ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Leflunomide medac 10 mg compresse rivestite con film
Leflunomide medac 15 mg compresse rivestite con film
Leflunomide medac 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Leflunomide medac 10 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di leflunomide.

Leflunomide medac 15 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di leflunomide.

Leflunomide medac 20 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di leflunomide.

Eccipienti con effetti noti

Leflunomide medac 10 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 76 mg di lattosio (come monoidrato) e 0,06 mg di lecitina di soya.

Leflunomide medac 15 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 114 mg di lattosio (come monoidrato) e 0,09 mg di lecitina di soya.

Leflunomide medac 20 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 152 mg di lattosio (come monoidrato) e 0,12 mg di lecitina di soya.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Leflunomide medac 10 mg compresse rivestite con film
Compressa rivestita con film rotonda, da bianca a quasi bianca, con un diametro di circa 6 mm.

Leflunomide medac 15 mg compresse rivestite con film
Compressa rivestita con film rotonda, da bianca a quasi bianca, con impresso su un lato il numero "15", avente diametro di circa 7 mm.

Leflunomide medac 20 mg compresse rivestite con film
Compressa rivestita con film rotonda, da bianca a quasi bianca, con un diametro di 8 mm e una marcatura divisoria su un lato della compressa. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La leflunomide è indicata nel trattamento di pazienti adulti affetti da:
- artrite reumatoide attiva, come farmaco antireumatico in grado di modificare il decorso della

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

malattia (DMARD - Disease-Modifying Antirheumatic Drug),
- artrite psoriasica attiva.

Un recente o concomitante trattamento con DMARD epatotossici o ematotossici (ad esempio metotrexato) può portare ad un aumentato rischio di reazioni avverse gravi; quindi, prima di iniziare una terapia con leflunomide si deve fare un'attenta valutazione in termini di rischio/beneficio.

Inoltre, il passaggio da leflunomide ad altri DMARD senza seguire la procedura di washout (vedere paragrafo 4.4) può anche aumentare il rischio di reazioni avverse gravi anche per un lungo periodo dopo tale passaggio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da specialisti esperti nel trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica.

Alanina aminotransferasi (ALT) (o glutammico piruvico transaminasi sierica SGPT) e un test ematologico completo, inclusa una formula leucocitaria differenziata e una conta piastrinica, devono essere controllati simultaneamente e con la stessa frequenza:
- prima dell'inizio della terapia con leflunomide,
- ogni 2 settimane durante i primi 6 mesi di terapia, e
- successivamente ogni 8 settimane (vedere paragrafo 4.4).

<u>Posologia</u>
- Artrite reumatoide: la terapia con leflunomide viene di solito iniziata con una dose di carico di 100 mg una volta al giorno, per 3 giorni. Evitare di somministrate la dose di carico può diminuire il rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 5.1).
  La dose di mantenimento raccomandata va da 10 a 20 mg di leflunomide una volta al giorno in funzione della gravità (attività) della malattia.

- Artrite psoriasica: la terapia con leflunomide viene iniziata con una dose di carico di 100 mg una volta al giorno per 3 giorni.
  La dose di mantenimento raccomandata è di 20 mg di leflunomide una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1).

Normalmente l'effetto terapeutico si manifesta dopo 4 - 6 settimane di trattamento e può ulteriormente incrementare entro 4 - 6 mesi.

Non è previsto alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti affetti da insufficienza renale lieve.

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

Popolazione pediatrica
Leflunomide medac non è raccomandato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni poichè l'efficacia e la sicurezza nell'artrite reumatoide giovanile (ARJ) non sono state stabilite (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

<u>Modo di somministrazione</u>
Le compresse di Leflunomide medac devono essere assunte intere con sufficiente quantità di liquido.
Il grado di assorbimento della leflunomide non è influenzato dall'assunzione di cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità (specialmente precedenti di sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme) al principio attivo, al metabolita attivo principale teriflunomide, alle arachidi o alla soya o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,

- Pazienti con compromissione della funzionalità epatica,

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Pazienti affetti da immunodeficienza grave (ad esempio AIDS),
- Pazienti con funzionalità midollare significativamente compromessa o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia gravi, ad eziologia diversa dall'artrite reumatoide o dall'artrite psoriasica,
- Pazienti con infezioni gravi (vedere paragrafo 4.4),
- Pazienti con insufficienza renale da moderata a grave, perché in tale gruppo di pazienti non sono disponibili sufficienti esperienze cliniche,
- Pazienti con ipoproteinemia grave, ad esempio nella sindrome nefrosica,
- Donne in gravidanza o donne in età feconda che non facciano uso di metodi contraccettivi affidabili durante il trattamento con leflunomide. Dopo sospensione del trattamento con leflunomide, la gravidanza è controindicata sino a che le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo risultino superiori a 0,02 mg/l (vedere paragrafo 4.6). Prima di iniziare il trattamento con leflunomide, si raccomanda di escludere una gravidanza,
- Donne che allattano (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La concomitante somministrazione di DMARD, epatotossici o ematotossici (ad esempio metotrexato) non è consigliabile.

Il metabolita attivo della leflunomide, A771726, ha una lunga emivita, solitamente tra 1 e 4 settimane. Si potrebbero avere effetti indesiderati gravi (ad esempio epatotossicità, ematotossicità o reazioni allergiche, vedere sotto), anche se il trattamento con leflunomide è stato interrotto. Quindi, quando dovessero manifestarsi tali reazioni tossiche o se per qualsiasi altra ragione dovesse essere necessario eliminare A771726 rapidamente dal corpo, deve essere seguita la procedura di washout. Tale procedura può essere ripetuta se clinicamente necessario.

Per le procedure di washout e per le altre azioni raccomandate in caso di una gravidanza programmata o inaspettata vedere paragrafo 4.6.

<u>Reazioni epatiche</u>
Rari casi di grave danno epatico, inclusi i casi letali, sono stati riportati in corso di trattamento con leflunomide. Molti di questi casi si sono verificati entro i primi 6 mesi di trattamento. Trattamenti concomitanti con altri farmaci epatotossici erano frequentemente presenti. Si ritiene essenziale che le raccomandazioni di controllo siano attentamente seguite.

I livelli di ALT (SGPT) devono essere controllati prima di iniziare il trattamento con leflunomide e con la stessa frequenza del test ematologico completo (ogni 2 settimane) durante i primi 6 mesi di terapia e successivamente ogni 8 settimane.

Per aumenti dei livelli di ALT (SGPT) da 2 a 3 volte il limite superiore al normale, la riduzione della dose di Leflunomide medac a 10 mg deve essere presa in considerazione e deve essere effettuato un monitoraggio settimanale. Se l'aumento dei livelli di ALT (SGPT) maggiore di 2 volte il limite superiore al normale persiste o se l'aumento è maggiore di 3 volte, la leflunomide deve essere sospesa e deve essere iniziata la procedura di washout. Si raccomanda che il monitoraggio degli enzimi epatici sia effettuato dopo l'interruzione del trattamento con leflunomide, fino a che i livelli degli enzimi epatici siano normalizzati.

Data la possibilità di accentuazione degli effetti epatotossici, si raccomanda di astenersi dall'assunzione di bevande alcoliche nel corso del trattamento con leflunomide.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Poiché il metabolita attivo della leflunomide, A771726, presenta un elevato legame con le proteine plasmatiche e viene eliminato attraverso il metabolismo epatico e la secrezione biliare, i livelli plasmatici di A771726 possono aumentare nei pazienti con ipoproteinemia. Leflunomide medac è controindicato in pazienti con ipoproteinemia o compromissione della funzionalità epatica gravi (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni ematologiche
Unitamente ai livelli di ALT, un test ematologico completo inclusa la formula leucocitaria e le piastrine, deve essere eseguito prima dell'inizio del trattamento, nonché ogni 2 settimane per i primi 6 mesi di terapia e successivamente ogni 8 settimane.

Nei pazienti con anemia preesistente, leucopenia, e/o trombocitopenia come pure nei pazienti con ridotta funzionalità del midollo osseo o che sono a rischio di soppressione dell'attività del midollo osseo il rischio di alterazioni ematologiche è aumentato. Se dovessero manifestarsi tali effetti, si deve prendere in considerazione un washout (vedere sotto) per ridurre i livelli plasmatici di A771726.

In caso di reazioni ematiche gravi, inclusa la pancitopenia, devono essere sospesi Leflunomide medac e qualunque altro trattamento mielosoppressivo concomitante e si deve iniziare una procedura di washout di Leflunomide medac.

Associazione con altri trattamenti
L'uso di leflunomide con gli antimalarici utilizzati nelle malattie reumatiche (per esempio clorochina e idrossiclorochina), l'oro somministrato per via intramuscolare o orale, la D-penicillamina, l'azatioprina ed altri immunosoppressori compresi gli inibitori del TNF-alfa non è stato ancora adeguatamente studiato in studi randomizzati (ad eccezione del metotrexato, vedere paragrafo 4.5). Non si conosce il rischio associato ad una terapia di associazione, in particolare per un trattamento a lungo termine. Poiché tale terapia può causare tossicità additiva o anche sinergica (ad esempio epato- o ematotossicità), l'associazione con un altro DMARD (ad esempio metotrexato) non è consigliabile.

La somministrazione concomitante di teriflunomide con leflunomide non è raccomandata, poiché leflunomide è il composto precursore di teriflunomide.

Passaggio ad altre terapie
Poiché la leflunomide rimane a lungo nel corpo, il passaggio ad un altro DMARD (ad esempio metotrexato) senza praticare la procedura di washout (vedi sotto) può aumentare la possibilità di rischi addittivi anche per un lungo periodo di tempo dopo la sostituzione (cioè interazioni cinetiche, tossicità d'organo).

Analogamente, un recente trattamento con farmaci epatotossici o ematotossici (ad esempio metotrexato) può portare ad un aumento degli effetti indesiderati; quindi, l'inizio di un trattamento con leflunomide deve essere attentamente valutato per quanto riguarda questi aspetti legati al rischio/beneficio e si raccomanda un monitoraggio molto stretto nella fase iniziale dopo il passaggio ad un altro trattamento.

Reazioni cutanee
In caso di stomatite ulcerativa, la somministrazione di leflunomide deve essere sospesa.

Sono stati riportati casi molto rari di sindrome di Stevens-Johnson o di necrolisi epidermica tossica e di reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) nei pazienti in terapia con leflunomide. Appena si dovessero osservare reazioni della cute e/o delle mucose che destino il sospetto di reazioni così gravi, devono essere sospesi Leflunomide medac ed altri trattamenti potenzialmente associati a tali reazioni e deve essere immediatamente iniziata una procedura di washout della leflunomide dall'organismo. Un washout completo è essenziale in tali casi. La riesposizione a leflunomide è controindicata in tali casi (vedere paragrafo 4.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dopo l'uso di leflunomide sono stati segnalati psoriasi pustolosa e peggioramento della psoriasi. L'interruzione del trattamento può essere presa in considerazione in relazione alla malattia e all'anamnesi del paziente.

Nei pazienti, durante la terapia con leflunomide, si possono verificare ulcere cutanee. Nel caso in cui si sospetti che l'ulcera cutanea sia associata a leflunomide o se le ulcere cutanee persistono nonostante una terapia appropriata, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con leflunomide e una procedura completa di washout. La decisione di riprendere la leflunomide a seguito di ulcere cutanee, si deve basare sul giudizio clinico di un'adeguata guarigione della ferita.

Infezioni
È noto che i medicinali immunosoppressivi – come leflunomide – possono predisporre i pazienti al pericolo di infezioni, incluse le infezioni opportunistiche. Possono manifestarsi infezioni più gravi in natura e per tale motivo possono richiedere un trattamento precoce e aggressivo. Nel caso in cui insorga una infezione grave e incontrollata, può rendersi necessaria l'interruzione del trattamento con leflunomide e l'attuazione di una procedura di eliminazione accelerata del prodotto come descritto sotto.

Sono stati riportati rari casi di Leucoencefalopatia Multiforme Progressiva (PML) in pazienti che assumono leflunomide in concomitanza ad altri immunosoppressori.

Prima di iniziare il trattamento tutti i pazienti devono essere valutati per la tubercolosi attiva o inattiva ("latente"), secondo le raccomandazioni locali. Ciò può includere l'anamnesi, un possibile precedente contatto con la tubercolosi e/o uno screening appropriato come radiografia polmonare, test della tubercolina e/o il saggio del rilascio di interferone-gamma, se opportuno. Bisogna ricordare ai prescrittori il rischio di risultati falsi negativi del test cutaneo della tubercolina, specialmente nei pazienti che sono gravemente malati o immunocompromessi. I pazienti con precedenti di tubercolosi devono essere attentamente monitorati per la possibile riattivazione dell'infezione.

Reazioni respiratorie
Malattia interstiziale polmonare nonché rari casi di ipertensione polmonare sono stati riferiti durante il trattamento con leflunomide (vedere paragrafo 4.8). Il rischio che queste reazioni si verifichino può aumentare in soggetti con un'anamnesi di malattia interstiziale polmonare. La malattia interstiziale polmonare è una patologia potenzialmente fatale che può manifestarsi in maniera acuta durante la terapia. I sintomi polmonari come tosse e dispnea possono essere una ragione per interompere la terapia e per ulteriori indagini.

Neuropatia periferica
In pazienti che ricevono Leflunomide medac sono stati segnalati casi di neuropatia periferica. La maggior parte dei pazienti è migliorata dopo l'interruzione di Leflunomide medac. Tuttavia c'è stata un'ampia variabilità nel decorso clinico, cioè in alcuni pazienti la neuropatia si è risolta e alcuni pazienti hanno avuto sintomi persistenti. Età superiore ai 60 anni, farmaci neurotossici concomitanti e diabete possono aumentare il rischio di neuropatia periferica. Se un paziente che riceve Leflunomide medac sviluppa neuropatia periferica, considerare l'interruzione della terapia di Leflunomide medac ed effettuare la procedura di eliminazione del farmaco (vedere paragrafo 4.4).

Colite
Colite, inclusa colite microscopica, è stata segnalata in pazienti trattati con leflunomide. Nei pazienti trattati con leflunomide che presentano diarrea cronica inspiegabile devono essere eseguite le procedure diagnostiche appropriate.

Pressione arteriosa
La pressione arteriosa deve essere controllata prima dell'inizio della terapia con leflunomide e quindi periodicamente.

Procreazione (raccomandazioni per gli uomini)
I pazienti di sesso maschile devono essere informati della possibile tossicità fetale maschio-mediata.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Durante il trattamento con leflunomide deve essere garantita anche una contraccezione affidabile.

Non ci sono dati specifici sul rischio di tossicità fetale maschio-mediata. Comunque, non sono state effettuate sperimentazioni animali finalizzate alla valutazione di questo specifico rischio. Per ridurre al minimo qualsiasi possibilità di rischio, il paziente che intende generare deve sospendere l'assunzione di leflunomide e, al contempo, assumere 8 g di colestiramina 3 volte al giorno per 11 giorni oppure 50 g di carbone attivo in polvere 4 volte al giorno per 11 giorni.

Successivamente, in entrambi i casi, la concentrazione plasmatica di A771726 viene misurata una prima volta. Quindi, la concentrazione plasmatica di A771726 deve essere di nuovo determinata dopo un intervallo di almeno 14 giorni. Se entrambe le concentrazioni plasmatiche sono inferiori a 0,02 mg/l e dopo un ulteriore periodo di attesa di almeno 3 mesi, il rischio di tossicità fetale è molto basso.

Procedura di washout
Si devono somministrare 8 g di colestiramina 3 volte al giorno. In alternativa, si devono somministrare 50 g di carbone attivo in polvere 4 volte al giorno. La durata di un washout completo è solitamente di 11 giorni. La durata può subire variazioni a seconda delle variabili cliniche o di laboratorio.

Interferenza nella determinazione dei livelli di calcio ionizzato
La misurazione dei livelli di calcio ionizzato può indicare dei valori falsamente ridotti durante il trattamento con leflunomide e/o teriflunomide (il metabolita attivo di leflunomide) a seconda del tipo di strumento di analisi impiegato (ad es. emogasanalizzatore). Di conseguenza deve essere messa in questione la plausibilità della riduzione dei livelli di calcio ionizzato osservata nei pazienti sottoposti al trattamento con leflunomide o teriflunomide. In caso di misurazioni dubbiose, si raccomanda di determinare la calcemia totale corretta in base all'albumina.

Eccipienti
Lattosio
Leflunomide medac contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Lecitina di soia
Leflunomide medac contiene lecitina di soia. Leflunomide medac non deve essere utilizzato se un paziente è ipersensibile alle arachidi o alla soia.

Sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

In caso di recente o contemporaneo uso di prodotti medicinali epatotossici o ematotossici o quando il trattamento con leflunomide è seguito dal trattamento con tali prodotti medicinali senza un periodo di washout (vedere anche la condotta da seguire per l'associazione con altri trattamenti, vedere paragrafo 4.4), può aumentare la frequenza di effetti indesiderati. Pertanto, si raccomanda un più stretto monitoraggio degli enzimi epatici e dei parametri ematologici nella fase iniziale dopo il passaggio ad un altro trattamento.

Metotrexato
In uno studio effettuato su un numero ridotto di pazienti (n = 30), nel corso del quale la somministrazione di leflunomide (10 - 20 mg/giorno) è stata associata a quella di metotrexato (10 - 25 mg/settimana), la concentrazione degli enzimi epatici è risultata aumentata di 2 - 3 volte in 5 pazienti su 30. In tutti i casi questi aumenti sono regrediti continuando l'assunzione di entrambi i

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

prodotti medicinali (2 casi) o sospendendo la somministrazione della leflunomide (3 casi). In altri 5 pazienti è stato osservato un aumento di più di 3 volte: tali aumenti regredivano continuando l'assunzione di entrambi i prodotti medicinali (2 casi) o sospendendo la somministrazione della leflunomide (3 casi).

Nei pazienti con artrite reumatoide non è stata osservata alcuna interazione farmacocinetica fra la leflunomide (10 - 20 mg/die) ed il metotrexato (10 - 25 mg/settimana).

Vaccinazioni
Non sono disponibli dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza delle vaccinazioni durante il trattamento con leflunomide. Tuttavia, non sono consigliate vaccinazioni con vaccini vivi attenuati. Bisogna tenere in considerazione la lunga emivita di leflunomide quando si vogliono somministrare vaccini vivi attenuati, in seguito all'interruzione di Leflunomide medac.

Warfarin e altri anticoagulanti cumarinici
Ci sono stati casi clinici di aumento del tempo di protrombina quando leflunomide e warfarin sono stati somministrati contemporaneamente. In uno studio di farmacologia clinica (vedere oltre) con A771726 è stata osservata un'interazione farmacodinamica con warfarin. Quindi, in caso di somministrazione concomitante con warfarin o altri anticoagulanti cumarinici si consiglia uno stretto follow-up e monitoraggio dell'International Normalised Ratio (INR).

FANS/Corticosteroidi
Se il paziente è già in trattamento con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e/o corticosteroidi, questi possono essere continuati anche dopo aver avviato un trattamento con leflunomide.

Effetto di altri prodotti medicinali su leflunomide

Colestiramina o carbone attivo
Si raccomanda che i pazienti che ricevono leflunomide non siano trattati con colestiramina o con carbone attivo in polvere, in quanto questo comporta una diminuzione rapida e significativa della concentrazione plasmatica di A771726 (il metabolita attivo della leflunomide; vedere anche paragrafo 5). Si ritiene che il meccanismo responsabile di questo comportamento sia da ricercarsi nell'interruzione del ricircolo enteroepatico e/o nella dialisi gastrointestinale di A771726.

Inibitori e induttori del CYP450
Studi di inibizione *in vitro* su microsomi epatici umani suggeriscono che i citocromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 e 3A4 sono coinvolti nel metabolismo della leflunomide. Uno studio *in vivo* sull'eventuale interazione con leflunomide e cimetidina (sostanza che inibisce debolmente e in modo non specifico il citocromo P450 [CYP]) ha dimostrato assenza di impatto significativo all'esposizione di A771726. Dopo somministrazione concomitante di una dose singola di leflunomide a soggetti che ricevevano dosi multiple di rifampicina (induttore non specifico del citocromo P450) sono stati osservati aumenti delle concentrazioni di picco di A771726 approssimativamente del 40 %, senza significative modificazioni dell'area sotto la curva (AUC). Non è chiaroil meccanismo che determina un tale effetto.

Effetto di leflunomide su altri prodotti medicinali

Contraccettivi orali
In uno studio condotto su volontarie sane, che prevedeva la somministrazione concomitante di leflunomide e di un contraccettivo trifasico per uso orale contenente 30 µg di etinilestradiolo, non è stata osservata riduzione di sorta della attività contraccettiva del suddetto farmaco; i parametri farmacocinetici di A771726 si sono attestati entro i valori previsti. E' stata osservata con A771726 un'interazione farmacocinetica con i contraccettivi orali (vedere sotto).

I seguenti studi di interazione farmacocinetica e farmacodinamica sono stati condotti con A771726 (principale metabolita attivo di leflunomide). Poiché non è possibile escludere interazioni farmaco-

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

farmaco similari per leflunomide, alle dosi consigliate, nei pazienti trattati con leflunomide bisogna considerare i seguenti risultati degli studi e raccomandazioni:

Effetto sulla repaglinide (substrato del CYP2C8)
E' stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC medie di repaglinide (rispettivamente 1,7 e 2,4 volte), in seguito a dosi ripetute di A771726, suggerendo che A771726 sia un inibitore del CYP2C8 *in vivo*. Quindi, si raccomanda il monitoraggio dei pazienti che usano in conomitanza prodotti medicinali metabolizzati dal CYP2C8, come repaglinide, paclitaxel, pioglitazone o rosaglitazone, poiché possono avere un'esposizione maggiore.

Effetto sulla caffeina (substrato del CYP1A2)
Dosi ripetute di A771726 hanno diminuito le C_{max} e AUC medie di caffeina (substrato del CYP1A2) del 18 % e 55 % rispettivamente, suggerendo che A771726 possa essere un debole induttore del CYP1A2 *in vivo*. Quindi i prodotti medicinali metabolizzati dal CYP1A2 (come duloxetina, alosetron, teofillina e tianizide) devono essere utilizzati con attenzione durante il trattamento, poiché questo può determinare una riduzione dell'efficacia di questi prodotti.

Effetto sui substrati di OAT3 (Organic Anion Transporter 3)
E' stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC medie di cefaclor (rispettivamente 1,43 e 1,54 volte), in seguito a dosi ripetute di A771726, suggerendo che A771726 sia un inibitore dell'OAT3 *in vivo*. Quindi, si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante con substrati di OAT3, come cefaclor, benzilpenicillina, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofene, furosemide, cimetidina, metotrexato, zidovudina.

Effetto sui substrati BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) e/o OATP1B1/B3 (Organic Anion Transporting Polypeptide B1 and B3)
E' stato ossevato un aumento nelle C_{max} e AUC medie di rosuvastatina (rispettivamente 2,65 e 2,51 volte), in seguito a dosi ripetute di A771726. Tuttavia non c'è stato nessun apparente impatto di questo aumento nell'esposizione plasmatica della rosuvastatina sull'attività dell'HMG-CoA reduttasi. Se utilizzate insieme, la dose di rosuvastatina non deve superare i 10 mg una volta al giorno. Per altri substrati dei BCRP (per esempio metotrexato, topotecan, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) e degli OATP, specialmente gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (per esempio simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrssato, nateglinide, repaglinide, rifampicina) la somministrazione concomitante deve essere effettuata con cautela. I pazienti devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi di un'eccessiva esposizione ai prodotti medicinali e si deve prendere in considerazione una riduzione della dose di questi prodotti medicinali.

Effetto sui contraccettivi orali (etinilestradiolo 0,03 mg e levonorgestrel 0,15 mg)
E' stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC_{0-24} medie di etinilestradiolo (rispettivamente 1,58 e 1,54 volte) e nelle C_{max} e AUC_{0-24} di levonorgestrel (rispettivamente 1,33 e 1,41 volte) in seguito a dosi ripetute di A771726. Sebbene per questa interazione non sia previsto un impatto negativo sull'efficacia dei contraccetivi orali, si deve valutare il tipo di trattamento contraccettivo orale.

Effetto sul warfarin (substrato del CYP2C9)
Dosi ripetute di A771726 non hanno nessun effetto sulla farmacocinetica di S-warfarin, indicando che A771726 non è né un inibitore né un induttore del CYP2C9. Tuttavia è stata osservata una diminuzione del 25 % del picco dell'INR (International Normalised Ratio) quando A771726 è stato somministrato in concomitanza a warfarin, rispetto a warfarin da solo. Quindi nel caso in cui warfarin sia somministrato in concomitanza si raccomanda un attento follow-up e monitoraggio dell'INR.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Il metabolita attivo di leflunomide, A771726, si ritiene possa causare gravi anomalie congenite se somministrato durante la gravidanza. Leflunomide medac è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante e fino a 2 anni dopo il trattamento (vedere sotto “Periodo di attesa”) o fino a 11 giorni dopo il trattamento (vedere sotto “periodo di washout” abbreviato).

La paziente deve essere informata che, in presenza di qualsiasi ritardo del flusso mestruale o di qualsiasi altra ragione che faccia sospettare una gravidanza in atto, deve immediatamente informarne il medico che provvederà a prescriverle un test di gravidanza. Se questo risulta positivo, il medico e la paziente dovranno discutere i rischi eventualmente connessi con questa situazione. È possibile che la rapida riduzione della concentrazione di metabolita attivo nel sangue (attuando la procedura di eliminazione del farmaco descritta più oltre), realizzata al primo ritardo del flusso mestruale, possa diminuire i rischi per il feto derivanti dalla leflunomide.

In un piccolo studio prospettico in donne (n = 64) divenute inavvertitamente gravide durante il trattamento con leflunomide, assunto per non più di tre settimane dopo il concepimento e che attuarono la procedura di eliminazione del farmaco, non sono state osservate differenze significative (p = 0,13) nel tasso globale di difetti strutturali maggiori (5,4 %) rispetto a entrambi i gruppi di confronto (4,2 % nel gruppo con la malattia [n = 108] e 4,2 % nelle volontarie sane [n = 78]).

In caso di donne trattate con leflunomide e che desiderano intraprendere una gravidanza, si raccomanda una delle seguenti procedure al fine di assicurare che il feto non sia esposto a concentrazioni tossiche di A771726 (concentrazione di riferimento inferiore a 0,02 mg/l).

Periodo di attesa
I livelli plasmatici di A771726 possono rimanere superiori a 0,02 mg/l per un periodo prolungato. La concentrazione può diminuire al di sotto di 0,02 mg/l dopo circa 2 anni dall’interruzione del trattamento con leflunomide.

Dopo un periodo di attesa di 2 anni, la concentrazione plasmatica di A771726 viene misurata una prima volta. Quindi, la concentrazione plasmatica di A771726 deve essere determinata ancora dopo un intervallo di almeno 14 giorni. Nessun rischio teratogeno è prevedibile se entrambe le concentrazioni plasmatiche sono inferiori a 0,02 mg/l.

Per ulteriori informazioni sui prelievi da analizzare, per favore contattare il titolare dell’Autorizzazione all‘Immissione in Commercio o il suo rappresentante locale (vedere paragrafo 7).

Procedura di washout
Dopo l’interruzione del trattamento con leflunomide:

- Devono essere somministrati 8 g di colestiramina 3 volte al giorno per un periodo di 11 giorni.
- In alternativa, devono essere somministrati 50 g di carbone attivo in polvere 4 volte al giorno per un periodo di 11 giorni.

Tuttavia, a seguito di entrambe le procedure di washout, è richiesta una verifica mediante 2 test separati da un intervallo di almeno 14 giorni ed un periodo di attesa di un mese e mezzo tra la prima volta che si ottiene una concentrazione plasmatica inferiore a 0,02 mg/l e la fecondazione.

Le donne in età fertile devono essere informate che è richiesto un periodo di attesa di 2 anni dopo l’interruzione del trattamento, prima di decidere una gravidanza. Se non si considera possibile un periodo di attesa di circa 2 anni con attuazione di forme affidabili di contraccezione, si potrà raccomandare l’adozione della procedura di washout.

Sia la colestiramina che il carbone attivo in polvere possono influenzare l’assorbimento degli estrogeni e dei progestinici in modo tale che una contraccezione affidabile con contraccettivi orali potrebbe non essere garantita durante la procedura di washout con colestiramina o carbone attivo in polvere. Si raccomanda l’uso di metodi alternativi di contraccezione.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Allattamento
Studi condotti nell'animale indicano che la leflunomide o i suoi metaboliti passano nel latte materno. Le donne che allattano non devono pertanto assumere leflunomide.

Fertilità
I risultati di studi sulla fertilità animale non hanno mostrato nessun effetto sulla fertilità maschile e femminile, ma sono stati osservati effetti avversi a carico degli organi riproduttivi maschili in studi di tossicità a dosi ripetute (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In caso di effetti indesiderati come capogiri, la capacità del paziente a concentrarsi ed a reagire prontamente può risultare alterata. In questi casi i pazienti devono astenersi dal guidare automobili e dall'usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati con leflunomide sono: modesto aumento della pressione arteriosa, leucopenia, parestesia, cefalea, capogiri, diarrea, nausea, vomito, alterazioni della mucosa orale (ad esempio stomatite aftosa, ulcerazioni della bocca), dolore addominale, incremento della perdita dei capelli, eczema, rash (incluso rash maculopapulare), prurito, pelle secca, tenosinovite, incremento dei valori di CPK, anoressia, perdita di peso (generalmente non significativa), astenia, reazioni allergiche lievi ed aumento degli enzimi epatici (transaminasi (specialmente le ALT), meno spesso gamma-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina).

Classificazione dei valori di frequenza attesi
Molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non puo essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni
Raro: infezioni gravi, inclusa la sepsi che può essere fatale.

Come altri agenti potenziali immunosoppressori, leflunomide può aumentare la predisposizione alle infezioni, comprese le infezioni opportunistiche (vedere anche paragrafo 4.4). Pertanto, l'incidenza globale delle infezioni può aumentare (in particolare di riniti, bronchiti e polmoniti).

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)
L'uso di alcuni agenti immunosoppressori aumenta il rischio di sviluppo di tumori maligni, specialmente di tipo linfoproliferativo.

Patologie del sistema emolinfopoietico
Comune: leucopenia (leucociti > 2 G/l)
Non comune: anemia, lieve trombocitopenia (piastrine < 100 G/l)
Raro: pancitopenia (probabilmente per un meccanismo antiproliferativo), leucopenia (leucociti < 2 G/l), eosinofilia
Molto raro: agranulocitosi

Un recente, concomitante o consecutivo uso di farmaci potenzialmente mielotossici può essere associato ad un rischio più elevato di effetti ematologici.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Disturbi del sistema immunitario
Comune: reazioni allergiche lievi
Molto raro: reazioni anafilattiche/anafilattoidi gravi, vasculite, compresa vasculite cutanea necrotizzante

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Comune: incremento dei valori di CPK
Non comune: ipopotassiemia, iperlipidemia, ipofosfatemia
Raro: incremento dei valori di LDH
Non nota: ipouricemia

Disturbi psichiatrici
Non comune: ansia

Patologie del sistema nervoso
Comune: parestesia, cefalea, capogiri, neuropatia periferica

Patologie cardiache
Comune: modesto aumento della pressione arteriosa
Raro: aumento grave della pressione arteriosa

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Raro: malattia polmonare interstiziale (inclusa la polmonite interstiziale) che può essere fatale
Non nota: ipertensione polmonare

Patologie gastrointestinali
Comune: colite, inclusa colite microscopica, come colite linfocitica, colite collagenosica, diarrea, nausea, vomito, alterazioni della mucosa orale (ad esempio stomatite aftosa, ulcerazioni della bocca), dolore addominale
Non comune: disturbi del gusto
Molto raro: pancreatite

Patologie epatobiliari
Comune: aumento degli indici di funzionalità epatica (transaminasi [specialmente ALT], meno spesso gamma-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina)
Raro: epatite, ittero/colestasi
Molto raro: gravi danni epatici come insufficienza epatica e necrosi epatica acuta che possono essere fatali

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comune: incremento della perdita dei capelli, eczema, rash (incluso rash maculopapulare), prurito, pelle secca
Non comune: orticaria
Molto raro: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme
Non nota: lupus eritematoso cutaneo, psoriasi pustolosa o peggioramento della psoriasi, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), ulcera cutanea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Comune: tenosinovite
Non comune: rottura del tendine

Patologie renali e urinarie
Non nota: insufficienza renale

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Non nota: riduzione marginale (reversibile) della concentrazione spermatica, della conta totale degli spermatozoi e della motilità progressiva rapida

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune: anoressia, perdita di peso (generalmente non significativa), astenia

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
Sono stati riportati casi di overdose cronica in pazienti che prendevano Leflunomide medac a dosi giornaliere fino a cinque volte la dose giornaliera raccomandata e sono stati riportati casi di overdose acuta negli adulti e nei bambini. Non sono stati riportati eventi avversi nella maggior parte dei casi di overdose segnalati. Gli eventi avversi compatibili con il profilo di sicurezza di leflunomide sono stati: dolore addominale, nausea, diarrea, enzimi epatici elevati, anemia, leucopenia, prurito e rash.

Trattamento
Nel caso di un sovradosaggio o tossicità, si raccomanda l'uso di colestiramina o carbone attivo per accelerare l'eliminazione del farmaco. La somministrazione orale di colestiramina a tre volontari sani alla dose di 8 g tre volte al giorno per 24 ore, ha diminuito i livelli plasmatici di A771726 di circa il 40 % in 24 ore e dal 49 % al 65 % in 48 ore.

È stato dimostrato che il carbone attivo (polvere in sospensione), somministrato per via orale o tramite sonda nasogastrica (50 g ogni 6 ore, per 24 ore), è in grado di ridurre le concentrazioni plasmatiche di A771726, il metabolita attivo della leflunomide, del 37 % in 24 ore e del 48 % in 48 ore. Se clinicamente necessario, queste procedure di washout possono essere ripetute.

Studi sia con le emodialisi che con la CAPD (dialisi peritoneale ambulatoriale cronica) indicano che A771726, il metabolita primario di leflunomide, non è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva, codice ATC: L04AA13.

Farmacologia umana
Leflunomide è un agente antireumatico in grado di modificare il decorso della malattia dotato di proprietà antiproliferative.

Farmacologia animale
In modelli sperimentali di artrite reumatoide e di altre malattie autoimmuni e nei trapianti la leflunomide è attiva soprattutto se somministrata durante la fase di sensibilizzazione. La sostanza ha caratteristiche di immunomodulazione / immunosoppressione, ha azione antiproliferativa e presenta proprietà antiinfiammatorie.
La leflunomide mostra i suoi migliori effetti di protezione su modelli di animali con malattie autoimmuni quando somministrata allo stadio iniziale di progressione della malattia.
In vivo, la leflunomide viene metabolizzata rapidamente e quasi completamente in A771726, che è attivo *in vitro* e si presume essere responsabile dell'effetto terapeutico.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Meccanismo di azione
A771726, il metabolita attivo della leflunomide inibisce l'enzima diidroorotato deidrogenasi umano (DHODH) e mostra un'attività antiproliferativa.

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite reumatoide
L'efficacia di leflunomide nel trattamento dell'artrite reumatoide è stata dimostrata in 4 sperimentazioni controllate (una di fase II e tre di fase III). Nella sperimentazione di fase II, studio YU203, 402 soggetti affetti da artrite reumatoide sono stati randomizzati al trattamento con placebo (n = 102), leflunomide 5 mg/die (n = 95), 10 mg/die (n = 101) o 25 mg/die (n = 104). La durata del trattamento è stata di 6 mesi.
Tutti i pazienti che hanno ricevuto leflunomide nelle sperimentazioni di fase III hanno assunto una dose iniziale di 100 mg per 3 giorni.
Lo studio MN301 ha randomizzato 358 soggetti affetti da artrite reumatoide attiva al trattamento con leflunomide 20 mg /die (n = 133), sulfasalazina 2 g/die (n = 133) o placebo (n = 92). La durata del trattamento è stata di 6 mesi.
Lo studio MN303 ha costituito una continuazione facoltativa in cieco per 6 mesi dello studio MN301 senza il gruppo placebo al fine di avere risultati comparativi a 12 mesi tra leflunomide e sulfasalazina.
Nello studio MN302, 999 soggetti affetti da artrite reumatoide attiva sono stati randomizzati al trattamento con leflunomide 20 mg/die (n = 501) o metotrexato 7,5 mg/settimana, aumentato fino a 15 mg/settimana (n = 498). L'aggiunta di folato era facoltativa e veniva utilizzata soltanto nel 10 % dei pazienti. La durata del trattamento è stata di 12 mesi.
Nello studio US301, 482 soggetti affetti da artrite reumatoide attiva sono stati randomizzati al trattamento con leflunomide 20 mg/die (n = 182), metotrexato 7,5 mg/settimana, aumentato fino a 15 mg/settimana (n = 182), o placebo (n = 118). Tutti i pazienti hanno assunto folato 1 mg due volte al giorno. La durata del trattamento è stata di 12 mesi.

La leflunomide ad una dose giornaliera di almeno 10 mg (da 10 a 25 mg nello studio YU203, 20 mg negli studi MN301 e US301) è risultata superiore in modo statisticamente significativo rispetto al placebo nel diminuire i segni ed i sintomi dell'artrite reumatoide in tutte e tre le sperimentazioni controllate vs placebo. Le percentuali di risposta secondo l'ACR (American College of Rheumatology) nello studio YU203 sono state 27,7 % per il placebo, 31,9 % per 5 mg/die, 50,5 % per 10 mg/die e 54,5 % per 25 mg/die di leflunomide. Nelle sperimentazioni di fase III, le percentuali di risposta secondo l'ACR per leflunomide 20 mg/die vs placebo sono state di 54,6 % vs 28,6 % (studio MN301) e 49,4 % vs 26,3 % (studio US301). Dopo 12 mesi di trattamento attivo, le percentuali di risposta secondo l'ACR nei pazienti trattati con leflunomide sono state di 52,3 % (studi MN301/303), 50,5 % (studio MN302) e 49,4 % (studio US301), in confronto al 53,8 % (studi MN301/303) nei pazienti trattati con sulfasalazina, e al 64,8 % (studio MN302) e 43,9 % (studio US301) nei pazienti trattati con metotrexato. Nello studio MN302 la leflunomide è stata significativamente meno efficace del metotrexato. Tuttavia, nello studio US301 non è stata osservata alcuna differenza significativa tra la leflunomide ed il metotrexato nei parametri di efficacia primari. Nessuna differenza è stata osservata tra leflunomide e sulfasalazina (studio MN301). L'effetto del trattamento con leflunomide è risultato evidente dopo 1 mese, si è stabilizzato fra 3 e 6 mesi e si è protratto nel corso del trattamento.

Uno studio di non inferiorità, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, ha confrontato l'efficacia relativa di due diverse dosi giornaliere di mantenimento di leflunomide, 10 mg e 20 mg. Dagli esiti è possibile giungere alla conclusione che i risultati di efficacia della dose di mantenimento di 20 mg sono stati più favorevoli mentre, d'altro canto, i risultati di sicurezza sono più favorevoli alla dose di mantenimento di 10 mg.

Popolazione pediatrica
Leflunomide è stata studiata in uno studio multicentrico, controllato vs farmaco attivo, randomizzato in doppio-cieco, condotto su 94 pazienti (47 per braccio) affetti da artrite reumatoide giovanile a decorso poliarticolare. I pazienti avevano un'età compresa tra 3 e-17 anni con artrite reumatoide giovanile attiva a decorso poliarticolare, indipendentemente dal tipo di inizio e non erano stati trattati

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

in precedenza con metotrexato o leflunomide. In questo studio, la dose di carico e di mantenimento di leflunomide è stata calcolate in base a tre categorie di peso: < 20 kg, 20 - 40 kg e > 40 kg. Dopo 16 settimane di trattamento, la differenza nel tasso di risposte secondo la Definizione del miglioramento per l'artite reumatoide giovanile (DOI ≥ 30 %) è risultata statisticamente significativa (p = 0,02) per il gruppo trattato con metotrexato. Nei pazienti che hanno risposto, tale risposta si è mantenuta per 48 settimane (vedere paragrafo 4.2).
Il profilo di effetti indesiderati è apparso simile con leflunomide e con metotrexato; tuttavia la dose utilizzata nei pazienti a più basso peso ha comportato un'esposizione relativamente bassa (vedere paragrafo 5.2). Tali dati non premettono di raccomandare una dose efficace e sicura.

Artrite psoriasica
L'efficacia di leflunomide è stata dimostrata in uno studio (3L01) controllato, randomizzato, in doppio cieco, in 188 pazienti affetti da artrite psoriasica, trattati con 20 mg al giorno. La durata del trattamento è stata di 6 mesi.

Leflunomide 20 mg al giorno è risultata significativamente superiore al placebo nel ridurre i sintomi dell'artrite nei pazienti con artrite psoriasica: il PsARC (criteri di risposta al trattamento dell'artrite psoriasica) ha messo in evidenza il 59 % dei responder nel gruppo trattato con leflunomide nei confronti del 29,7 % del gruppo trattato con placebo a 6 mesi (p < 0,0001). Gli effetti della leflunomide nel migliorare la funzionalità e nella riduzione delle lesioni cutanee sono risultati modesti.

Studi di post-marketing
Uno studio randomizzato ha valutato il tasso di risposta di efficacia clinica in pazienti naïve per DMARD (n = 121) con AR iniziale, che hanno ricevuto in doppio cieco in due gruppi paralleli o 20 mg o 100 mg di leflunomide durante i primi tre giorni di trattamento. La fase iniziale è stata seguita da un periodo di mantenimento in aperto di tre mesi durante il quale entrambi i gruppi hanno ricevuto 20 mg di leflunomide al giorno. Non è stato osservato alcun aumento del beneficio complessivo nel gruppo di pazienti che ha ricevuto la terapia con la dose di carico. I dati di sicurezza ottenuti da entrambi i gruppi in trattamento sono stati coerenti con il profilo noto di sicurezza della leflunomide, tuttavia, l'incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali e di aumento degli enzimi epatici ha avuto la tendenza ad essere più alta nei pazienti che hanno ricevuto una dose di carico di 100 mg di leflunomide.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La leflunomide viene convertita rapidamente nel suo metabolita attivo, A771726, mediante metabolismo di primo passaggio (apertura dell'anello) che si realizza a livello della parete intestinale e del fegato. In uno studio condotto su tre volontari sani con leflunomide marcata con ^{14}C non è stata rilevata presenza di leflunomide immodificata nel plasma, nelle urine e nelle feci. In altri studi, il riscontro di leflunomide non modificata nel plasma è stato raro e, comunque, con livelli nell'ordine di grandezza di ng/ml.
Il solo metabolita radiomarcato presente nel plasma è stato A771726. Questo metabolita è responsabile essenzialmente di tutta l'attività di Leflunomide medac *in vivo*.

<u>Assorbimento</u>
I dati di escrezione ottenuti dallo studio con ^{14}C indicano un assorbimento non inferiore allo 82 - 95 % della dose somministrata. Il tempo occorrente perché la concentrazione di A771726 nel plasma raggiunga valori di picco varia molto; i livelli di picco plasmatico possono essere riscontrati fra 1 e 24 ore dopo singola somministrazione. La leflunomide può essere somministrata in concomitanza con l'assunzione di cibo dato che l'entità dell'assorbimento è simile tanto dopo assunzione di cibo che a digiuno. Data l'emivita molto protratta di A771726 (circa 2 settimane) nel corso di studi clinici è stata impiegata una dose di carico di 100 mg per 3 giorni, in modo da facilitare un rapido raggiungimento dello *steady-state* delle concentrazioni di A771726. In assenza di una dose di carico, si stima che siano necessari quasi 2 mesi di somministrazione per raggiungere lo steady state delle concentrazioni plasmatiche. I risultati ottenuti in studi con somministrazione di dosi ripetute a pazienti affetti da artrite reumatoide hanno dimostrato che i parametri farmacocinetici di A771726 presentano un andamento lineare entro l'intervallo di dosi impiegate (5 - 25 mg). In questi studi, l'effetto clinico era

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

strettamente correlato con le concentrazioni plasmatiche di A771726 e con la dose giornaliera di leflunomide. Con dosi di 20 mg/die, la concentrazione media plasmatica di A771726 allo *steady-state* è di circa 35 µg/ml. Allo *steady-state* le concentrazioni plasmatiche risultano pari a circa 33 - 35 volte quelle relative alla somministrazione di una singola dose.

Distribuzione
Nel plasma umano, A771726 è legato estesamente alle proteine (albumina). La frazione non legata di A771726 è circa lo 0,62 %. Il legame di A771726 risulta lineare alle concentrazioni comprese nell'intervallo terapeutico. Il legame è lievemente inferiore e maggiormente variabile nel plasma dei pazienti con artrite reumatoide o con insufficienza renale cronica. L'esteso legame di A771726 alle proteine potrebbe causare lo spostamento di altri farmaci ad elevato legame proteico. Comunque, studi sull'interazione di legame con le proteine plasmatiche condotti *in vitro* impiegando concentrazioni di warfarina clinicamente significative non hanno dimostrato interazioni. Studi analoghi hanno dimostrato che ibuprofene e diclofenac non spiazzano A771726, mentre la frazione libera di A771726 va incontro ad un aumento di 2 - 3 volte in presenza di tolbutamide. A771726 è in grado di spostare l'ibuprofene, il diclofenac e la tolbutamide, ma la frazione libera di questi farmaci è aumentata soltanto del 10 - 50 %. Non vi sono indicazioni che questi effetti siano clinicamente rilevanti. Coerentemente con il suo accentuato legame proteico, A771726 presenta un basso volume di distribuzione apparente (circa 11 litri). Non vi è captazione preferenziale da parte degli eritrociti.

Biotrasformazione
La metabolizzazione di leflunomide dà luogo alla formazione di un metabolita primario (A771726) e di numerosi metaboliti minori, incluso TFMA (4-trifluorometilalanina). La biotrasformazione metabolica della leflunomide in A771726 e la successiva metabolizzazione di A771726 non sono controllate da un singolo enzima ed è stato dimostrato che esse si verificano nelle frazioni cellulari microsomiali e citosoliche. Studi sulle interazioni, condotti con cimetidina (inibitore non specifico del citocromo P450) e rifampicina (induttore non specifico del citocromo P450), hanno evidenziato che, in vivo, gli enzimi CYP non sono coinvolti se non in misura ridotta nel metabolismo della leflunomide.

Eliminazione
L'eliminazione di A771726 ha luogo lentamente ed è caratterizzata da una clearance apparente di circa 31 ml/h. Nei pazienti, l'emivita di eliminazione è approssimativamente di 2 settimane. Dopo somministrazione di una dose di leflunomide radiomarcata, la radioattività risulta escreta in pari misura attraverso le feci (probabilmente attraverso eliminazione biliare) e le urine. A771726 è stato riscontrato nelle feci e nelle urine anche a distanza di 36 giorni da una singola somministrazione. I principali metaboliti urinari sono costituiti da prodotti glucuronidi derivati dalla leflunomide (presenti maggiormente nei campioni prelevati nelle prime 24 ore) e da un derivato dell'acido ossanilico di A771726. Il principale componente reperito nelle feci è lo A771726.

Nell'uomo si è osservato che la somministrazione per os di una sospensione di polvere di carbone attivo o di colestiramina induce un rapido e significativo aumento della velocità di eliminazione di A771726 e del declino della concentrazione plasmatica (vedere paragrafo 4.9). Si pensa che questo sia dovuto ad un meccanismo di dialisi gastrointestinale e/o all'interruzione del ricircolo enteroepatico.

Insufficienza renale
La leflunomide è stata somministrata come dose singola orale (100 mg) a 3 pazienti emodializzati ed a 3 pazienti in dialisi peritoneale continua ambulatoriale (CAPD). La farmacocinetica di A771726 nei soggetti in CAPD è apparsa simile a quella dei volontari sani: Una più rapida eliminazione di A771726 è stata osservata nei soggetti in emodialisi, tale eliminazione non era causata dall'estrazione del prodotto medicinale nei liquidi di dialisi.

Insufficienza epatica
Non sono disponibili dati sul trattamento di pazienti affetti da insufficienza epatica. Il metabolita attivo, l'A771726, si lega fortemente alle proteine plasmatiche e viene eliminato mediante escrezione biliare previo metabolismo epatico; questi processi possono essere compromessi da una disfunzione epatica.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione pediatrica
La farmacocinetica di A771726 in seguito a somministrazione orale di leflunomide è stata valutata in 73 pazienti pediatrici con artrite reumatoide giovanile a decorso poliarticolare di età compresa tra 3 e 17 anni. I risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione di questi studi clinici hanno dimostrato che i pazienti pediatrici con peso corporeo ≤ 40 kg hanno un'esposizione sistemica a A771726 ridotta (valutata tramite C_{ss}) rispetto ai pazienti adulti con artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.2).

Anziani
I dati farmacocinetici relativi ai pazienti anziani (> 65 anni) sono limitati ma mostrano una buona corrispondenza con quelli ottenuti in giovani adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità acuta sono stati condotti mediante somministrazione orale ed intraperitoneale di leflunomide nel topo e nel ratto. La somministrazione orale ripetuta di leflunomide a topi (fino a 3 mesi), ratti e cani (fino a 6 mesi) e scimmie (fino ad 1 mese) ha evidenziato che i principali organi bersaglio della tossicità sono il midollo spinale, il sangue, il tratto gastrointestinale, la cute, la milza, il timo ed i linfonodi.
Gli effetti principali (rappresentati da anemia, leucopenia, riduzione del numero delle piastrine e panmielopatia) riflettono il meccanismo d'azione di base del farmaco (inibizione della sintesi del DNA). Nel ratto e nel cane sono stati individuati corpuscoli di Heinz e/o corpuscoli di Howell-Jolly. Altri effetti, a carico di cuore, fegato, cornea e tratto respiratorio, possono essere interpretati come infezioni indotte da immunosoppressione. La tossicità negli animali è stata evidenziata con dosi equivalenti alle dosi terapeutiche umane.

La leflunomide non è mutagena. Tuttavia, il metabolita secondario TFMA (4-trifluorometilalanina) ha indotto *in vitro* clastogenicità e mutazioni puntiformi. Attualmente, non sono disponibili sufficienti informazioni sulla sua capacità di espletare analogo effetto *in vivo*.

In uno studio di cancerogenicità nel ratto, la leflunomide si è dimostrata priva di potenziale cancerogeno. In un analogo studio nel topo è stata riscontrata una maggiore frequenza di linfomi maligni nei maschi del gruppo a più elevato dosaggio: tale effetto è stato attribuito all'attività immunosoppressiva della leflunomide. Nel topo femmina è stata osservata un aumento dose-dipendente dell'incidenza di adenomi bronchiolo-alveolari e di carcinomi del polmone. La rilevanza dei risultati degli studi sui ratti nella pratica clinica di leflunomide è dubbia.

Leflunomide non ha presentato proprietà antigeniche nei modelli animali.
Alle dosi proprie dell'ambito terapeutico umano, la leflunomide ha evidenziato proprietà embriotossiche e teratogene se somministrata a ratti e conigli. Inoltre, in studi di tossicità, la somministrazione ripetuta di leflunomide ha indotto effetti avversi a carico degli organi riproduttivi maschili. La fertilità non risultava ridotta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse
Lattosio monoidrato
Idrossipropilcellulosa basso sostituita
Acido tartarico
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Rivestimento
Lecitina (semi di soya)
Alcool poli(vinilico)
Talco
Titanio biossido (E 171)
Gomma xantana

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flacone ben chiuso, per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Leflunomide medac 10 mg compresse rivestite con film
Flacone in HDPE a collo largo da 40 ml, dotato di tappo a vite con contenitore per sostanze igroscopiche (gel di silice bianco) integrato, contenente 30, 60 o 100 compresse rivestite con film per contenitore.

Leflunomide medac 15 mg compresse rivestite con film
Flacone in HDPE a collo largo da 40 ml, dotato di tappo a vite con contenitore per sostanze igroscopiche (gel di silice bianco) integrato, contenente 30, 60, 90 o 100 compresse rivestite con film per contenitore.

Leflunomide medac 20 mg compresse rivestite con film
Flacone in HDPE a collo largo da 40 ml, dotato di tappo a vite con contenitore per sostanze igroscopiche (gel di silice bianco) integrato, contenente 15, 30, 60 o 100 compresse rivestite con film per contenitore.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Leflunomide medac 10 mg compresse rivestite con film
EU/1/10/637/001 (30 compresse rivestite con film)
EU/1/10/637/002 (60 compresse rivestite con film)
EU/1/10/637/004 (100 compresse rivestite con film)

Leflunomide medac 15 mg compresse rivestite con film
EU/1/10/637/010 (30 compresse rivestite con film)
EU/1/10/637/011 (60 compresse rivestite con film)
EU/1/10/637/012 (90 compresse rivestite con film)
EU/1/10/637/013 (100 compresse rivestite con film)

Leflunomide medac 20 mg compresse rivestite con film
EU/1/10/637/005 (15 compresse rivestite con film)
EU/1/10/637/006 (30 compresse rivestite con film)
EU/1/10/637/007 (60 compresse rivestite con film)
EU/1/10/637/009 (100 compresse rivestite con film)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 luglio 2010
Data del rinnovo più recente: 23 marzo 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del (dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Germania

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'Immissione in commercio assicurerà che tutti i medici che potrebbero prescrivere o usare Leflunomide medac siano forniti di materiale educazionale per il medico consistente in:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Il Foglio informativo per il medico

Il Foglio informativo per il medico deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Esiste un rischio di gravi danni epatici e quindi è importante la misurazione regolare dei livelli di ALT (SGPT) per monitorare la funzionalità epatica. Le informazioni fornite nel Foglio informativo per il medico devono dare informazioni sulla riduzione, interruzione della dose e sulle procedure di wash out.
- Il rischio identificato di epatotossicità o ematotossicità sinergica associata a terapia di associazione con altri Disease-Modifying Antirheumatic Drug (per es. metotrexato).
- Esiste un rischio di teratogenicità e quindi si deve evitare la gravidanza fino a che i livelli plasmatici di leflunomide siano ad un appropriato livello. Medici e pazienti devono essere messi a conoscenza che è disponibile un servizio di consulenza specifica per fornire informazioni sui test di laboratorio dei livelli plasmatici di leflunomide.
- Il rischio di infezioni, incluse le infezioni opportunistiche, e la controindicazione relativa all'utilizzo nei pazienti immunocompromessi.
- La necessità di consigliare i pazienti sui gravi rischi associati alla terapia con leflunomide e sulle appropriate precauzioni mentre utilizzano il medicinale.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/06/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).