

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ Arava 20 mg filmom obložene tablete.
Leflunomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 20 mg leflunomida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim djelovanjem:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 72 mg laktoze monohidrata.

Za potpunu listu pomoćnih supstanci, vidjeti sekciju 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Trouglaste filmom obložene tablete između žućkaste i oker boje, na kojima je na jednoj strani otisnuto ZBO.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Leflunomid je indiciran za liječenje odraslih bolesnika sa:

- aktivnim reumatoidnim artritismom kao antireumatik koji modificira tok bolesti (engl. disease-modifying antirheumatic drug, skraćeno DMARD),
- aktivnim psorijatičnim artritismom.

Nedavno ili istovremeno liječenje hepatotoksičnim ili hematotoksičnim DMARD-ima (npr. metotreksatom) može povećati rizik od nastanka ozbiljnih neželjenih efekata; stoga je potrebno pažljivo procijeniti uvođenje terapije leflunomidom s obzirom na odnos terapijske koristi i rizika.

Osim toga, prelaz s leflunomida na drugi DMARD bez provodbe postupka ispiranja ("washout") leflunomida (vidjeti sekciju 4.4.) može dodatno povećati opasnost od neželjenih efekata, čak i duže vrijeme nakon promjene lijeka.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadgledati specijalista sa iskustvom u liječenju reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa.

Alanin aminotransferaza (ALT) ili serum glutamopiruvat transferaza (SGPT) i kompletnu krvnu sliku, uključujući i diferencijalnu bijelu krvnu sliku i broj trombocita, potrebno je provjeravati istovremeno i sa jednakom učestalošću:

- prije početka liječenja leflunomidom,
- svake dvije sedmice tokom prvih šest mjeseci terapije,
- nakon toga svakih 8 sedmica (vidjeti također sekciju 4.4.).

Doziranje

- U bolesnika s reumatoidnim artritismom: uobičajeno liječenje leflunomidom počinje primjenom udarne doze od 100 mg jednom na dan u toku 3 dana. Ako se ne primjeni udarna doza može doći do smanjenja rizika od pojave neželjenih efekata (vidjeti sekciju 5.1). Preporučena doza održavanja je od 10 mg do 20 mg leflunomida jednom dnevno. Početna doza leflunomida može biti 10 mg ili 20 mg u zavisnosti od težine (aktivnosti) bolesti.
- U bolesnika s psorijatičnim artritismom: liječenje leflunomidom počinje primjenom udarne doze od 100 mg jednom na dan u toku 3 dana. Preporučena doza održavanja iznosi 20 mg leflunomida jednom dnevno (vidjeti sekciju 5.1.).

Terapijski efekat obično počinje nakon 4 do 6 sedmica, a stanje se može poboljšavati sljedećih 4 do 6 mjeseci.

Nema preporuka za prilagođavanje doze kod bolesnika sa blagom bubrežnom insuficijencijom.

Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika starijih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Arava se ne preporučuje pacijentima mladim od 18 godina zbog toga što nije utvrđena efikasnost i sigurnost ovog lijeka kod juvenilnog reumatoidnog artritisa (JRA) (vidjeti sekciju 5.1 i 5.2).

Način primjene

Arava tablete namijenjene su za peroralnu primjenu. Tablete Arava trebete uzeti cijele sa dovoljnom količinom tekućine. Istovremeno uzimanje sa hranom ne ometa apsorpciju leflunomida.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost (naročito kod osoba kod kojih je od ranije prisutan Stevens Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, eritema multiforme) na aktivnu supstancu, na glavni aktivni metabolit teriflunomid ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u sekciji 6.1.
- bolesnici sa narušenom jetrenom funkcijom,
- bolesnici sa teškim stanjem imunodeficijencije, npr. AIDS-om,
- bolesnici sa znatno narušenom funkcijom koštane srži ili izraženom anemijom, leukopenijom, neutropenijom ili trombocitopenijom, koji nisu uzrokovani reumatoidnim ili psorijatičnim artritisom,
- bolesnici sa teškim infekcijama (vidjeti sekciju 4.4),
- bolesnici sa umjerenom do teškom renalnom insuficijencijom, zbog nedovoljnih kliničkih iskustava za tu grupu bolesnika,
- bolesnici s teškom hipoproteinemijom, npr. u nefrotskom sindromu,
- trudnice i žene u fertilnoj dobi koje ne koriste odgovarajuću kontracepciju tokom liječenja leflunomidom i nakon toga sve dok je koncentracija aktivnog metabolita u plazmi veća od 0,02 mg/L (vidjeti sekciju 4.6.). Prije liječenja leflunomidom trudnoća se mora isključiti.
- Dojilje (vidjeti sekciju 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Ne preporučuje se istovremena primjena hepatotoksičnih ili hematotoksičnih DMARD-a (npr. metotreksata).

Aktivni metabolit leflunomida A771726 ima dug poluživot, obično od 1 do 4 sedmice. Mogu se pojaviti ozbiljni neželjeni efekti (npr. hepatotoksičnost, hematotoksičnost ili alergijske reakcije, vidjeti u daljem tekstu) čak i nakon prekida liječenja leflunomidom. Stoga kada dođe do toksičnih neželjenih efekata ili potrebe za brzim uklanjanjem A771726 iz organizma zbog bilo kojeg drugog razloga, potrebno je obaviti postupak ispiranja ("washout"). Ako postoji klinička potreba, postupak se može ponoviti.

Za postupke ispiranja i ostale preporučene aktivnosti u slučaju željene ili neplanirane trudnoće, vidjeti sekciju 4.6.

Jetrene reakcije

Rijetki slučajevi teškog oštećenja jetre, uključujući slučajeve s fatalnim ishodom, zabilježeni su tokom liječenja leflunomidom. Većina slučajeva pojavila se tokom prvih 6 mjeseci liječenja. Često je postojala istovremena primjena drugih hepatotoksičnih lijekova. Najvažnije je strogo se pridržavati preporučenih kontrola.

Prije početka liječenja leflunomidom potrebno je provjeravati ALT (SGPT) istom učestalošću kao i kompletnu krvnu sliku, odnosno, svake dvije sedmice tokom prvih 6 mjeseci liječenja, a nakon toga svakih 8 sedmica.

Kad se ALT (SGPT) poveća dva do tri puta u odnosu na gornju granicu normale, potrebno je razmotriti mogućnost smanjivanja doze s 20 mg na 10 mg, te sedmično vršiti kontrolu. Ako dvostruko veća koncentracija ALT (SGPT) u odnosu na gornju granicu normale potraje, ili ako se ALT poveća više od tri puta u odnosu na gornju granicu normale, liječenje leflunomidom treba prekinuti i započeti postupak ispiranja ("washout"). Preporučuje se kontroliranje jetrenih enzima nakon prekida liječenja sve dok se njihov nivo ne normalizira.

Zbog mogućnosti dodatnog hepatotoksičnog efekta, tokom liječenja leflunomidom preporučuje se izbjegavanje konzumiranja alkohola.

Kako se aktivni metabolit leflunomida A771726 snažno veže za proteine plazme i eliminira metaboliziranjem u jetri i sekrecijom preko žuči, kod bolesnika s hipoproteinemijom se očekuje povećanje koncentracije A771726 u plazmi. Arava je kontraindicirana kod bolesnika s teškom hipoproteinemijom ili narušenom jetrenom funkcijom (vidjeti sekciju 4.3.).

Hematološke reakcije

Uz određivanje vrijednosti ALT, prije početka liječenja leflunomidom potrebno je uraditi potpunu krvnu sliku s diferencijalnom bijelom krvnom slikom i trombocitima, a zatim to ponavljati svake 2 sedmice u prvih 6 mjeseci liječenja, te nakon toga svakih 8 sedmica.

Kod bolesnika s postojećom anemijom, leukopenijom i/ili trombocitopenijom, kao i kod bolesnika s narušenom funkcijom koštane srži ili sa rizikom od supresije koštane srži, povećava se rizik od pojave hematoloških poremećaja. Ako se takvi efekti pojave, potrebno je razmotriti postupak ispiranja ("washout") (vidjeti u daljem tekstu) kako bi se smanjila koncentracija A771726 u plazmi.

U slučaju teških hematoloških reakcija, uključujući pancitopeniju, potrebno je prekinuti liječenje Aravom i bilo kojim istovremeno primijenjenim mijelosupresivnim lijekom, te početi postupak ispiranja leflunomida.

Kombinacija s ostalim načinima liječenja

U randomiziranim studijama do sada nije istraživana istovremena primjena leflunomida i antimalarika koji se koriste za reumatske bolesti (npr. hlorokin i hidroksihlorokin), soli zlata intramuskularno ili oralno primijenjenih, D-penicilamina, azatioprina, te ostalih imunosupresivnih lijekova uključujući inhibitore faktora nekroze tumora-alfa (sa izuzetkom metotreksata, vidjeti sekciju 4.5.). Nije poznat rizik povezan s kombinovanom terapijom, naročito u dugotrajnoj primjeni. Kako takvo liječenje može uzrokovati dodatnu, pa čak i sinergističku toksičnost (npr. hepatotoksičnost ili hematotoksičnost), ne preporučuje se kombinacija s drugim DMARD-ima (npr. metotreksatom).

Istovremena primjena teriflunomida s leflunomidom se ne preporučuje, s obzirom da je leflunomid izvorna komponenta teriflunomida.

Prelazak na druge načine liječenja

Kako se leflunomid dugo zadržava u tijelu, prelazak na drugi DMARD (npr. metotreksat) bez provođenja postupka ispiranja ("washout") (vidjeti u donjem tekstu) može povećati mogućnost pojave dodatnih rizika čak i dugo vremena nakon promjene lijeka (npr. kinetička interakcija, organska toksičnost).

Isto tako, nedavno provedeno liječenje hepatotoksičnim ili hematotoksičnim lijekovima (npr. metotreksatom) može za rezultat imati povećanje neželjenih efekata. Stoga je potrebno pažljivo procijeniti uvođenje leflunomida s obzirom na odnos terapijske koristi i rizika. Preporučuje se intenzivnija kontrola bolesnika u početnoj fazi nakon promjene terapije.

Kožne reakcije

U slučaju pojave ulcerativnog stomatitisa treba prekinuti primjenu leflunomida.

Veoma rijetki slučajevi Stevens Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS) zabilježeni su kod bolesnika koji su liječeni leflunomidom. Čim se posumnja na mogućnost pojave takvih teških reakcija na koži odnosno sluznici, uzimanje Arave ili bilo kojeg dodatnog lijeka treba prekinuti i odmah započeti postupak ispiranja leflunomida. U tim slučajevima je neophodno potpuno ispiranje lijeka, a ponovno uzimanje leflunomida je kontraindicirano (vidjeti sekciju 4.3).

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

Tokom terapije leflunomidom u bolesnika se mogu pojaviti ulkusi na koži. Ako se sumnja na ulkus na koži povezan sa leflunomidom ili ako ulkusi perzistiraju unatoč odgovarajućoj terapiji, treba razmotriti prekid terapije leflunomidom i potpuni prestanak ispiranja. Odluka o nastavku primjene leflunomide nakon pojave kožnih ulkusa treba biti temeljena na kliničkoj procjeni adekvatnog zacjeljivanja rana.

Infekcije

Poznato je da lijekovi sa imunosupresivnim svojstvima, poput leflunomida, mogu povećati osjetljivost bolesnika na infekcije, uključujući i oportunističke infekcije. Infekcije mogu biti teže prirode i stoga mogu zahtijevati rano i intenzivno liječenje. U slučaju pojave teških nekontroliranih infekcija može biti potrebno prekinuti primjenu leflunomida i započeti ispiranje kako je opisano u daljem tekstu.

Rijetki slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) prijavljeni su u pacijenata koji su primali leflunomid pored drugih imunosupresiva.

Prije početka liječenja za sve bolesnike potrebno je utvrditi imaju li aktivnu ili neaktivnu („latentnu“) tuberkulozu, prema lokalnim preporukama. To može uključivati historiju bolesti, mogući prethodni kontakt s tuberkulozom i/ili odgovarajuću metodu probira kao što je rentgensko snimanje pluća, tuberkulinski test i/ili test otpuštanja interferona gama, ovisno o primjenjivosti. Ljekari koji propisuju lijek moraju biti upozoreni na rizik od lažno negativnog rezultata tuberkulinskog kožnog testa, naročito u teško bolesnih i imunokompromitiranih bolesnika. Bolesnici s tuberkulozom u anamnezi moraju biti pažljivo praćeni zbog mogućnosti reaktivacije infekcije.

Respiratorne reakcije

Za vrijeme liječenja leflunomidom zabilježena je intersticijska plućna bolest, kao i rijetki slučajevi plućne hipertenzije (vidjeti sekciju 4.8). Rizik od njenog nastanka može biti povećan u pacijenata s historijom intersticijske plućne bolesti. Intersticijska plućna bolest može imati smrtni ishod do kojeg može doći iznenada tokom liječenja leflunomidom.

Plućni simptomi kao što su kašalj i dispneja mogu biti razlogom prekida liječenja i odgovarajućih daljnjih pretraga.

Periferna neuropatija

U bolesnika koji su primali Aravu zabilježeni su slučajevi periferne neuropatije. Većini bolesnika se stanje popravilo nakon prestanka primjene Arave. Međutim, postoji velika varijabilnost u konačnom ishodu, tj. u nekih se bolesnika neuropatija povukla, dok su drugi imali perzistentne simptome. Faktori kao što su dob viša od 60 godina, istovremeno uzimanje neurotoksičnih lijekova, te dijabetes mogu povećati rizik od pojave periferne neuropatije. Ako bolesnici koji uzimaju Aravu razviju perifernu neuropatiju, treba razmotriti prestanak liječenja Aravom, te provođenje postupka eliminacije lijeka (vidjeti sekciju 4.4).

Kolitis

Kolitis, uključujući mikroskopski kolitis, prijavljen je u bolesnika liječenih leflunomidom. U bolesnika koji primaju terapiju leflunomidom, a u kojih je prisutan neobjašnjiv hronični proljev potrebno je provesti odgovarajuće dijagnostičke postupke.

Krvni pritisak

Krvni pritisak mora se izmjeriti prije početka liječenja leflunomidom, te periodično nakon toga.

Planiranje porodice (preporuke za muškarce)

Muški pacijenti bi trebali znati da liječenje muškaraca može uzrokovati moguću fetalnu toksičnost. Također bi trebala biti korištena pouzdana kontracepcija u periodu liječenja leflunomidom.

Nema konkretnih podataka o opasnosti pojave fetalne toksičnosti uzrokovane liječenjem muškaraca. Međutim, nisu provedena istraživanja na životinjskim modelima za procjenu tog rizika. Kako bi se mogući rizik smanjio na minimum, muškarac koji želi postati otac mora prekinuti uzimati leflunomid, te uzeti holestiramin 8 g tri puta na dan tokom 11 dana ili 50 g aktivnog uglja u prahu 4 puta na dan tokom 11 dana.

Tek se tada prvi put mjeri koncentracija A771726 u plazmi. Nakon toga, koncentracija A771726 u plazmi mora se ponovo utvrditi nakon intervala od najmanje 14 dana. Ako je u oba slučaja koncentracija u plazmi manja od 0,02 mg/l, te nakon stanke od najmanje tri mjeseca, rizik od fetalne toksičnosti veoma je mali.

Postupak ispiranja ("washout postupak")

Daje se 8 g holestiramina tri puta na dan. Alternativno, daje se 50 g aktivnog uglja u prahu četiri puta na dan. Potpuno ispiranje postiže se obično za 11 dana. Trajanje postupka može se promijeniti u zavisnosti od kliničkih ili laboratorijskih varijabli.

Laktoza

Arava sadrži laktozu. Bolesnici sa rijetkim nasljednim problemima u galaktozo intolerancije, nedostatka laktaze ili glukozo-galaktozo malapsorpcije ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Interferencija pri utvrđivanju razina ioniziranog kalcija

Mjerenje razina ioniziranog kalcija može pokazati lažno smanjene vrijednosti kod liječenja leflunomidom i/ili teriflunomidom (aktivnim metabolitom leflunomida) ovisno o vrsti korištenog analizatora ioniziranog kalcija (npr. analizator plina u krvi). Stoga, potrebno je preispitati vjerodostojnost opaženih smanjenih razina ioniziranog kalcija u bolesnika koji se liječe leflunomidom ili teriflunomidom. Ako sumnjate u rezultate mjerenja preporučuje se utvrđivanje ukupne koncentracije kalcija u serumu, uzimajući u obzir kalcij vezan za albumin.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Studije u kojima se pratila interakcija lijekova provedene su samo na odraslima.

Do povećanog broja neželjenih efekata može doći u slučaju nedavne ili istovremene primjene hepatotoksičnih ili hematotoksičnih lijekova ili kad se nakon primjene takvih lijekova leflunomid primjenjuje bez provedbe postupka ispiranja (vidjeti uputstvo o istovremenom liječenju s drugim lijekovima, sekcija 4.4.). Stoga se preporučuje intenzivnija kontrola jetrenih enzima i hematoloških parametara u početnoj fazi nakon promjene terapije.

Metotreksat

U manjem istraživanju (n=30) istovremene primjene leflunomida (10 do 20 mg na dan) i metotreksata (10 do 25 mg sedmično), koncentracija jetrenih enzima povećala se dva do tri puta kod 5 od 30 bolesnika. Sve povećane vrijednosti su se smanjile kod 2 bolesnika koji su nastavili istovremeno uzimati oba lijeka i kod 3 bolesnika koji su prekinuli uzimati leflunomid. Povećanje veće od trostrukih vrijednosti zabilježeno je kod sljedećih 5 bolesnika. Sve povećane vrijednosti su se smanjile kod dva bolesnika koji su nastavili istovremeno uzimati oba lijeka i kod tri bolesnika koji su prekinuli uzimati leflunomid.

U bolesnika s reumatoidnim artritismom nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije između leflunomida (10 do 20 mg na dan) i metotreksata (10 do 25 mg sedmično).

Vakcinacija

Nema dostupnih kliničkih podataka o efikasnosti i sigurnosti vakcinisanja za vrijeme liječenja leflunomidom. Ipak, ne preporučuje se, vakcinisanje živim atenuiranim vakcinama. Kad se razmatra primjena živih atenuiranih vakcina nakon prekida liječenja lijekom Arava, potrebno je uzeti u obzir dugi poluživot leflunomida.

Varfarin i drugi kumarinski antikoagulansi

Prijavljeni su slučajevi povećanog protrombinskog vremena, kada su se istovremeno primjenjivali leflunomid i varfarin. Farmakodinamička interakcija s varfarinom primijećena je za A771726 u kliničkom farmakološkom ispitivanju (vidjeti ispod). Stoga, kada se varfarin i drugi kumarinski antikoagulansi primjenjuju istovremeno s leflunomidom, preporučuje se praćenje i nadzor internacionalnog normaliziranog omjera (engl. international normalised ratio, INR).

NSAIL/Kortikosteroidi

Bolesnici koji već uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) i/ili kortikosteroide mogu ih nastaviti uzimati nakon uvođenja leflunomida u liječenje.

Uticaj drugih lijekova na leflunomid:

Holestiramin ili aktivni ugljik

Preporučuje se da se bolesnici koji uzimaju leflunomid ne liječe holestiraminom ili aktivnim ugljem u prahu jer oni utiču na brzo i značajno smanjenje koncentracije A771726 (aktivnog metabolita leflunomida, vidjeti također sekciju 5.) u plazmi. Pretpostavlja se da se taj mehanizam djelovanja odvija prekidanjem enterohepatičkog recikliranja i/ili gastrointestinalne dijalize A771726.

CYP450 inhibitori i induktori

In vitro ispitivanja inhibicije u ljudskim jetrenim mikrosomima ukazuju da su citohromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 i 3A4 uključeni u metabolizam leflunomida. *In vivo* istraživanje interakcije sa leflunomidom i cimetidinom (nespecifičnim slabim inhibitorom citohroma P450 (CYP)) nije pokazao značajan uticaj na izloženost A771726. Nakon istovremene primjene jedne doze leflunomida kod osoba koje su primale višestruke doze rifampicina (nespecifičnog induktora citohroma P450), vršne koncentracije A771726 porasle su za približno 40%, dok se vrijednost površine ispod krive (AUC) nije značajno promijenila. Nije jasan mehanizam ovog efekta.

Uticaj leflunomida na druge lijekove:

Oralni kontraceptivi

U istraživanju u kojem se zdravim ženama leflunomid davao istovremeno sa trifaznim oralnim kontraceptivima koji su sadržavali 30 µg etinilestradiola nije bilo smanjenja kontracepcijske aktivnosti pilule, dok je farmakokinetika A771726 bila u predvidljivim rasponima. Farmakokinetička interakcija sa oralnim kontraceptivima primijećena je za A771726 (vidjeti ispod).

Sljedeća farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja interakcija provedena su za A771726 (glavni aktivni metabolit leflunomida). Budući da se slične interakcije među lijekovima ne mogu isključiti za leflunomid u preporučenim dozama, sljedeći rezultati ispitivanja i preporuke moraju se razmotriti kod bolesnika liječenih leflunomidom:

Efekat na repaglinid (CYP2C8 supstrat)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC (1,7 odnosno 2,4 puta) za repaglinid, nakon ponovljenih doza A771726, što ukazuje da je A771726 inhibitor CYP2C8 *in vivo*. Stoga, preporučuje se praćenje bolesnika koji istovremeno uzimaju lijekove koji se metaboliziraju uz CYP2C8, kao što su repaglinid, paklitaksel, pioglitazon ili roziglitazon, zbog moguće povećane izloženosti lijeku.

Efekat na kofein (CYP1A2 supstrat)

Ponovljene doze A771726 smanjile su prosječnu C_{max} i AUC kofeina (CYP1A2 supstrat) za 18%, odnosno za 55%, što ukazuje da bi A771726 mogao biti slabi induktor CYP1A2 *in vivo*.

Stoga se lijekovi koji se metaboliziraju uz CYP1A2 (kao što su duloksetin, alosetron, teofilin i tizanidin) moraju oprezno koristiti tokom liječenja leflunomidom, budući da može doći do smanjenja djelotvornosti ovih lijekova.

Efekat na supstrate organskog anionskog transportera 3 (OAT3)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC (1,43 odnosno 1,54 puta) za cefahlor, nakon ponovljenih doza A771726, što pokazuje da je A771726 inhibitor OAT3 *in vivo*. Stoga, preporučuje se oprez kod istovremene primjene leflunomida sa supstratima OAT3, kao što su cefahlor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat, zidovudin.

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

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC (2,65 odnosno 2,51 puta) za rosuvastatin, nakon ponovljenih doza A771726. Međutim, nije zabilježen značajan uticaj ovog povećanja izloženosti rosuvastatinu u plazmi na aktivnost HMG-CoA reduktaze. Ako se koriste zajedno, doza rosuvastatina

ne smije prijeći 10 mg jedanput dnevno. Za ostale supstrate BCRP (npr. metotreksat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doksorubicin) i OATP porodice, posebno inhibitore HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotreksat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), istovremena primjena se također mora provoditi uz oprez. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma pretjerane izloženosti lijekovima i potrebno je razmotriti smanjenje doze tih lijekova.

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

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC_{0-24} (1,58 odnosno 1,54 puta) za etinilestradiol i povećanje prosječne C_{max} i AUC_{0-24} (1,33 odnosno 1,41 puta) za levonorgestrel, nakon ponovljenih doza A771726. Iako se ne očekuje negativan uticaj ove interakcije na djelotvornost oralnih kontraceptiva, potrebno je razmotriti vrstu terapije oralnim kontraceptivima.

Efekat na varfarin (CYP2C9 supstrat)

Ponovljene doze A771726 nisu imale efekat na farmakokinetiku S-varfarina, što ukazuje da A771726 nije niti inhibitor ni induktor CYP2C9. Ipak, primjećeno je 25%-tno smanjenje maksimalne vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (INR) kod istovremene primjene A771726 s varfarinom, u poređenju sa monoterapijom varfarinom. Stoga, kod istovremene primjene varfarina, preporučuje se pažljivo praćenje i nadzor INR-a.

4.6. Fertilitnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sumnja se da aktivni metabolit leflunomida A771726 uzrokuje ozbiljne defekte kod novorođenčadi ukoliko se daje za vrijeme trudnoće.

Arava je kontraindicirana u trudnoći (vidjeti 4.3).

Žene u fertilnoj dobi moraju koristiti učinkovite kontraceptive za vrijeme liječenja i do 2 godine nakon njega (vidjeti "period čekanja" u donjem tekstu) ili do 11 dana nakon liječenja (vidjeti skraćeno pod "period ispiranja" u daljem tekstu).

Bolesnicama treba savjetovati da u slučaju kašnjenja menstruacije ili sumnje na trudnoću odmah obavijeste ljekara zbog testa na trudnoću. Ako je test pozitivan, ljekar mora razgovarati s bolesnicom o riziku za trudnoću. Brzim smanjivanjem koncentracije aktivnog metabolita leflunomida u plazmi, prema kasnije opisanom postupku ispiranja, pri prvom kašnjenju menstruacije moguće je smanjiti rizik za fetus.

U prospektivnoj studiji manjeg obima u žena (n=64) koje su neplanirano zatrudnile tokom uzimanja leflunomida, u periodu kraćem od tri sedmice nakon začeća i poslije postupka ispiranja lijeka, nije bilo signifikantne razlike ($p=0,13$) u sveukupnom stepenu većih strukturalnih oštećenja (5,4%) u poređenju sa kontrolnim grupama (4,2% u grupi oboljelih [n=108] i 4,2% u zdravih trudnica [n=78]).

Za žene koje se liječe leflunomidom, a planiraju trudnoću, preporučuje se jedan od sljedećih postupaka kojim bi se osiguralo da fetus ne bude izložen toksičnim koncentracijama A771726 (ciljna koncentracija manja od 0,02 mg/L).

Period čekanja

Očekuje se da će se koncentracija A771726 u plazmi veća od 0,02 mg/L zadržati duže vrijeme. Smanjenje koncentracije A771726 u plazmi na nivo ispod 0,02 mg/L očekuje se dvije godine nakon prekida liječenja leflunomidom.

Nakon dvogodišnjeg perioda čekanja, koncentracija A771726 u plazmi mjeri se prvi put. Nakon intervala od najmanje 14 dana ponovo se mjeri koncentracija A771726 u plazmi. Ako su obje koncentracije manje od 0,02 mg/L, ne očekuje se teratogeni efekat.

Za ostale informacije o testiranju uzoraka molimo da se obratite podnosiocu zahtjeva za stavljanje lijeka u promet ili njegovom lokalnom predstavniku (vidjeti sekciju 7.)

Postupak ispiranja ("Washout")

Nakon prekida uzimanja leflunomida primijeniti:

- holestiramin 8 g tri puta na dan u toku 11 dana,
- alternativno 50 g aktivnog uglja 4 puta na dan tokom 11 dana.

Nakon primjene bilo koje navedene metode ispiranja, potrebno je provjeriti koncentraciju u plazmi putem dva testa u razmaku od najmanje 14 dana. Između prve pojave koncentracije ispod 0,02 mg/L i začeća mora proći period čekanja od najmanje mjesec i po dana.

Ženama u fertilnoj dobi treba reći kako moraju proći dvije godine od prekida liječenja do trudnoće. Ako nije moguće čekati dvije godine uz odgovarajuću kontracepciju, preporučuje se profilaktički početi postupak ispiranja.

I holestiramin i aktivni ugalj mogu uticati na apsorpciju estrogena i progesterona, te se kontracepcija oralnim kontraceptivima ne može smatrati pouzdanom tokom postupka ispiranja holestiraminom ili aktivnim ugljem. Preporučuje se primjena alternativnih metoda kontracepcije.

Dojenje

Istraživanja na životinjama pokazuju da se leflunomid ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Dojilje stoga ne smiju uzimati leflunomid.

Plodnost

Rezultati ispitivanja plodnosti na životinjama nisu pokazali efekat na mušku i žensku plodnost, ali primjećeni su štetni efekti na reproduktivnim organima mužjaka u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza (vidjeti sekciju 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i mašinama

Δ U slučaju da se ispolji neželjeni efekat poput vrtoglavice, može biti oslabljena bolesnikova sposobnost koncentracije i reakcija. U tim slučajevima bolesnici trebaju izbjegavati upravljanje vozilima i mašinama.

4.8. Neželjeni efekti

Sažetak sigurnosnog profila

Najučestaliji neželjeni efekti zabilježeni tokom primjene leflunomida su: blago povećanje krvnog pritiska, leukopenija, parestezija, glavobolja, vrtoglavica, proljev, mučnina, povraćanje, poremećaji sluznice oralne šupljine (npr. aftozni stomatitis, ulceracije u ustima), abdominalna bol, pojačano opadanje kose, ekcem, osip (uključujući makulo-papularni osip), pruritus, suha koža, tenosinovitis, povećan CPK, anoreksija, gubitak težine (obično neznačajan), astenija, blage alergijske reakcije i povećanje jetrenih parametara (transaminaze (posebno ALT), manje često gama-GT, alkalna fosfataza, bilirubin).

Klasifikacija očekivane učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); manje rijetko ($< 1/10.000$), nepoznato (ne može biti određena iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjeni efekti su navedeni u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Rijetko: teške infekcije, uključujući sepsu koja može biti fatalna.

Kao i druge supstance sa imunosupresivnim potencijalom, leflunomid može povećati osjetljivost na infekcije, uključujući i oportunističke infekcije (vidjeti sekciju 4.4). Stoga također može porasti ukupna incidenca infekcija (naročito rinitis, bronhitis i pneumonija).

Benigne, maligne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)

Povećan rizik od pojave tumora, posebno limfoproliferativnih poremećaja, je povećana sa primjenom nekih imunosupresiva.

Poremećaji krvotoka i limfnog sistema

Često: leukopenija (leukociti >2 g/L).
Manje često: anemija, blaga trombocitopenija (trombociti <100 g/L).
Rijetko: eozinofilija, leukopenija (leukociti <2 g/L), pancitopenija (vjerovatno u vezi sa antiproliferativnim mehanizmom djelovanja).
Vrlo rijetko: agranulocitoza.

Rizik od takvih hematoloških efekata može se povećati nedavnim, istovremenim ili naknadnim uzimanjem potencijalno mijelotoksičnih lijekova.

Poremećaji imunološkog sistema

Često: blage alergijske reakcije.
Veoma rijetko: teške anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vaskulitis, uključujući i kutani nekrotizirajući vaskulitis.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: povećan CPK (kreatin fosfokinaza)
Manje često: hipokalijemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija.
Rijetko: povećan LDH
Nepoznato: hipourikemija

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: anksioznost.

Poremećaji nervnog sistema

Često: parestezija, glavobolja, vrtoglavica periferna neuropatija.

Kardiovaskularni poremećaji

Često: blagi porast krvnog pritiska.
Rijetko: značajni porast krvnog pritiska.

Poremećaji respiratornog sistema, toraksa i mediastinuma

Rijetko: intersticijska plućna bolest (uključujući intersticijski pneumonitis), koja može imati smrtni ishod.
Nepoznato: plućna hipertenzija.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: kolitis, uključujući mikroskopski kolitis poput limfocitnog kolitisa, kolagenog kolitisa, proljev, mučnina, povraćanje, poremećaji sluznice oralne šupljine (npr. aftozni stomatitis, ulceracije u ustima), abdominalna bol.
Manje često: poremećaj ukusa.
Vrlo rijetko: pankreatitis.

Hepatobilijarni poremećaji

Često: povećane vrijednosti jetrenih enzima (transaminaza [posebno ALT], rjeđe gama GT, alkalna fosfataza, bilirubin).
Rijetko: hepatitis, žutica/holestaza i
Vrlo rijetko: teško oštećenje jetre poput zatajenja jetre i akutne hepaticke nekroze koja može završiti fatalno.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: pojačani gubitak kose, ekcem, osip (uključujući i makulopapularni osip), pruritus, suha koža
Manje često: urtikarija
Vrlo rijetko: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, eritema multiforme.
Nepoznato: kožni lupus eritematosus, pustularna psorijaza ili pogoršanje već postojeće psorijaze, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS), kožni ulcer

Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva

Često: tenosinovitis
Manje često: ruptura tetiva

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Nepoznato: zatajenje bubrega

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Nepoznato: marginalno (reverzibilno) smanjenje koncentracije sperme, ukupan broj spermatozoida i brze progresivne pokretljivosti

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: anoreksija, gubitak težine (obično neznačajan), astenija.

Prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALM BiH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilancu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALM BiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića b.b., Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9 Predoziranje

Simptomi

Postoje izvještaji o hroničnom predoziranju bolesnika koji su uzimali Aravu u dozama pet puta većim od preporučene dnevne doze, kao i izvještaji o akutnom predoziranju kod odraslih i djece. U većini prijavljenih slučajeva predoziranja nije bilo neželjenih efekata. Neželjeni efekti su bili u skladu sa sigurnosnim profilom leflunomida. Najčešće je dolazilo do pojave abdominalne boli, mučnine, proljeva, povećane vrijednosti jetrenih enzima, anemije, leukopenije, pruritusa i osipa.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja ili toksičnosti, preporučuje se holestiramin ili aktivni ugalj kako bi se ubrzala eliminacija. Holestiramin u dozi od 8 g primijenjen oralno tri puta dnevno tokom 24 sata na tri zdrava dobrovoljca doveo je do smanjenja koncentracije A771726 u plazmi za približno 40% u 24 sata, te 49% do 65% u 48 sati.

Primjena aktivnog uglja (prašak pripremljenog u obliku suspenzije) peroralno ili putem nazogastrične sonde (50 g svakih 6 sati u toku 24 sata) dovela je do smanjenja koncentracije aktivnog metabolita A771726 za 37% u toku 24 sata i 48% u toku 48 sati.

Postupak ispiranja se može ponoviti ako je klinički potrebno.

Studije s hemodijalizom i CAPD-om (hronična ambulantna peritonealna dijaliza) upućuju na zaključak da se primarni metabolit leflunomida, A771726, ne može dijalizirati.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1 Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska grupa: selektivni imunosupresiv, ATC šifra: L04AA13

Farmakologija kod ljudi

Leflunomid je antireumatik koji modificira tok bolesti, te ima antiproliferativna svojstva.

Farmakologija kod životinja

Leflunomid je učinkovit na životinjskim modelima artritisa i ostalih autoimunih bolesti, te kod transplantacije, uglavnom kad je primijenjen u fazi senzibilizacije. Ima imunomodulirajuća i immunosupresivna svojstva, djeluje antiproliferativno i pokazuje antiinflamatorna svojstva. Leflunomid pokazuje najbolje zaštitne efekte na životinjskim modelima kod autoimunih bolesti kad se primjenjuje u ranoj fazi progresije bolesti.

In vivo se brzo i gotovo potpuno metabolizira u A771726 koji je aktivan *in vitro*, te se smatra odgovornim za terapijski efekat.

Mehanizam djelovanja

A771726, aktivni metabolit leflunomida, kod ljudi inhibira enzim dihidroorotat dehidrogenazu (DHODH), te pokazuje antiproliferativnu aktivnost.

Klinička efikasnost i sigurnost

Reumatoidni artritis

Učinkovitost Arave u liječenju reumatoidnog artritisa demonstrirana je u 4 kontrolirane studije (1 u fazi II i 3 u fazi III). U istraživanju faze II, studija YU203, 402 nasumično odabrana (randomizirana) bolesnika sa aktivnim reumatoidnim artritisom uzimala su placebo (n=102), leflunomid 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) ili 25 mg/dan (n=104). Trajanje liječenja bilo je 6 mjeseci.

Svi bolesnici koji su uzimali leflunomid u pokusima faze III počeli su s dozom od 100 mg tokom tri dana. U studiji MN301, 358 nasumično odabranih (randomiziranih) bolesnika sa aktivnim reumatoidnim artritisom uzimali su leflunomid 20 mg/dan (n=133), sulfasalazin 2 g/dan (n=133) ili placebo (n=92). Trajanje liječenja bilo je 6 mjeseci.

Studija MN303 bila je fakultativni slijepi šestomjesečni nastavak studije MN301 bez placeba, što je rezultiralo 12-mjesečnim poređenjem leflunomida i sulfasalazina.

U studiji MN302 bilo je 999 nasumično odabranih bolesnika sa aktivnim reumatoidnim artritisom i oni su primali leflunomid 20 mg/dan (n=501) ili metotreksat 7,5 mg/sedmično uz povećanje na 15 mg/sedmično (n=498). Folati su se nadoknađivali prema potrebi i uzimalo ih je samo 10% bolesnika. Liječenje je trajalo 12 mjeseci.

U studiji US301, 482 nasumično odabrana bolesnika sa aktivnim reumatoidnim artritisom primali su leflunomid 20 mg/dan (n=182), metotreksat 7,5 mg/sedmično uz povećanje na 15 mg/sedmično (n=182), ili placebo (n=118). Svi bolesnici primali su 1 mg folata dva puta na dan. Trajanje liječenja bilo je 12 mjeseci.

Leflunomid u dnevnoj dozi od najmanje 10 mg (10 do 25 mg u studiji YU203, 20 mg u studijama MN301 i US301) bio je statistički značajno bolji u odnosu na placebo u smanjivanju znakova i simptoma reumatoidnog artritisa u sva tri placebo kontrolirana ispitivanja. Rasponi terapijskog odgovora prema ACR-u (American College of Rheumatology) u studiji YU203 bili su 27,7% za placebo, 31,9% za 5 mg, 50,5% za 10 mg i 54,5% za 25 mg/dan. U studijama faze III, ACR terapijski rasponi za leflunomid 20 mg/dan spram placeba bili su 54,6% spram 28,6% (studija MN301) i 49,4% spram 26,3% (studija US301). Nakon 12 mjeseci aktivnog liječenja ACR raspon odgovora kod bolesnika koji su primali leflunomid bio je 52,3% (studije MN301/303), 50,5% (studija MN302) i 49,4% (studija US301) u poređenju sa 53,8% (studije MN301/303) bolesnika koji su primali sulfasalazin, 64,8% (studija MN302) i 43,9% (studija US301) koji su primali metotreksat. U studiji MN302 leflunomid je bio značajno manje efikasan od metotreksata. Međutim, u studiji US301 nisu zabilježene statistički značajne razlike između leflunomida i metotreksata u primarnim parametrima efikasnosti. Nije bilo značajnih razlika između leflunomida i sulfasalazina (studija MN301). Terapijski efekat bio je očigledan nakon mjesec dana, a stabiliziran nakon 3 do 6 mjeseci, što se nastavilo u daljnjem toku liječenja.

U okviru dvostruko slijepe neinferiorne studije na nasumično odabranim paralelnim grupama izvršeno je poređenje relativne efikasnosti dvije različite dnevne doze održavanja leflunomida, od 10 mg i 20 mg. Na osnovu rezultata može se zaključiti da su u pogledu efikasnosti rezultati postignuti za doze održavanja od 20 mg bili povoljniji, ali su s druge strane s aspekta sigurnosti povoljniji bili rezultati za dnevne doze održavanja od 10 mg.

Pedijatrijska populacija

Istraživanja na leflunomidu vršena su u okviru jedne multicentrične, randomizirane dvostruko slijepe i aktivno kontrolirane studije na 94 bolesnika (47 po grupi) sa poliarтикуlarnim tokom reumatoidnog artritisa kod maloljetnika. Starosna dob pacijenata sa aktivnim poliarтикуlarnim tokom reumatoidnog artritisa kod maloljetnika bez obzira na vrstu nastanka i na to što ranije nisu uzimali metotreksat ili leflunomid, bila je od 3 do 17 godina. U okviru ove studije, udarna doza i doza održavanja leflunomida

zasnivale su se na tri težinske kategorije <20 kg, 20-40 kg, i >40 kg. Nakon 16 sedmica liječenja, razlika u stopama reakcije bila je statistički značajna u korist metotreksata za definiciju poboljšanja kod reumatoidnog artritisa kod maloljetnika $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Kod bolesnika koji su odgovorili na liječenje, reakcija je trajala u periodu od 48 sedmica (vidjeti sekciju 4.2).

Čini se da je obrazac neželjenih efekata leflunomida i metotreksata dosta sličan, ali je doza korištena kod lakših subjekata dovela do relativno male izloženosti (vidjeti sekciju 5.2). Ovi podaci ne dozvoljavaju da se da bilo kakva preporuka u vezi efikasne i sigurne doze.

Psorijatski artritis

Efikasnost Arave u liječenju psorijatskog artritisa demonstrirana je kroz jednu kontroliranu, randomiziranu, dvostruko slijepu studiju 3L01 na 188 bolesnika koji su bolovali od psorijatskog artritisa. Liječeni su dozom od 20 mg/dan, a liječenje je trajalo 6 mjeseci.

Leflunomid, 20 mg dnevno, pokazao se značajno boljim u smanjenju simptoma psorijatskog artritisa u odnosu na placebo: od bolesnika koji su odgovorili na liječenje prema kriterijumima PsARC (engl. Psoriatic Arthritis Treatment Response Criteria), 59% bilo je u grupi liječenoj leflunomidom, a 29,7% u grupi koja je primala placebo u trajanju od 6 mjeseci ($p<0,0001$). Efekat leflunomida na poboljšanje funkcionalne sposobnosti i smanjenje kožnih lezija bio je umjeren.

Postmarketinške studije

Tokom prva tri dana dvostruko slijepog perioda randomiziranog ispitivanja na dvije paralelne grupe određivana je klinička efikasnost kao stepen odgovora pacijenata sa ranim RA koji prethodno nisu tretirani DMARD-ima ($n=121$) a koji su primali 20 mg ili 100 mg leflunomida. Nakon inicijalnog perioda su se u tromjesečnom periodu otvorenih kartica pratile obje grupe koje su primale dozu održavanja od 20 mg dnevno. Uz režim udarne doze, nije uočena dodatna ukupna korist u populaciji koja se pratila. Podaci o sigurnosti dobiveni iz obje tretirane grupe bili su u skladu sa poznatim sigurnosnim profilom leflunomida, međutim kod pacijenata koji su primili udarnu dozu od 100 mg leflunomida incidenca pojave gastrointestinalnih neželjenih efekata i povišenog nivoa jetrenih enzima bila je veća.

5.2 Farmakokinetičke osobine

Leflunomid se brzo metabolizira u aktivni metabolit A771726 prvim prolaskom kroz stijenku crijeva i jetru (otvaranje prstena). U istraživanjima sa radioaktivno obilježenim ^{14}C -leflunomidom kod tri zdrava dobrovoljca nije otkriven nepromijenjen leflunomid u plazmi, mokraći ili stolici. U ostalim istraživanjima rijetko je bila zabilježena koncentracija nepromijenjenog leflunomida u plazmi (izmjerena u ng/ml). Jedini radioaktivno obilježeni metabolit u plazmi bio je A771726. Taj metabolit je odgovoran za gotovo svu *in vivo* aktivnost Arave.

Apsorpcija

Prema podacima iz istraživanja sa ^{14}C , najmanje 82% do 95% doze se apsorbira. Vrijeme do dostizanja maksimalne koncentracije u plazmi A771726 veoma varira. Maksimalna koncentracija u plazmi može se pojaviti od 1 do 24 sata nakon jednokratne primjene. Leflunomid se može uzimati sa hranom jer se obim apsorpcije može porediti sa onom kad se uzima natašte. Zbog veoma dugog poluživota A771726 (oko 2 sedmice), u kliničkim istraživanjima uzimala se udarna doza od 100 mg tokom tri dana kako bi se ubrzalo postizanje stanja dinamičke ravnoteže A771726. Bez primjene udarne doze, za postizanje stanja dinamičke ravnoteže koncentracije u plazmi, lijek bi bilo potrebno uzimati skoro dva mjeseca. U istraživanjima višekratnih doza kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom, farmakokinetički parametri A771726 bili su linearni u rasponu doza od 5 do 25 mg. U tim istraživanjima klinički učinak bio je povezan sa koncentracijom A771726 u plazmi i dnevnim doziranjem leflunomida. Pri dozi od 20 mg/dan prosječna koncentracija A771726 u plazmi u stanju steady-state-a iznosila je oko 35 $\mu\text{g/ml}$. Koncentracija u plazmi u steady-state-u kumulira se 33 do 35 puta u poređenju sa koncentracijom kod primjene jedne doze.

Distribucija

U ljudskoj plazmi A771726 se ekstenzivno veže za proteine plazme (albumine). Nevezana frakcija A771726 iznosi oko 0,62%. Vezivanje A771726 je linearno u rasponu terapijskih koncentracija. Vezivanje A771726 blago je smanjeno i varijabilnije u plazmi bolesnika sa reumatoidnim artritisom ili sa hroničnom renalnom insuficijencijom. Ekstenzivno vezivanje za proteine A771726 može istisnuti ostale lijekove koji se snažno vežu za proteine plazme. U *in vitro* istraživanjima interakcija sa varfarinom zbog vezivanja na proteine plazme, pri klinički bitnim koncentracijama nisu zabilježene

interakcije. Slična istraživanja pokazala su da ibuprofen i diklofenak ne istiskuju A771726, dok je nevezana frakcija A771726 povećana 2-3 puta u prisutnosti tolbutamida. A771726 istiskuje ibuprofen, diklofenak i tolbutamid, ali se nevezana frakcija tih lijekova povećava za samo 10% do 50%. Nema indicija da su ti efekti od kliničke važnosti. Zbog ekstenzivnog vezivanja za proteine, A771726 ima mali volumen distribucije (oko 11 litara). Nema posebne sklonosti ulaska u eritrocite.

Biotransformacija

Leflunomid se metabolizira na jedan glavni (A771726) i mnogo manje bitnih metabolita uključujući TFMA (4-trifluorometilanilin). Metabolička biotransformacija leflunomida na A771726 i daljnje metaboliziranje A771726 nije kontrolirano samo jednim enzimom i zapaženo je da se odvija u frakcijama mikrosoma i staničnog citosola. Istraživanja interakcija sa cimetidinom (nespecifičnim inhibitorom citohroma P450) i rifampicinom (nespecifičnim induktorom citohroma P450) pokazuju da *in vivo* CYP enzimi učestvuju u metabolizmu leflunomida samo u maloj mjeri.

Eliminacija

Eliminacija A771726 je spora, s klirensom od oko 31 ml/sat. Poluživot eliminacije kod bolesnika iznosi oko 2 sedmice. Nakon primjene radioaktivno obilježenog leflunomida, radioaktivnost se jednako pojavila u stolici, vjerovatno eliminacijom putem žuči, i u mokraći. A771726 se još mogao otkriti u urinu i stolici 36 dana nakon primjene jedne doze. Glavni metaboliti u mokraći bili su glukuronidi nastali od leflunomida (uglavnom u uzorcima od 0 do 24 sata) i derivati oksanilne kiseline A771726. Glavna komponenta u stolici bio je A771726.

Kod ljudi je zabilježeno da peroralna primjena suspenzije aktivnog uglja ili holestiramina ubrzava i značajno povećava stepen eliminacije A771726 i smanjuje njegovu koncentraciju u plazmi (vidjeti sekciju 4.9.). Smatra se da se mehanizam ovog efekta postiže gastrointestinalnom dijalizom odnosno prekidom enterohepatičkog recikliranja.

Oštećenje funkcije bubrega

Jednu dozu od 100 mg leflunomida primila su 3 hemodijalizirana bolesnika i 3 bolesnika na kontinuiranoj peritonealnoj dijalizi (CAPD). Farmakokinetika A771726 kod osoba na kontinuiranoj peritonealnoj dijalizi (CAPD) bila je slična kao i kod zdravih dobrovoljaca. Znatno brža eliminacija A771726 zapažena je kod hemodijaliziranih bolesnika, što nije bilo uzrokovano izlučivanjem lijeka u dijalizat.

Oštećenje funkcije jetre

Nema raspoloživih podataka o liječenju bolesnika sa narušenom jetrenom funkcijom. Aktivni metabolit A771726 ekstenzivno se veže za proteine plazme i uklanja metabolizmom u jetri, te izlučuje putem žuči. Na ove procese može uticati jetrena disfunkcija.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika A771726 nakon oralnog uzimanja leflunomida istraživana je na 73 pedijatrijska bolesnika sa poliartikularnim tokom juvenilnog reumatoidnog artritisa, a koji su u dobi od 3 do 17 godina. Rezultati farmakokinetičke analize ovih ispitivanja pokazali su da pedijatrijski bolesnici sa tjelesnom težinom ≤ 40 kg imaju manju sistemsku izloženost (mjerenu preko C_{ss}) A771726 u odnosu na odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom (vidjeti sekciju 4.2).

Stariji bolesnici

Podaci o farmakokinetici kod starijih bolesnika (> 65 godina) su ograničeni, ali odgovaraju farmakokinetici mladih odraslih osoba.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti

Akutna toksičnost leflunomida, primijenjenog oralno i intraperitonealno, ispitivala se u istraživanjima na miševima i štakorima. Ponovljena oralna primjena leflunomida na miševima tokom tri mjeseca, štakorima i psima do 6 mjeseci, te majmunima do 1 mjesec, pokazala je da je toksičnost najočitija na koštanoj srži, krvi, gastrointestinalnom sistemu, koži, slezeni, timusu i limfnim žlijezdama. Glavni efekti bili su anemija, leukopenija, smanjen broj trombocita i panmijelopatija kao odraz osnovnog načina djelovanja (inhibicija sinteze DNK). Kod štakora i pasa nađena su Heinzova i/ili Howell-Jolly tjelašća. Ostali efekti zabilježeni na srcu, jetri, rožnici i respiratornom sistemu mogu se objasniti pojavom infekcije povezane sa imunosupresijom. Toksičnost kod životinja zabilježena je prilikom primjene doza koje odgovaraju terapijskim dozama za ljude.

Leflunomid nije pokazao mutageno djelovanje. Međutim, sporedni metabolit TFMA (4-trifluorometilanilin) uzrokovao je klastogenost i mutacije *in vitro*, dok još uvijek nema dovoljan broj informacija o njegovom potencijalu izazivanja tog efekta *in vivo*.

U istraživanjima karcinogenosti kod štakora, leflunomid nije pokazivao karcinogeni potencijal. U istraživanjima karcinogenosti kod miševa zabilježena je povećana incidenca malignog limfoma kod mužjaka koji su primali najveće doze, što se pripisuje imunosupresivnom djelovanju leflunomida. Kod ženki miševa zabilježena je povećana dozno zavisna incidenca bronhiolo-alveolarnog adenoma i karcinoma pluća. Ne može se sa sigurnošću utvrditi značaj tih nalaza kod miševa za kliničku primjenu leflunomida.

Na životinjskim modelima leflunomid nije pokazao antigena svojstva. Leflunomid je bio embriotoksičan i teratogen za štakore i kuniće u terapijskim dozama za ljude, te je izazvao neželjeni efekti na reproduktivnim organima kod mužjaka pri istraživanjima toksičnosti ponovljenih doza. Fertilitet nije bila smanjena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Pomoćne supstance

Jezgro:

Kukuruzni škrob
Povidon (E1201)
Krospovidon (E1202)
Silicij dioksid bezvodni
Magnezij stearat (E470b)
Laktoza monohidrat

Film obloga:

Talk (E553b)
Hipromeloza (E464)
Titan dioksid (E171)
Makrogol 8000

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok upotrebe

3 godine.

6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju. Čuvati bočicu dobro zatvorenu.

6.5 Priroda i sadržaj spremnika

Bočica: HDPE bočica sa širokim grlom, 100 ml sa poklopcem na navoj, sa umetnutim sigurnosnim prstenom i ugrađenim spremnikom. Veličina pakovanja: 30 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne napomene za upotrebu i rukovanje

Nema posebnih zahtjeva.

6.7 Režim izdavanja lijeka

RpSp - Lijek se izdaje na recept specijaliste određene grane medicine, izuzetno se izdaje na recept ljekara opšte prakse uz napomenu, na receptu, da se radi o preporuci specijaliste.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET/PROIZVOĐAČ

Nositelj odobrenja u Bosni i Hercegovini

Amicus Pharma d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1
71000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

Proizvođač (administrativno sjedište)

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač lijeka (mjesto proizvodnje)

Opella Healthcare International SAS
56 Route de Choisy
F-60205 Compiègne
Francuska

8. BROJ I DATUM IZDAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U BOSNI I HERCEGOVINI

Arava 20 mg filmom obložene tablete, 30 x 20 mg: 04-07.3-2-3990/22 od 13.09.2023.god.

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE TEKSTA

17.11.2023.g.

**Odobreno
ALMBIH
17.11.2023.**