeden a půl měsíce vyčkat.

Ženy ve fertilním věku mají být informovány, že budou-li chtít otěhotnět, budou muset po ukončení léčby leflunomidem do oplodnění vyčkat po dobu 2 let. Jestliže se jeví přibližně dvouleté vyčkávací období s nutností používání spolehlivé antikoncepce jako nepraktické, může být doporučeno provedení eliminační kúry.

Jak cholestyramin, tak i aktivní uhlí může ovlivňovat absorpci estrogenů a progestogenů do té míry, že v průběhu eliminační kúry cholestyraminem nebo aktivním uhlím nelze zaručit spolehlivý účinek perorální antikoncepce. Je proto vhodné zvolit použití jiné antikoncepční metody.

Kojení

Studie na zvířatech ukazují, že leflunomid nebo jeho metabolity přecházejí do mateřského mléka. Kojící ženy proto nesmí leflunomid užívat.

Fertilita

Výsledky studií plodnosti na zvířatech neprokázaly vliv na plodnost mužů a žen, ale ve studiích toxicity po opakovaném podání byly pozorovány nežádoucí účinky na mužské reprodukční orgány (viz bod

5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V případě výskytu nežádoucích účinků, jako jsou závratě, může být narušena schopnost pacienta soustředit se a rychle reagovat. V takových případech pacient nemá řídit vozidla ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky leflunomidu jsou: mírné zvýšení tlaku krve, leukopenie, parestezie, bolest hlavy, závrať, průjem, nauzea, zvracení, onemocnění ústní sliznice (např. aftózní stomatitida, ulcerace v ústech), bolest břicha, zvýšená ztráta vlasů, ekzém, vyrážka (včetně makulopapulózní vyrážky), svědění, suchá kůže, tendosynovitida, zvýšená CPK, anorexie, úbytek tělesné hmotnosti (obvykle nevýrazný), asténie, mírné alergické reakce a zvýšení jaterních parametrů (transaminázy (hlavně ALT), méně často gama-GT, alkalická fosfatáza, bilirubin).

Klasifikace očekávané frekvence výskytu:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Vzácné: závažné infekce, včetně sepse, která může být fatální.

Tak jako jiná léčiva s imunosupresivním potenciálem, i leflunomid může zvýšit náchylnost na infekce, včetně oportunní infekce (viz také bod 4.4). Celkový výskyt infekcí tedy může vzrůst (zvláště u rinitidy, bronchitidy a pneumonie).

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Užíváním některých imunosupresivních přípravků se zvyšuje riziko malignity, zvláště lymfoproliferativních poruch.

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: leukopenie (leukocyty < 2 g/l)

Méně časté: anemie, mírná trombocytopenie (destičky < 100 g/l)

Vzácné: pancytopenie (pravděpodobně antiproliferativním mechanismem), leukopenie (leukocyty < 2 g/l), eozinofilie

Velmi vzácné: agranulocytóza

Recentní, současné nebo následné užívání přípravků s myelotoxickým účinkem může být spojeno s vyšším rizikem hematologických účinků.

Poruchy imunitního systému

Časté: mírné alergické reakce

Velmi vzácné: závažné anafylaktické/ anafylaktoidní reakce, vaskulitida, včetně kožní nekrotizující vaskulitidy.

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: zvýšení CPK

Méně časté: hypokalemie, hyperlipidemie, hypofosfatemie

Vzácné: zvýšení LDH

Není známo: hypourikemie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: úzkost

Poruchy nervového systému

Časté: parestezie, bolesti hlavy, závratě, periferní neuropatie

Srdeční poruchy

Časté: mírné zvýšení krevního tlaku

Vzácné: výrazné zvýšení krevního tlaku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: intersticiální plicní onemocnění (včetně intersticiální pneumonitidy), které může být fatální

Není známo : plicní hypertenze

Gastrointestinální poruchy

Časté: kolitida včetně mikroskopické kolitidy, např. lymfocytární kolitida, kolagenní kolitida, průjem, nauzea, zvracení, orální slizniční poruchy (např.: aftózní stomatitida, ústní ulcerace), bolesti břicha, kolitida včetně mikroskopické kolitidy jako lymfocytická kolitida, kolagenní kolitida

Méně časté: poruchy chuti

Velmi vzácné: pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: zvýšení jaterních parametrů (transaminázy, /speciálně ALT/, méně často gamma-GT a alkalické fosfatázy, bilirubinu)

Vzácné: hepatitida, žloutenka/cholestáza

Velmi vzácné: závažná jaterní onemocnění jako selhání jater a akutní hepatální nekróza, které mohou být fatální.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: zvýšená ztráta vlasů, ekzémy, vyrážka (včetně makulopapulózní vyrážky), pruritus, suchá kůže

Méně časté: kopřivka

Velmi vzácné: toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multifonní erytém

Není známo: kožní lupus erythematodes, pustulózní psoriáza nebo zhoršení psoriázy, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Časté: tendosynovitida Méně časté: ruptura šlachy

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo: selhání ledvin

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Není známo: nevýznamné (reverzibilní) snížení koncentrace spermií, celkového počtu spermií a rychlé progresivní motility

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: anorexie, snížení tělesné hmotnosti (obvykle nevýrazné), astenie

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Byly hlášeny případy chronického předávkování u pacientů užívajících leflunomid v denních dávkách pětinasobně vyšších než je doporučena denní dávka a případy akutního předávkování u dospělých a dětí. Ve většině případů hlášených předávkování nebyly uvedeny žádné nežádoucí účinky.

Nežádoucími účinky, které byly v souladu s bezpečnostním profilem leflunomidu byly: bolest břicha, nauzea, průjem, zvýšené hladiny jaterních enzymů, anemie, leukopenie, svědění a kožní vyrážka.

Léčba

V případě předávkování nebo toxicity je doporučeno podávat cholestyramin nebo aktivní uhlí za účelem urychlení eliminace. U tří zdravých dobrovolníků vedlo perorální podávání cholestyraminu v dávce 8 g třikrát denně po dobu 24 hodin ke snížení plazmatické koncentrace A771726 přibližně o 40 % za 24 hodin a 49 – 65 % za 48 hodin.

Podáváním aktivního uhlí (v suspenzi připravené z prášku) perorálně nebo nasogastrickou sondou (50 g po 6 hodinách po dobu 24 hodin) se dosáhlo snížení plazmatické koncentrace aktivního metabolitu A771726 o 37 % za 24 hodin a 48 % za 48 hodin.

Je-li z klinického hlediska zapotřebí, může se eliminační kúra opakovat.

Studie sledující jak hemodialýzu, tak CAPD (kontinuální peritoneální dialýzu) naznačují, že primární metabolit leflunomidu A771726 nelze odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA13

Farmakologie u člověka

Leflunomid je chorobu modifikující antirevmatikum s antiproliferativními vlastnostmi.

Farmakologie u zvířat

Leflunomid je účinný u zvířecích modelů artritidy a jiných autoimunních chorob a u transplantací, zvláště je-li podáván v průběhu senzibilizační fáze. Leflunomid má imunomodulační / imunosupresivní vlastnosti, působí jako antiproliferativní agens a vyznačuje se protizánětlivými vlastnostmi. U zvířecích modelů autoimunních chorob má leflunomid nejlepší protektivní účinek, je-li podáván v časně fázi progresu choroby.

In vivo je rychle a téměř zcela metabolizován na A771726, který je aktivní *in vitro* a předpokládá se, že je zodpovědný za léčebný účinek.

Mechanismus účinku

Aktivní metabolit leflunomidu A771726 inhibuje u člověka enzym dihydroorotát dehydrogenázu (DHODH) a vykazuje antiproliferativní aktivitu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Revmatoidní artritida

Účinnost leflunomidu v léčbě revmatoidní artritidy byla sledována ve 4 kontrolovaných studiích (jedné ve fázi II a třech ve fázi III). Ve studii fáze II (č. YU203) bylo randomizováno 402 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k placebu (n=102), leflunomidu 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) nebo 25 mg/den (n=104). Trvání léčby bylo 6 měsíců.

Všichni pacienti léčení leflunomidem ve studiích fáze III užívali nejprve úvodní dávku 100 mg po dobu 3 dnů. Studie MN301 randomizovala 358 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu 20 mg/den (n=133), sulfasalazinu 2 g/den (n=133), nebo placebu (n=92). Délka trvání léčby byla 6 měsíců.

Studie MN303 byla připravena jako volitelné šestiměsíční zaslepené pokračování studie MN301 bez placebové větve, což poskytlo výsledky srovnání dvanáctiměsíčního podávání leflunomidu a sulfasalazinu. Studie MN302 randomizovala 999 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu v dávce 20 mg/den (n=501) nebo k methotrexátu v dávce 7,5 mg/týden se zvýšením na 15 mg/týden (n=498).

Suplementace folátu byla volitelná a využita byla pouze u 10 % pacientů. Doba léčby byla 12 měsíců. Studie US301 randomizovala 482 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu 20 mg/den (n=182), methotrexátu 7,5 mg/týden se zvýšením na 15 mg/týden (n=182), nebo k placebu (n=118). Všichni pacienti dostávali rovněž folát v dávce 1 mg dvakrát denně. Doba léčby byla 12 měsíců.

Leflunomid v denních dávkách alespoň 10 mg (10 – 25 mg ve studii YU203, 20 mg ve studiích MN301 a US301) byl statisticky významně lepší než placebo při potlačení známek a příznaků revmatoidní artritidy ve všech 3 placebem kontrolovaných studiích. Četnost klinické odpovědi dle

ACR (*American College of Rheumatology*) klasifikace byla ve studii YU203 27,7 % u placeba, 31,9 % u dávky 5 mg, 50,5 % u 10 mg a 54,5 % u 25 mg leflunomidu denně. Ve studiích fáze III byla četnost klinické odpovědi dle ACR u leflunomidu 20 mg/den versus placebo 54,6 % versus 28,6 % (studie MN301) a 49,4 % versus 26,3 % (studie US301). Po 12 měsících aktivní léčby, byla četnost klinické odpovědi dle ACR u pacientů léčených leflunomidem 52,3 % (studie MN301/303), 50,5 % (studie MN302) a 49,4 % (studie US301) ve srovnání s 53,8 % (studie MN301/303) u pacientů léčených sulfasalazinem, s 64,8 % (studie MN302) a 43,9 % (studie US301) u pacientů léčených methotrexátem. Ve studii MN302 byl leflunomid signifikantně méně účinný než methotrexát. Ve studii US301 však nebyl pozorován žádný signifikantní rozdíl mezi leflunomidem a methotrexátem u primárních ukazatelů účinnosti. Žádný rozdíl nebyl pozorován rovněž mezi leflunomidem a sulfasalazinem (studie MN301).

Účinek léčby leflunomidem byl evidentní po 1 měsíci léčby, stabilizován do 3 – 6 měsíců a přetrvával po celou dobu léčby.

Randomizovaná, dvojitě slepá non-inferioritní srovnávací studie porovnávala relativní účinnost dvou odlišných denních udržovacích dávek leflunomidu 10 mg a 20 mg. Z výsledků lze vyvodit, že účinnost byla lepší u udržovací dávky 20 mg, na druhé straně denní udržovací dávka 10 mg má lepší bezpečnostní profil.

Pediatrická populace

Leflunomid byl studován v jednoduché multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, aktivně kontrolované studii na 94 pacientech (47 v každé větvi) s juvenilní revmatoidní artritidou s polyartikulárním průběhem. Pacienti byli od 3 do 17 let věku s aktivním polyartikulárním průběhem JRA bez ohledu na počáteční typ, kteří nebyli dříve léčení methotrexátem nebo leflunomidem. V této studii byly počáteční a udržovací dávky určeny podle 3 hmotnostních kategorií: <20 kg, 20-40 kg a >40 kg. Po 16ti týdnech léčby byl rozdíl v léčebné odpovědi na JRA statisticky významný ve prospěch methotrexátu. Definice zlepšení (DOI) ≥ 30 % (p=0,02). Podle dotazovaných se tato léčebná odpověď udržela po 48 týdnů. (viz bod 4.2).

Charakter nežádoucích účinků leflunomidu a methotrexátu se zdál být stejný, ale dávka použitá u pacientů s nižší tělesnou hmotností měla za následek relativně nižší expozici (viz bod 5.2). Tato data nedovolují stanovit efektivní a bezpečné doporučené dávkování.

Psoriatická artritida

Účinnost leflunomidu byla prokázána u 188 pacientů s psoriatickou artritidou léčených dávkou 20 mg/den v randomizované, kontrolované dvojitě slepé studii 3L01. Léčba trvala 6 měsíců.

Leflunomid v dávce 20 mg/den byl u pacientů s psoriatickou artritidou významně účinnější ve zmírnění symptomů artritidy ve srovnání s placebem: pacientů s odpovědí na léčbu podle PsARC (kritéria odezvy na léčbu psoriatické artritidy) bylo ve skupině leflunomidu 59 % a ve skupině placebo 29,7 % po 6 měsících ($p < 0,0001$). Účinek leflunomidu na zlepšení funkce a snížení kožních projevů byl mírný.

Studie po uvedení přípravku na trh

Randomizovaná studie hodnotila míru klinické účinnosti odpovědi na léčbu u pacientů s časnou RA, kteří dosud nebyli léčeni DMARD ($n=121$) a dostávali 20 mg nebo 100 mg leflunomidu ve dvou paralelních skupinách během úvodního třídenního dvojitě zaslepeného období. Toto úvodní období bylo následováno otevřenou udržovací fází v délce 3 měsíců, během nichž dostávaly obě skupiny 20 mg leflunomidu/den. U studované populace nebylo zjištěno žádné zvýšení celkové prospěšnosti při použití režimu s úvodní dávkou 100 mg. Bezpečnostní údaje v obou léčebných skupinách byly v souladu se známým bezpečnostním profilem leflunomidu, nicméně ve skupině s úvodní dávkou 100 mg leflunomidu byla tendence ke zvýšení incidence gastrointestinálních nežádoucích účinků a zvýšení hodnot jaterních enzymů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Leflunomid je rychle přeměňován na aktivní metabolit A771726 cestou metabolismu prvního průchodu (otevření kruhu) ve střevní stěně a játrech. Ve studii s radioaktivně značeným ^{14}C - leflunomidem na třech zdravých dobrovolnících nebyl v plasmě, moči ani stolici detekován žádný nezměněný leflunomid. V jiných studiích byly nezměněné koncentrace leflunomidu v plasmě detekovány pouze vzácně, avšak v hodnotách ng/ml. Jediným detekovaným radioaktivně značeným metabolitem v plasmě byl A771726. Tento metabolit je zodpovědný za veškerou *in vivo* aktivitu leflunomidu.

Absorpce

Údaje o vylučování ze studie s ^{14}C ukazují, že se nejméně 82–95 % dávky vstřebává. Čas pro dosažení maximálních plazmatických koncentrací A771726 je velmi variabilní; maximální plazmatické hladiny mohou být dosaženy mezi 1 hodinou a 24 hodinami po jednorázovém podání. Leflunomid se může podávat s jídlem, protože míra vstřebávání po jídle je srovnatelná s mírou vstřebávání nalačno. Vzhledem k velmi dlouhému poločasu A 771726 (přibližně 2 týdny) byla v klinických studiích pro usnadnění rychlého dosažení rovnovážného stavu hladin A771726 podávána po 3 dny úvodní dávka 100 mg. Odhaduje se, že bez této úvodní dávky by dosažení rovnovážného stavu plazmatických koncentrací vyžadovalo téměř dva měsíce podávání udržovací dávky. Ve vícedávkových studiích u pacientů s revmatoidní artritidou byly farmakokinetické parametry A771726 lineární v rozmezí dávek 5–25 mg. V těchto studiích klinický účinek úzce souvisel s plazmatickou koncentrací A771726 a s denní dávkou leflunomidu. Při dávce 20 mg/den je průměrná plazmatická koncentrace A771726 za rovnovážného stavu přibližně 35 $\mu\text{g/ml}$. Za rovnovážného stavu dochází ke 33násobné až 35násobné kumulaci plazmatických hladin ve srovnání s jednorázovým podáním.

Distribuce

V lidské plazmě se A771726 vysoce váže na bílkoviny (albumin). Volná frakce A771726 je přibližně 0,62 %. Vazba A771726 je v rozsahu terapeutických koncentrací lineární. Vazba A771726 byla mírně snížená a více proměnlivá v plazmě pacientů s revmatoidní artritidou nebo chronickou renální insuficiencí. Rozsáhlá vazba A771726 na bílkoviny by mohla způsobit vytěsnění jiných vysoce vázaných léků. Studie *in-vitro* sledující interakce vazeb na plazmatické bílkoviny s warfarinem v klinicky účinných koncentracích však neprokázaly žádné interakce. Podobné studie ukazují, že ani ibuprofen a diklofenak nevytěsňují A771726 z vazby, zatímco volná frakce A771726 se zvýší 2–3násobně v přítomnosti tolbutamidu. A771726 vytěsňuje ibuprofen, diklofenak a tolbutamid, ale volná frakce těchto léčivých přípravků je zvýšena pouze o 10 – 50 %. Nic nesvědčí pro to, že jsou tyto účinky klinicky významné. V souladu s vysokou vazebností má A771726 nízký zdánlivý distribuční

objem (přibližně 11 litrů). Preferenční absorpce erythrocyty není zjištěna.

Biotransformace

Leflunomid je metabolizován na jeden hlavní (A771726) a mnoho vedlejších metabolitů, včetně TFMA (4-trifluoromethylanilin). Metabolická biotransformace leflunomidu na A771726 a následný metabolismus A771726 nejsou řízeny jediným enzymem a bylo prokázáno, že k nim dochází v mikrozomální a cytosolové buněčné frakci. Interakční studie s cimetidinem (nespecifický inhibitor cytochromu P450) a rifampicinem (nespecifický induktor cytochromu P450) ukazují, že CYP enzymy se účastní *in-vivo* metabolismu leflunomidu pouze v malém rozsahu.

Eliminace

Eliminace A771726 je pomalá s clearance okolo 31 ml/hod. Eliminační poločas u pacientů je přibližně 2 týdny. Po podání radioaktivně značené dávky leflunomidu byla radioaktivita ve stejné míře detekována ve stolici (pravděpodobně biliární vylučování) a moči. A771726 byl detekovatelný v moči a ve stolici ještě 36 dní po jednorázovém podání. Základními metabolity v moči byly glukuronové deriváty leflunomidu (zvláště ve vzorcích odebraných v průběhu 0-24 hod) a A 771726 deriváty kyseliny oxanilové. Základní látkou ve stolici byl A771726.

U člověka bylo prokázáno, že perorální podávání práškového aktivního uhlí v suspenzi nebo cholestyraminu vede k rychlému a signifikantnímu zvýšení rychlosti eliminace A771726 a postupnému poklesu plazmatických koncentrací (viz bod 4.9). Předpokládá se, že je to způsobeno gastrointestinální dialýzou a/nebo přerušením enterohepatální recyklace.

Porucha funkce ledvin

Leflunomid byl podán perorálně v jednorázové dávce 100 mg třem hemodialyzovaným pacientům a třem pacientům na kontinuální peritoneální dialýze (CAPD). Farmakokinetické parametry A 771726 u CAPD pacientů vypadaly podobně jako u zdravých dobrovolníků. Rychlejší eliminace A771726, pozorovaná u hemodialyzovaných pacientů, nebyla způsobena extrakcí léčivého přípravku do dialyzačního roztoku.

Porucha funkce jater

O léčbě pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné informace. Aktivní metabolit A771726 se vysoce váže na bílkoviny a je vylučován cestou jaterního metabolismu a biliární sekrecí. Tyto procesy mohou být při dysfunkci jater ovlivněny.

Pediatriká polupace

Farmakokinetika A771726 následující po perorálním podání leflunomidu byla zkoumána na 73 pediatrických pacientech od 3 do 17 let věku s polyartikulárním průběhem juvenilní revmatoidní artritidy (JRA). Výsledky farmakokinetických analýz populace těchto studií ukázaly, že pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností ≤ 40 kg mají sníženou systémovou expozici (měřeno podle C_{ss}) A771726 vzhledem k dospělým pacientům s revmatoidní artritidou (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Omezené farmakokinetické údaje u starších pacientů (>65 let) se v podstatě shodují s farmakokinetikou mladších dospělých jedinců.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita leflunomidu byla hodnocena ve studiích u myši a potkanů po perorálním a intraperitoneálním podání. Opakované perorální dávky leflunomidu podávané po dobu až 3 měsíců myším, až 6 měsíců potkanům a psům a až 1 měsíce opicím prokázaly, že hlavními cílovými orgány toxicity jsou kostní dřev, krev, gastrointestinální trakt, kůže, slezina, thymus a lymfatické uzliny. Hlavními účinky byly anemie, leukopenie, snížení počtu trombocytů a panmyelopatie, které odrážejí základní mechanismus účinku látky (inhibice syntézy DNA). U potkanů a psů byla nalezena Heinzova a/nebo Howell-Jollyho tělíška. Další účinky postihující srdce, játra, rohovku a dýchací ústrojí jsou infekce způsobné v důsledku imunosuprese. Dávky vyvolávající toxicitu u zvířat jsou ekvivalentní

terapeutickým dávkám u člověka.

Leflunomid neprokázal žádné mutagenní účinky. Vedlejší metabolit TFMA (4-trifluoromethylanilin) sice způsoboval *in-vitro* klastogenicitu a bodovou mutaci, ale o jeho potenciálu vyvolávat tento účinek *in-vivo* nejsou dostatečné informace.

V jedné studii kancerogenity na potkanech neprokázal leflunomid žádný kancerogenní potenciál. Ve studii kancerogenity na myších byla vyšší incidence maligního lymfomu u samic ze skupiny dostávající nejvyšší dávky. Předpokládá se, že to bylo výsledkem imunosupresivní aktivity leflunomidu. U samic myší byla zaznamenána v závislosti na dávce vyšší incidence bronchiolo- alveolárního adenomu a karcinomu plic. Aplikace těchto nálezů u myší je v rámci klinického použití leflunomidu nejistá.

Ve zvířecích modelech neměl leflunomid antigenní účinek. Leflunomid byl embryotoxický a teratogenní u potkanů a králíků v dávkách odpovídajících terapeutickému rozmezí u člověka a vyvolal nežádoucí účinky v samčích reprodukčních orgánech (studie toxicity po opakovaném podávání). Fertilita nebyla snížena.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Povidon (E1201)
Krospovidon (E1202)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát (E470b)
Monohydrát laktózy

Potah tablety:

Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Hypromelóza (E464)
Makrogol 6000
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Leflon je balen v papírové krabičce obsahující PA/Al/PVC - aluminium (Al/Al) blistry

Velikost balení: 30 potahovaných tablet

Upozornění:

Text na blistru je v cizím jazyce. Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SC Neola Pharma S.R.L.
Str. Biharia nr. 67-77, corp clădire F, sector 1, 013981, București
Rumunsko

Souběžný dovozce:

Pharmedex s.r.o., Lisabonská 799/8, Vysočany, 190 00 Praha 9, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

29/498/11-C/PI/001/16

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 6. 2016 / 24. 6. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 6. 2021