LETÁK PRO LÉKAŘE

ÚVOD

Leflunomid je imunomodulační látka s antiproliferativní aktivitou. Je indikován k léčbě aktivní revmatoidní artritidy a aktivní psoriatické artritidy jako „chorobu modifikující antirevmatikum" (DMARD). Po perorálním podání se rychle metabolizuje na svůj aktivní metabolit A77 1726. A77 1726 má dlouhý poločas; přibližně 1 až 4 týdny.

Závažné nežádoucí účinky se mohou objevit dokonce i po ukončení léčby leflunomidem. Poskytnutí následného poradenství pacientovi a pečlivé sledováni léčby je velmi důležité.

PŘED LÉČBOU

Před začátkem léčby leflunomidem je nutné pečlivé zhodnocení pacientovy anamnézy a provedení odpovídajícího klinického a laboratorního vyšetření. Toto má obsahovat alespoň následující položky:

Těhotenský test	Pacientka nesmí být těhotná nebo se snažit otěhotnět, pacient--muž se nemá snažit zplodit dítě z důvodu rizika teratogenity. Na zajištění přiměřené ochrany před početím muže být potřebné poradenství ohledně antikoncepce;
Kojení	Léčba je kontraindikovaná;
Kontrola jaterních testů	Hepatotoxicita: bylo hlášeno zvýšení ALT a závažné poškození jater; doporučuje se provádět testy každé dva týdny po dobu prvních šesti měsíců léčby a pak každých osm týdnů po dobu trvání léčby;
Kompletní krevní obraz, včetně diferenciálu a krevních destiček	Doporučuje se provádět toto vyšetření se stejnou frekvencí jako u jaterních testů;
Nedávno užívané léky	Nedávná léčba hepato- a hemato-toxickými léky nebo jinými DMARD, včetně methotrexátu, může zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (hepato- nebo hematotoxicity);
Současně podávané léky	Léčba hepatotoxickými a hematotoxickými léky a jinými DMARD, včetně methotrexátu, se nedoporučuje z důvodu možného zvýšeného rizika závažných nežádoucích účinků (hepato- nebo hematotoxicity);
Komorbidity, u nichž je léčba leflunomidem kontraindikovaná	snížená funkce jater; těžká hypoproteinémie, těžká imunodeficience; snížená funkce kostní dřeně; signifikantní anémie, leukopénie, neutropénie nebo trombocytopénie způsobená jinou příčinou než revmatoidní nebo psoriatickou artritidou; střední až těžké renální poškození; závažná infekce; hypersezitivita na účinnou látku (zejména historie výskytu Stevens- Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy, erytému multiforme) nebo na některou z pomocných látek;

Pacienti mohou být více náchylní k infekcím, včetně oportunních.

Pacienti by měli být obeznámeni s možností výskytu nežádoucích účinků při užívání leflunomidu a se způsobem sledování během léčby.

ZAHÁJENÍ LÉČBY

Po klinickém zhodnocení před léčbou, konzultaci a souhlasu s monitorováním během léčby je možné léčbu zahájit.

Léčba leflunomidem se začíná úvodní dávkou 100 mg jednou denně po dobu 3 dnů, zatímco udržovací léčba je 10 mg až 20 mg jednou denně. Terapeutický účinek se obvykle začíná projevovat po 4 až 6 týdnech a může se dále zlepšovat během 4 až 6 měsíců.

Během prvních 6 měsíců léčby je nutné každé 2 týdny kontrolovat jaterní testy a krevní obraz (včetně diferenciálu a krevních destiček).

UDRŽOVACÍ LÉČBA

Pokud jsou všechny sledované hodnoty v mezích normy, mohou být po prvních 6 měsících léčby prováděny kontroly jaterních testů a krevního obrazu vždy po osmi týdnech.

Je nutno sledovat veškeré změny pacientova zdravotního stavu nebo skladby užívaných léků, aby těmto změnám odpovídala léčba a frekvence sledování hodnot jaterních testů a krevního obrazu.

V případě zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) na 2-3 násobek horní hranice normy je vhodné zvážit snížení dávky leflunomidu z 20 mg na 10 mg za pravidelných týdenních kontrol. Pokud 2-násobné zvýšení ALT přetrvává nebo dojde k jejímu 3-násobnému zvýšení nad horní limit normy, pak se ukončí užívání leflunomidu a zahájí se vymývací procedury. Po přerušení léčby se musí pokračovat ve sledování jaterních testů až do normalizace jejich hodnot.

UKONČENÍ LÉČBY

Léčbu leflunomidem je možné ukončit kdykoliv.

Plazmatické koncentrace A771726 menší než 0,02 mg/l se nepovažují za aktivitu, která by měla u člověka klinický význam. Hladina aktivního metabolitu leflunomidu A771726 přesahující 0,02 mg/l byla v plazmě nalezena po delší dobu od přerušení léčby. Tato hladina byla v plazmě zjištěna dokonce ještě dva roky po ukončení léčby leflunomidem. Eliminaci A771726 lze urychlit vymývací procedurou, jejíž použití lze zvážit při ukončení léčby.

Aby se prokázalo, že hladina metabolitu A771726 je pod 0,02 mg/l, měří se plazmatické koncentrace metabolitu. Jsou nutné dva testy. První se provede buď po přerušení léčby nebo po dokončení vymývací procedury, druhý text se provádí nejméně14 dní po prvním testu.

VYMÝVACÍ PROCEDURY

K dosažení rychlého snížení plazmatické hladiny po ukončení léčby leflunomidem se doporučuje jeden z následujících postupů: Chyba: zdroj odkazu nenalezen

- 50 g aktivního uhlí čtyřikrát denně po dobu 11 dnů
- 8 g cholestyraminu třikrát denně po dobu 11 dnů

Cholestyramin však není v současné době v České republice registrován jako léčivý přípravek.
Délku léčby je možné upravit v závislosti na klinických nebo laboratorních nálezech. Bez použití vymývací procedury lze očekávat dostatečně nízkou plazmatickou hladinu A771726 až za dva roky po ukončení léčby leflunomidem. Z důvodu individuální variability clearance léku může plazmatická hladina u některých pacientů klesnout pod uvedenou hodnotu za kratší dobu (např. za šest měsíců).

ZVLÁŠTNÍ INFORMACE

Na základě studí na zvířatech může leflunomid způsobit úmrtí plodu nebo mít teratogenní účinky při podání těhotným ženám. Z toho důvodu je leflunomid kontraindikovanán u:

- těhotných žen nebo žen ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci, během a po dobu dvou let po léčbě leflunomidem nebo tak dlouho, dokud plazmatická hladina aktivního metabolitu přesahuje 0,02 mg/l;
- žen, které kojí, protože studie na zvířatech ukazují, že leflunomid a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka;
- mužů, kteří chtějí počít dítě.

Pokud jeden z partnerů užívá leflunomid, je nutné zabránit těhotenství.

ŽENY

Nejsou k dispozici výsledky kontrolovaných studií, které by hodnotily použití leflunomidu u těhotných žen.
Žena ve fertilním věku nesmí začít léčbu leflunomidem, dokud se nevyloučí těhotenství a dokud není potvrzeno, že užívá spolehlivou antikoncepci.

Ženám, které by chtěly otěhotnět a léčí se leflunomidem, se doporučuje po ukončení léčby podstoupit vymývací proceduru na dosažení rychlého snížení plazmatické hladiny anebo počkat dva roky.

Plazmatická hladina aktivního metabolitu (A771726) musí být nižší než 0,02 mg/l (0,02 µg/ml). Při nižších plazmatických hodnotách (které se musí ověřit dvěma samostatnými testy v intervalu alespoň 14 dní) se teratogenní riziko považuje za zanedbatelné. Mezi prvním testem s naměřenou hodnotou nižší než 0,02mg/l a oplodněním se vyžaduje dodržet vyčkávací období jeden a půl měsíce.

Pro pacienty léčené přípravkem Leflunomid Apotex je dostupná poradenská služba k poskytování informací ohledně testování plazmatických hladin leflunomidu v plazmě. Kontaktujte, prosím, zodpovědnou osobu společnosti Apotex (ČR) na telefonním čísle+420 234 705 700 k získání dalších informací ohledně tohoto testování.

Lékaři, kteří předepisují leflunomid, by měli své pacienty o existenci této služby informovat.

MUŽI

Leflunomid nesmí užívat muži, kteří by mohli počít dítě a nepoužívají spolehlivou antikoncepci během léčby leflunomidem a celé dva roky po ní, pokud nepodstoupí vymývací proceduru.

O riziku mužem zprostředkované fetální toxicity nejsou specifické údaje. Nebyly provedeny studie na zvířatech hodnotící toto konkrétní riziko. Aby se minimalizovalo možné riziko, muž, který si přeje počít dítě, musí zvážit ukončení užívání leflunomidu a podstoupit vymývací proceduru, nebo počkat dva roky po ukončení léčby.

U mužů, kteří užívali leflunomid a přejí si počít dítě, musí být plazmatická hladina aktivního metabolitu (A77 1726) nižší než 0,02 mg/l a musí být ověřena dvěma samostatnými testy v intervalu nejméně 14 dní.

Po druhém testu potvrzujícím plazmatickou koncentraci nižší než 0,02 mg/l se vyžaduje další vyčkávací období 3 měsíců. Po tomto období se riziko mužem zprostředkované fetální toxicity považuje za velmi nízké.

Pro pacienty léčené přípravkem Leflunomid Apotex je dostupná poradenská služba k poskytování informací ohledně testování plazmatických hladin leflunomidu v plazmě. Kontaktujte, prosím, zodpovědnou osobu společnosti Apotex (ČR) na telefonním čísle+420 234 705 700 k získání dalších informací ohledně tohoto testování.

Lékaři, kteří předepisují leflunomid, by měli své pacienty o existenci této služby informovat.

Leflunomid Apotex – Rychlý referenční nástroj pro monitorování a léčbu

Stádium léčby	Požadavky na monitorování	Doplňující informace
Před léčbou	• Jaterní testy v normálním rozmezí • Krevní obraz v normálním rozmezí • Těhotenský test negativní; aktivně se nesnaží mít dítě (oba dva, muž i žena) • Nekojí • Pečlivě zhodnotit anamnézu a zdravotní profil • Nedávno/současně užívané léky (opatrnost u: hepato- nebo hematotoxických léků; DMARD) • Nepřítomnost: infekce; snížení obranyschopnosti; poškození jaterní funkce; střední/těžké poškození ledvin; anémie; leukopénie; neutropénie	• Pokud jsou výsledky jaterních testů nebo krevního obrazu abnormální, vyřešte příčinu před začátkem léčby nebo zvažte jinou léčbu • Kontraindikované v těhotenství nebo u osob, které se snaží mít dítě (muži i ženy), a u kojících matek • Zvažte poměr riziko/přínos, jestliže má pacient další onemocnění a/nebo současně užívá další léky; další údaje najdete v souhrnu údajů o přípravku • Jestliže jsou výsledky jaterních testů (ALT) dvojnásobkem horní hranice normy, sledujte je každý týden, dokud se nedostanou do normálního rozmezí a zvažte snížení dávky z 20 mg na 10 mg denně. • Jestliže jsou výsledky jaterních testů (ALT) dvojnásobkem horní hranice normy delší časové období NEBO jestliže jsou trojnásobkem horní hranice normy, ukončete léčbu a začněte s vymývací procedurou.
Zahájení (1. den léčby až 6 měsíců)	• Počáteční dávka první 3 dny 100 mg jednou denně, pak 10 mg nebo 20 mg jednou denně. • Jaterní testy každé 2 týdny • Krevní obraz každé 2 týdny • Sledování všech klinických změn; změny v komorbiditách a v užívaných lécích	
Udržovací léčba (≥6 měsíců)	• Jaterní testy každých 8 týdnů • Krevní obraz každých 8 týdnů • Sledování všech klinických změn; změny v komorbiditách a v užívaných lécích	
Ukončení	• Test hladiny metabolitu A771726 po 2 letech po ukončení nebo po vymývací proceduře. • První test se má vykonat po výše uvedených časových úsecích a další test pak o 14 dní později. • Jsou-li obě hodnoty koncentrací pod 0,02 mg/l, neočekává se riziko teratogenity.	
	Vymývací procedura (použít jednu z následujících): • 50 g aktivního uhlí čtyřikrát denně po dobu 11 dní NEBO • 8 g cholestyraminu třikrát denně po dobu 11 dní (cholestyramin však není v současné době registrován v České republice jako léčivý přípravek).	• Doporučuje se pro dosažení rychlého snížení plazmatické hladiny po ukončení léčby • Délku je možné upravit v závislosti na klinickém vyšetření nebo laboratorních hodnotách • V případě potřeby je možné ji zopakovat.

Informace shrnuté z:
- Leflunomid Apotex 10 mg a 20 mg tablety – Souhrn údajů o přípravku
- Leflunomid Apotex 10 mg a 20 mg tablety – Příbalová informace: Informace pro uživatele

CBC = kompletní krevní obraz včetně diferenciálu a počtu krevních destiček; DMARD = nemoc modifikující antirevmatikum;
ALT = alaninaminotransferáza; SGPT = sérová glutamopyruváttransferáza

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Leflunomid Apotex 10 mg
Leflunomid Apotex 20 mg
tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Leflunomid Apotex 10 mg: Jedna tableta obsahuje leflunomidum 10 mg.
Pomocné látky: Laktosa. Jedna tableta obsahuje 39.1 mg laktosy.

Leflunomid Apotex 20 mg: Jedna tableta obsahuje leflunomidum 20 mg.
Pomocné látky: Laktosa. Jedna tableta obsahuje 78.2 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Leflunomid Apotex 10 mg: Bílé, kulaté tablety, na jedné straně s vyraženým „LE" nad „10" a na druhé straně s vyraženým „APO".

Leflunomid Apotex 20 mg: Bílé tablety trojúhelníkovitého tvaru, na jedné straně s vyraženým „LE" nad „20" a na druhé straně s vyraženým „APO".

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 psoriatrickou artritidou.

Předchozí nebo současná léčba hepatotoxickými nebo hematotoxickými DMARD (např. metotrexátem) 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 by měla 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
- potom každý 8. týden (viz bod 4.4)

Dávkování
Léčba leflunomidem se zahajuje úvodní dávkou 100 mg jedenkrát denně po dobu tří dnů.

Doporučená udržovací dávka leflunomidu je 10 až 20 mg jedenkrát denně u revmatoidní artritidy. Léčba pacientů může být zahájena s 10 mg nebo 20 mg leflunomidu v závislosti na závažnosti (aktivitě) onemocnění.

Doporučená udržovací dávka u pacientů s psoriatickou artritidou je 20 mg 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.

Použití u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin
U pacientů s mírnou renální insuficiencí není úprava dávky doporučena.

Starší pacienti
U pacientů ve věku nad 65 let není žádná úprava dávky nutná.

Pediatrická populace
U pacientů mladších 18 let se leflunomid nedoporučuje, protože účinnost a bezpečnost u pacientů s juvenilní revmatoidní artritidou (JRA) dosud nebyla stanovena (viz body 5.1 a 5.2). Nejsou dostupné údaje o použití u pediatrických pacientů s psoriatickou artritidou.

Podání
Tablety leflunomidu se polykají celé s dostatečným množstvím tekutiny. Užívání leflunomidu s jídlem neovlivňuje míru jeho vstřebávání.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku (zejména u pacientů se Stevens-Johnsonovým syndromem, toxickou epidermální nekrolýzou a multiformním erytémem v anamnéze) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Pacienti s poruchou jaterních funkcí.
- Pacienti v těžkém stavu imunodeficience, např. AIDS.
- Pacienti s významně poškozenou funkcí kostní dřeně nebo výraznou anémií, 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 hypoproteinemií, 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 také bod 4.6). Před zahájením léčby leflunomidem musí být těhotenství vyloučeno.
- Kojící ženy (viz také bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Současné podávání hepatotoxických nebo hematotoxických DMARD (např. metotrexátu) 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 kontrolovat ALT (SGPT) enzymy 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 konzumaci 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. Leflunomid je kontraindikován u pacientů s těžkou hypoproteinemií nebo poškozením jaterních funkcí (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 anémií, 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 leflunomidu 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 (s výjimkou metotrexátu, viz bod 4.5) nebylo dosud studováno. Nejsou proto známá rizika spojená s kombinovanou, zejména dlouhodobou, léčbou. Kombinace s jinými DMARD (např. metotrexátem) se nedoporučuje, protože taková léčba může vést k aditivní nebo dokonce synergické toxicitě (např. hepato nebo hematotoxicitě).

Doporučuje se věnovat zvýšenou pozornost v těch případech, kdy je leflunomid podáván společně s léky jinými než NSAID, které jsou metabolizovány pomocí CYP2C9, jako je fenytoin, warfarin a tolbutamid.

Převádění na jinou léčbu
V důsledku dlouhodobého přetrvávání leflunomidu v těle může změna na jiné DMARD (např. metotrexát) 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. metotrexátem) 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 případy Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy hlášeny jen velmi vzácně. Jakmile jsou pozorovány reakce na kůži a/nebo sliznicích, které vedou k podezření na tyto závažné nežádoucí účinky, je nutno podávání leflunomidu 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).

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).

Pacienti s tuberkulínovou reaktivitou musí být pečlivě sledováni z důvodu možného rizika reaktivace tuberkulózy.

Respirační reakce

Během léčby leflunomidem bylo zaznamenáno intersticiální plicní onemocnění (viz bod 4.8). Riziko jeho výskytu je zvýšeno u pacientů s anamnézou intersticiálního onemocnění plic.Intersticiální plicní onemocnění je potenciálně smrtelné onemocnění, které může vzniknout náhle během léčby. Plicní příznaky jako kašel a dušnost mohou být důvodem pro přerušení léčby a případnému dalšímu odpovídajícímu 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 by si měli být vědomi možné fetální toxicity přenášené muži. Během léčby leflunomidem by měla 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.

Laktóza

Leflunomid obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorbcí by neměli tento léčivý přípravek užívat.

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 léků, nebo následuje-li po léčbě leflunomidem podávání těchto léků 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.

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 jaterních enzymů u 5 ze 30 pacientů. Všechna zvýšení se normalizovala, ve dvou případech bez přerušení podávání obou léků 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 léků a ve 3 případech po vysazení leflunomidu.

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

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 gastrointestinální dialýzou a/nebo přerušením enterohepatální recyklace.

Užívá-li již pacient nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs) a/nebo kortikosteroidy, je možno v jejich podávání po zahájení léčby leflunomidem pokračovat.

Enzymy, které se podílejí na metabolismu leflunomidu a jeho metabolitů, nejsou přesně známy. In vivo studie interakce s cimetidinem (nespecifický inhibitor cytochromu P450) neprokázaly žádnou signifikantní interakci. 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.

Studie in vitro ukazují, že A771726 inhibuje aktivitu cytochromu P4502C9 (CYP2C9). V klinických studiích nebyly pozorovány žádné problémy s bezpečností při současném podávání leflunomidu spolu s NSAID metabolizovaných pomocí CYP2C9. Opatrnosti se však doporučuje v případech, kdy je leflunomid podáván současně s léky jinými než NSAID, které jsou metabolizovány CYP2C9, např. fenytoinem, warfarinem a tolbutamidem.

Ve studii, kde byl leflunomid podáván současně s trifazickými perorálními kontraceptivy obsahujícími 30 ug ethinylestradiolu zdravým dobrovolnicím, nebyla kontracepční aktivita tablet snížena a farmakokinetika A771726 byla v předpokládaném rozmezí.

Očkování

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Ženy plodného potenciálu musí užívat účinnou antikoncepci během a do 2 let po léčbě (viz níže „čekací doba“), nebo do 11 dnů po léčbě (viz níže zkrácenou “eliminační kúru“).

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 a 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 by měly 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.

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 by pacient neměl řídit vozidla ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucí účinky při léčbě leflunomidem jsou: mírné zvýšení tlaku krve, leukopenie, parestézie, bolest hlavy, závrať, průjem, nausea, zvracení, onemocnění ústní sliznice (např. aftózní stomatitis, ulcerace v ústech), bolest břicha, zvýšená ztráta vlasů, ekzém, vyrážka (včetně makulopapulózní vyrážky), svědění, suchá kůže, tenosinovitis, zvýšená CPK, anorexie, úbytek váhy (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 (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1000 až <1/100); vzácné (≥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 též bod 4.4). Celkový výskyt infekcí tedy může vzrůst (zvláště u rinitidy, bronchitidy a pneumónie).

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: pancytopénie (pravděpodobně antiproliferativním mechanizmem), leukopénie (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: různé anafylaktické/ anafylaktoidní reakce, vaskulitida, včetně kožní nekrotizující vaskulitidy.

Poruchy metabolismu a výživy
Časté: zvýšení CPK
Méně časté: hypokalémie, hyperlipidémie, hypofosfatémie
Vzácné: zvýšení LDH
Není známo: hypourikémie

Psychiatrické poruchy
Méně časté: úzkost

Poruchy nervového systému
Časté: parestezie, bolesti hlavy, závratě
Velmi vzácné: 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

Gastrointestinální poruchy
Časté: průjem, nausea, zvracení, orální slizniční poruchy (např.: aftózní stomatitida, ústní ulcerace), bolesti břicha
Méně časté: nechutenství
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: vážná jaterní onemocnění jako selhání jater a akutní hepatální nekróza, které mohou být fatální.

Poruchy kůže a podkožní tkáně
Časté: zvýšená ztráta vlasů, ekzémy, vyrážka (včetně makulopapulózní vyrážky), pruritus, suchá kůže
Méně časté: kopřivka
Velmi vzácné: toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multiformní erytém

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně
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 váhy (obvykle nevýrazné), asténie

4.9 Předávkování

Symptomy
Byly hlášeny případy chronického předávkování u pacientů užívajících leflunomid v denních dávkách pětinásobně vyšších než je doporučená 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, nevolnost, průjem, zvýšené jaterní enzymy, anémie, leukopénie, 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 časné fázi progrese 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.

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 methotrexat. 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.

Pediatrie
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 ve věku 3-17 let s aktivním polyartikulárním průběhem JRA bez ohledu na počáteční typ, kteří nebyli dříve léčeni metotrexátem nebo leflunomidem. V této studii byly počáteční a udržovací dávky určeny podle 3 hmotnostních kategoriích: <20 kg, 20-40 kg a >40 kg. Po 16ti týdnech léčby byl rozdíl v léčebné odpovědi na JRA statisticky významný ve prospěch metotrexátu. 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 metotrexátu 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.

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 14Cleflunomidem na třech zdravých dobrovolnících nebyl v plazmě, moči ani stolici detekován žádný nezměněný leflunomid. V jiných studiích byly nezměněné koncentrace leflunomidu v plazmě detekovány pouze vzácně, avšak v hodnotách ng/ml. Jediným detekovaným radioaktivně značeným metabolitem v plazmě byl A771726. Tento metabolit je zodpovědný za veškerou in vivo aktivitu leflunomidu.

Absorpce
Údaje o vylučování ze studie s 14C 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 µg/ml. Za rovnovážného stavu dochází ke 33- až 35-násobné 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 látek 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 erytrocyty není zjištěna.

Metabolismus
Leflunomid je metabolizován na jeden hlavní (A771726) a mnoho vedlejších metabolitů, včetně TFMA (4-trifluorometylanilin). 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 clearancí 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.

Farmakokinetika u selhání 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 léku do dialyzačního roztoku.

Farmakokinetika u selhání jater
O léčbě pacientů s poškozením 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.

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

Farmakokinetika u starších pacientů
Omezené farmakokinetické údaje u starších osob (>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 myší 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 dřeň, krev, gastrointestinální trakt, kůže, slezina, thymus a lymfatické uzliny. Hlavními účinky byly anémie, 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 tělíska. 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-trifluorometylanilin) 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 samců 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 bronchioloalveolárního 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 pakovaném podávání). Fertilita nebyla snížena.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

laktosa
krospovidon
magnesium-stearát
koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Leflunomid Apotex 10 mg: 2 roky.
Leflunomid Apotex 20 mg: 3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C

6.5 Druh obalu a velikost balení

Al - Al blistr tvarovatelný za studena, balení po 30 nebo 100 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Leflunomid Apotex 10 mg: 29/040/11-C
Leflunomid Apotex 20 mg: 29/041/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

12. 1. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 6. 2011