

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Leflunomide Sandoz 10 mg compresse rivestite con film

Leflunomide Sandoz 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di leflunomide.

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di leflunomide.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 76 mg di lattosio e 0,06 mg di lecitina di soia.

Ogni compressa rivestita con film contiene 152 mg di lattosio e 0,12 mg di lecitina di soia.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film

Comprese rivestite con film rotonde, biconvesse, di colore da bianco a quasi bianco, con un diametro di circa 6 mm.

Comprese rivestite con film rotonde, biconvesse, di colore da bianco a quasi bianco, con un diametro di 8 mm e con una linea di frattura su un lato. Le compresse possono essere divise in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Leflunomide Sandoz è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da:

- artrite reumatoide attiva, come farmaco antireumatico in grado di modificare il decorso della 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 a un altro DMARD effettuato senza seguire la procedura di *washout* (vedere il paragrafo 4.4) può egualmente aumentare il rischio di gravi reazioni avverse, anche per un lungo periodo di tempo successivo al passaggio stesso.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

L'alanina aminotransferasi (ALT) o transaminasi sierica glutammico piruvica (SGPT) e la conta delle cellule ematiche, tra cui una conta differenziale dei globuli bianchi e una conta piastrinica, devono essere effettuate simultaneamente e con la stessa frequenza:

- prima dell'inizio di leflunomide
- ogni due settimane durante i primi 6 mesi di trattamento e

- successivamente ogni 8 settimane (vedere il paragrafo 4.4).

Posologia

Nell'artrite reumatoide la terapia con leflunomide viene in genere iniziata con una dose di carico di 100 mg una volta al giorno per 3 giorni.

- L'omissione della dose di carico può diminuire il rischio di eventi avversi (vedere il paragrafo 5.1). La dose di mantenimento raccomandata è leflunomide da 10 a 20 mg una volta al giorno, in funzione della gravità (attività) della malattia.
- Nell'artrite psoriasica: la terapia con leflunomide va iniziata con una dose di carico di 100 mg una volta al giorno per 3 giorni. La dose di mantenimento raccomandata è leflunomide 20 mg una volta al giorno (vedere il paragrafo 5.1).

L'effetto terapeutico si manifesta in genere dopo 4-6 settimane e può migliorare ulteriormente fino a 4-6 mesi.

Non è raccomandato alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con lieve insufficienza renale.

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti sopra i 65 anni di età.

Popolazione pediatrica

L'uso di Leflunomide Sandoz non è raccomandato nei pazienti sotto i 18 anni, poiché la sua efficacia e sicurezza nell'artrite reumatoide giovanile (ARG) non sono state stabilite (vedere i paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione

Le compresse di Leflunomide Sandoz devono essere assunte intere, con una sufficiente quantità di liquido. Il grado di assorbimento di leflunomide non è influenzato dall'assunzione concomitante di cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità (specialmente in caso di precedente sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme) al principio attivo, al principale metabolita attivo teriflunomide, alle arachidi, alla soia o a uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con compromissione della funzionalità epatica.
- Pazienti con immunodeficienza grave (per esempio AIDS).
- Pazienti con funzionalità midollare significativamente compromessa o anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia gravi, dovute a cause diverse dall'artrite reumatoide o psoriasica.
- Pazienti con infezioni gravi (vedere il paragrafo 4.4).
- Pazienti con insufficienza renale da moderata a grave, poiché in tale gruppo di pazienti non è disponibile una sufficiente esperienza clinica.
- Pazienti con ipoproteinemia grave, per esempio nella sindrome nefrotica.
- Donne in gravidanza o in età fertile che non usano metodi contraccettivi affidabili durante il trattamento con leflunomide e in seguito, fino a quando i livelli plasmatici del metabolita attivo sono superiori a 0,02 mg/l (vedere il paragrafo 4.6). Prima di iniziare il trattamento con leflunomide è necessario escludere la gravidanza.
- Donne che allattano al seno (vedere il paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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.

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

Il metabolita attivo di leflunomide, A771726, ha una lunga emivita, di solito tra 1 e 4 settimane. Possono verificarsi gravi effetti indesiderati (per esempio epatotossicità, ematotossicità o reazioni allergiche - vedere di seguito) anche se il trattamento con leflunomide è stato interrotto. Pertanto, quando si manifestano tali reazioni tossiche o se per qualsiasi altra ragione è necessario eliminare rapidamente A771726 dall'organismo, deve essere effettuata la procedura di *washout*. La procedura può essere ripetuta per tutte le volte ritenute clinicamente necessarie.

Per le procedure di *washout* e per altre azioni raccomandate in caso di gravidanze desiderate o involontarie, vedere il paragrafo 4.6.

Nei pazienti trattati con leflunomide è stata riportata colite, compresa colite microscopica. I pazienti in trattamento con leflunomide che presentano diarrea cronica inspiegabile dovrebbero essere sottoposti ad adeguate procedure diagnostiche.

Reazioni epatiche

In corso di trattamento con leflunomide sono stati riportati rari casi di grave danno epatico, inclusi casi con esito fatale. La maggior parte dei casi si sono verificati entro i primi 6 mesi di trattamento. Trattamenti concomitanti con altri farmaci epatotossici erano frequentemente presenti. Si ritiene essenziale rispettare scrupolosamente le raccomandazioni di monitoraggio.

L'ALT (SGPT) deve essere controllata 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 di ALT (SGPT) da 2 a 3 volte il limite superiore della norma può essere considerata la riduzione del dosaggio da 20 a 10 mg e il monitoraggio deve essere effettuato settimanalmente. Se gli aumenti di ALT (SGPT) oltre 2 volte il limite superiore del normale persistono, o se insorgono aumenti di ALT oltre a 3 volte il limite superiore della norma, leflunomide deve essere sospesa e devono essere iniziate le procedure di *washout*. Si raccomanda di continuare il monitoraggio degli enzimi epatici dopo l'interruzione del trattamento con leflunomide, fino a quando i livelli di tali enzimi non si siano normalizzati.

A causa di potenziali effetti epatotossici additivi, durante il trattamento con leflunomide si raccomanda di evitare il consumo di alcolici.

Poiché il metabolita attivo di leflunomide, A771726, si lega fortemente alle proteine plasmatiche e viene eliminato attraverso il metabolismo epatico e la secrezione biliare, si prevede che i livelli

plasmatici di A771726 aumentino nei pazienti con ipoproteinemia. Leflunomide Sandoz è controindicato nei pazienti con grave ipoproteinemia o grave compromissione della funzionalità epatica (vedere il paragrafo 4.3).

Reazioni ematologiche

Insieme all'ALT deve essere effettuata una conta ematica completa, compresa la conta differenziale dei globuli bianchi e delle piastrine, prima dell'inizio del trattamento, nonché ogni 2 settimane per i primi 6 mesi di trattamento e successivamente ogni 8 settimane.

Nei pazienti con anemia, leucopenia e/o trombocitopenia preesistenti, come pure nei pazienti con compromissione della funzionalità del midollo osseo o che sono a rischio di soppressione del midollo osseo, il rischio di disturbi ematologici aumenta. Se si verificano tali effetti, si deve considerare la procedura di *washout* (vedere di seguito) per ridurre i livelli plasmatici di A771726.

In caso di reazioni ematologiche gravi, inclusa pancitopenia, Leflunomide Sandoz e qualsiasi trattamento mielosoppressivo concomitante devono essere sospesi e deve essere avviata la procedura di *washout* per leflunomide.

Combinazioni con altri trattamenti

Finora l'uso di leflunomide con gli antimalarici utilizzati nelle malattie reumatiche (per esempio cloroquina e idrossicloroquina), l'oro somministrato per via intramuscolare o orale, D-penicillamina, azatioprina e altri immunosoppressori (inclusi gli inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa) non è stato studiato adeguatamente negli studi randomizzati (a eccezione di metotrexato, vedere il paragrafo 4.5). Il rischio associato alla terapia di combinazione, in particolare nel trattamento a lungo termine, è sconosciuto. Poiché tale terapia può provocare tossicità additiva o perfino sinergica (per esempio epatotossicità o ematotossicità), la combinazione con un altro DMARD (per esempio metotrexato) non è consigliabile.

La co-somministrazione di teriflunomide con leflunomide non è raccomandata, poichè leflunomide è il composto di origine della teriflunomide .

Passaggio ad altre terapie

Poiché leflunomide rimane a lungo nell'organismo, il passaggio a un altro DMARD (per esempio metotrexato) senza praticare la procedura di *washout* (vedere oltre) può aumentare la possibilità di rischi additivi anche per un lungo periodo di tempo dopo il passaggio stesso (come interazioni cinetiche, tossicità d'organo).

Analogamente, un recente trattamento con farmaci epatotossici o ematotossici (per esempio metotrexato) può provocare un aumento degli effetti indesiderati; pertanto l'inizio del trattamento con leflunomide deve essere attentamente valutato per quanto riguarda questi aspetti relativi al rapporto rischi/benefici e si raccomanda un più stretto monitoraggio nella fase iniziale dopo il passaggio .

Reazioni cutanee

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

Nei pazienti trattati con leflunomide sono stati riportati casi molto rari di sindrome di Stevens-Johnson o di necrolisi epidermica tossica e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi siste-

mici (DRESS). Non appena si osservano reazioni cutanee e/o mucosali che inducono a sospettare l'insorgenza di tali reazioni gravi, Leflunomide Sandoz e ogni altro eventuale trattamento deve essere interrotto e deve essere avviata immediatamente una procedura di *washout* per leflunomide. In questi casi è essenziale un *washout* completo. In questi casi la riesposizione a leflunomide è controindicata (vedere il paragrafo 4.3).

Dopo l'uso di leflunomide sono stati segnalati psoriasi pustolosa e peggioramento della psoriasi. Si può considerare la sospensione del trattamento tenendo conto della malattia e dell'anamnesi del paziente.

Infezioni

È noto che i medicinali con proprietà immunosoppressive (come leflunomide) possono rendere i pazienti più sensibili alle infezioni, comprese le infezioni opportunistiche. Le infezioni possono essere più gravi e richiedere pertanto un trattamento tempestivo e aggressivo. Nel caso in cui si manifestino infezioni gravi e incontrollate, può essere necessario interrompere il trattamento con leflunomide e avviare una procedura di *washout* come descritto di seguito.

Nei pazienti che ricevono leflunomide insieme ad altri immunosoppressori sono stati riportati rari casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP).

Prima di iniziare il trattamento, tutti i pazienti dovrebbero essere esaminati per valutare la tubercolosi attiva e non attiva ("latente"), secondo le raccomandazioni locali. Questo può includere l'anamnesi, il possibile contatto precedente con la tubercolosi, e/o lo screening appropriato, ad esempio raggi x ai polmoni, test tubercolinico e/o il saggio di rilascio dell'interferone-gamma, a seconda dei casi. Si ricorda ai medici il rischio di falsi negativi del test della tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi. I pazienti con una storia di tubercolosi dovrebbero essere attentamente monitorati a causa della possibilità di riattivazione dell'infezione.

Reazioni respiratorie

Malattia interstiziale polmonare nonché rari casi di ipertensione polmonare sono stati riferiti durante il trattamento con leflunomide (vedere il paragrafo 4.8). Il rischio che queste reazioni si verifichino può aumentare in soggetti con anamnesi di malattia interstiziale polmonare. La malattia polmonare interstiziale è una patologia potenzialmente fatale, che può manifestarsi in maniera acuta durante la terapia. La presenza di sintomi polmonari, come tosse e dispnea, può giustificare, se del caso, l'interruzione della terapia e l'avvio di ulteriori indagini.

Neuropatia periferica

Casi di neuropatia periferica sono stati riportati in pazienti trattati con leflunomide. La maggior parte dei pazienti è migliorata dopo l'interruzione della terapia con leflunomide. 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 sta prendendo Leflunomide sviluppa neuropatia periferica, considerare l'interruzione della terapia con leflunomide ed effettuare la procedura di eliminazione del farmaco (vedere paragrafo 4.4).

Pressione sanguigna

La pressione arteriosa deve essere controllata prima dell'inizio del trattamento con leflunomide e in seguito periodicamente.

Procreazione (raccomandazioni per gli uomini)

I pazienti di sesso maschile devono essere consapevoli della possibile tossicità fetale maschio-mediata. In corso di trattamento con leflunomide deve anche essere garantita una contraccezione affidabile.

Non ci sono dati specifici relativi al rischio di tossicità fetale maschio-mediata. Tuttavia non sono stati condotti studi sugli animali per valutare questo rischio specifico. Per ridurre al minimo ogni possibile rischio, gli uomini che desiderano un figlio devono considerare la sospensione di leflunomide e l'assunzione di colestiramina 8 g 3 volte al giorno per 11 giorni oppure di 50 g di carbone attivo in polvere 4 volte al giorno per 11 giorni.

In entrambi i casi viene in seguito misurata per la prima volta la concentrazione plasmatica di A771726. Successivamente 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 periodo di attesa di almeno 3 mesi, il rischio di tossicità fetale è molto basso.

Procedura di washout

Colestiramina 8 g somministrata 3 volte al giorno. In alternativa, 50 g di carbone attivo in polvere 4 volte al giorno. La durata di un washout completo è in genere di 11 giorni. La durata può essere modificata a seconda delle variabili cliniche o di laboratorio.

Lattosio

Leflunomide Sandoz contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficienza di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

In caso di uso recente o concomitante di medicinali epatotossici o ematotossici, o quando al trattamento con leflunomide fa seguito il trattamento con questi farmaci senza un periodo di *washout* (vedere anche le linee guida relative alla combinazione con altri trattamenti, al paragrafo 4.4), gli effetti indesiderati possono aumentare. Pertanto nella fase iniziale dopo il passaggio a un altro trattamento si raccomanda un monitoraggio più attento degli enzimi epatici e dei parametri ematologici.

Metotrexato

In un piccolo studio (n=30) durante il quale è stata somministrata leflunomide (da 10 a 20 mg/die) in concomitanza con metotrexato (da 10 a 25 mg/settimana), è stato osservato un aumento degli enzimi epatici da 2 a 3 volte in 5 dei 30 pazienti. In tutti i casi questi aumenti sono regrediti, 2 continuando l'assunzione di entrambi i medicinali e 3 dopo la sospensione di leflunomide. In altri 5 pazienti è stato osservato un aumento di oltre 3 volte. Tale aumento si è risolto, in 2 casi continuando l'assunzione di entrambi i farmaci, in 3 casi dopo la sospensione di leflunomide.

Nei pazienti con artrite reumatoide non è stata dimostrata alcuna interazione farmacocinetica fra leflunomide (da 10 a 20 mg/die) e metotrexato (da 10 a 25 mg/settimana).

Vaccinazioni

Non sono disponibili dati clinici sulla efficacia e sicurezza delle vaccinazioni durante il trattamento con leflunomide.

Tuttavia non è raccomandata la vaccinazione con vaccini vivi attenuati. Bisogna considerare la lunga emivita di leflunomide, quando si vuole somministrare un vaccino vivo attenuato, dopo l'interruzione del trattamento con Leflunomide Sandoz.

Warfarin ed 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 sotto) con A771726 è stata osservata un'interazione farmacodinamica con warfarin. Quindi, in caso di somministrazione concomitante con warfarin e altri anticoagulanti cumarinici si consiglia uno stretto follow-up e monitoraggio dell'International Normalised Ratio (INR).

FANS/Corticosteroidi

Se il paziente sta già ricevendo farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e/o corticosteroidi, questi possono essere continuati dopo l'inizio del trattamento con leflunomide.

Effetto di altri 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* di interazione con leflunomide e cimetidina (inibitore debole non specifico del citocromo P450 (CYP)) ha dimostrato la mancanza di un impatto significativo all'esposizione di A771726. In seguito alla somministrazione concomitante di una singola dose di leflunomide a soggetti che ricevevano dosi multiple di rifampicina (induttore non specifico del citocromo P450) le concentrazioni di picco di A771726 sono aumentate del 40% circa, mentre l'AUC non è cambiata in modo significativo. Il meccanismo di questo effetto non è chiaro.

Effetto di leflunomide su altri medicinali:

Contraccettivi orali

In uno studio in cui a volontarie sane è stata somministrata leflunomide insieme a un contraccettivo orale trifasico contenente 30 µg di etinilestradiolo, non è stata osservata alcuna riduzione dell'attività contraccettiva della pillola e i parametri farmacocinetici di A771726 sono rimasti nell'ambito dei valori previsti. E' stata osservata con A771726 un'interazione farmacocinetica con i contraccettivi orali (vedere sotto).

Con A771726 (principale metabolita attivo di leflunomide) sono stati condotti i seguenti studi di interazione farmacocinetica e farmacodinamica. Poiché non è possibile escludere interazioni 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 concomitanza 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 medicinali metabolizzati dal CYP1A2 (come duloxetine, 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 attenzione 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 osservato 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, metotrexato, 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 medicinali e si deve prendere in considerazione una riduzione della dose di questi medicinali.

Effetto sui contraccettivi orali (etinilestradiolo 0,03 mg e levonorgestrel 0,15 mg)

E' stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC₀₋₂₄ medie di etinilestradiolo (rispettivamente 1,58 e 1,54 volte) e nelle C_{max} e AUC₀₋₂₄ 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 contraccettivi 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

contemporaneamente 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

Si ritiene che il metabolita attivo di leflunomide, A771726, causi gravi anomalie congenite se somministrato durante la gravidanza. Leflunomide Sandoz è controindicata durante la gravidanza (vedere il paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono utilizzare un contraccettivo efficace durante e fino a 2 anni dopo il trattamento (vedi "Periodo di attesa", di seguito) o fino a 11 giorni dopo il trattamento (vedere "Periodo di washout" abbreviato, di seguito).

La paziente deve essere avvertita affinché, se si verifica qualche ritardo nella comparsa delle mestruazioni o se insorga una qualsiasi altra ragione che faccia sospettare una gravidanza, consulti immediatamente il suo medico per un test di gravidanza e, in caso positivo, il medico e la paziente devono discutere il rischio per la gravidanza. È possibile che il rapido abbassamento dei livelli ematici del metabolita attivo, ottenuto attuando la procedura di eliminazione del farmaco descritta di seguito, al primo ritardo delle mestruazioni diminuisca i rischi per il feto imputabili a leflunomide.

In un piccolo studio prospettico condotto su donne (n=64) rimaste involontariamente incinta 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 donne sane in gravidanza [n=78]).

Alle donne in trattamento con leflunomide che desiderano intraprendere una gravidanza si consiglia una delle seguenti procedure, al fine di accertare che il feto non sia esposto a concentrazioni tossiche di A771726 (concentrazione target inferiore a 0,02 mg/l).

Periodo di attesa

È lecito prevedere che i livelli plasmatici di A771726 rimangano superiori a 0,02 mg/l per un periodo prolungato. Ci si può aspettare che la concentrazione diminuisca sotto gli 0,02 mg/l 2 anni circa dopo l'interruzione del trattamento con leflunomide.

Dopo un periodo di attesa di 2 anni, la concentrazione plasmatica di A771726 viene misurata per la prima volta. Successivamente 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 si può prevedere l'assenza di rischi teratogeni.

Per ulteriori informazioni sui test, contattare il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio o il suo rappresentante locale (vedere il paragrafo 7).

Procedura di washout

Dopo l'interruzione del trattamento con leflunomide:

- 8 g di colestiramina somministrati 3 volte al giorno per un periodo di 11 giorni

- in alternativa, 50 g di carbone attivo in polvere 4 volte al giorno per un periodo di 11 giorni.

Tuttavia in seguito a entrambe le procedure di *washout* sono necessari una verifica costituita da 2 prove separate effettuate a distanza di almeno 14 giorni e un periodo di attesa di un mese e mezzo tra la prima comparsa di una concentrazione plasmatica inferiore a 0,02 mg/l e la fecondazione.

Le donne in età fertile devono essere informate che è necessario un periodo di attesa di 2 anni dopo la sospensione del trattamento prima di iniziare una gravidanza. Se un periodo di attesa di circa 2 anni con l'uso di una contraccezione affidabile è considerato poco pratico, può essere consigliabile l'istituzione profilattica di una procedura di *washout*.

Sia colestiramina sia il carbone attivo in polvere possono influenzare l'assorbimento di estrogeni e progestinici al punto che durante la procedura di *washout* con colestiramina o carbone attivo in polvere potrebbe non essere garantita una contraccezione affidabile con i contraccettivi orali. Si raccomanda l'uso di metodi contraccettivi alternativi.

Allattamento

Gli studi sugli animali indicano che leflunomide o i suoi metaboliti passano nel latte materno. Le donne che allattano al seno non devono pertanto ricevere leflunomide.

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

In caso di effetti indesiderati come i capogiri, la capacità del paziente di concentrarsi e di reagire prontamente può essere compromessa. In questi casi i pazienti devono astenersi dal guidare automobili e dall'utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti avversi riportati con maggiore frequenza con leflunomide sono: lieve aumento della pressione sanguigna, leucopenia, parestesia, cefalea, capogiri, diarrea, nausea, vomito, disturbi della mucosa orale (per esempio stomatite aftosa, ulcerazioni della bocca), dolori addominali, aumento della perdita dei capelli, eczema, rash (incluso rash maculopapulare), prurito, secchezza della pelle, tenosinovite, aumento dei valori di CPK, anoressia, perdita di peso (in genere insignificante), astenia, lievi reazioni allergiche e aumento dei parametri epatici (transaminasi (in particolare le ALT), meno spesso gamma-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina).

Classificazione delle frequenze previste:

molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito 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 rivelarsi fatale

Come altri agenti dotati di potenziale immunosoppressivo, leflunomide può aumentare la sensibilità alle infezioni, comprese le infezioni opportunistiche (vedere anche il paragrafo 4.4). Pertanto può aumentare l'incidenza complessiva di infezioni (in particolare rinite, bronchite e polmonite).

Neoplasmi benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)

Il rischio di malignità, in particolare di disturbi linfoproliferativi, aumenta con l'uso di alcuni agenti immunosoppressivi.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: leucopenia (leucociti >2 G/l)

Non comune: anemia, lieve trombocitopenia (piastrine <100 G/l)

Raro: pancitopenia (probabilmente dovuta a un meccanismo antiproliferativo), leucopenia (leucociti <2 G/l), eosinofilia

Molto raro: agranulocitosi

L'uso recente, concomitante o consecutivo di agenti potenzialmente mielotossici può essere associato a un rischio maggiore di effetti ematologici.

Disturbi del sistema immunitario

Comune: lievi reazioni allergiche

Molto raro: gravi reazioni anafilattiche/anafilattoidi, vasculite, compresa vasculite cutanea necrotizzante

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: aumento della CPK

Non comune: ipopotassiemia, iperlipidemia, ipofosfatemia

Raro: aumento dell'LDH

Non nota: ipouricemia

Disturbi psichiatrici

Non comune: ansia

Patologie del sistema nervoso

Comune: parestesia, cefalea, capogiri, neuropatia periferica

Patologie cardiache

Comune: lieve aumento della pressione sanguigna

Raro: marcato aumento della pressione sanguigna

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: malattia polmonare interstiziale (inclusa polmonite interstiziale), che può rivelarsi fatale

Frequenza "non nota": ipertensione polmonare

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, nausea, vomito, alterazioni della mucosa orale (per esempio stomatite aftosa, ulcerazioni della bocca), dolore addominale, colite compresa la colite microscopica come la colite linfocitica, colite collagenosa.

Non comune: alterazioni del gusto

Molto raro: pancreatite

Patologie epatobiliari

Comune: aumento degli enzimi epatici (transaminasi (specialmente ALT), meno spesso gamma-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina)

Raro: epatite, ittero/colestasi

Molto raro: gravi danni epatici, quali insufficienza epatica e necrosi epatica acuta, che può rivelarsi fatale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: aumento della caduta dei capelli, eczema, rash (incluso rash maculopapulare), prurito, secchezza della pelle

Non comune: orticaria

Molto raro: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme

Non nota: lupus eritematoso cutaneo, psoriasi pustolosa o peggioramento di psoriasi, reazioni da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: tenosinovite

Non comune: rottura del tendine

Patologie renali e urinarie

Non nota: insufficienza renale

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: calo marginale (reversibile) della concentrazione degli spermatozoi, della conta totale degli spermatozoi e della motilità progressiva rapida

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: anoressia, perdita di peso (in genere 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 all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sono stati riportati casi di sovradosaggio cronico in pazienti che prendevano leflunomide a dosi quotidiane fino a cinque volte la dose quotidiana raccomandata e casi di sovradosaggio acuto negli adulti e nei bambini. Nella maggior parte dei casi di sovradosaggio segnalati non sono stati riportati eventi avversi. Gli eventi avversi coerenti con il profilo di sicurezza di leflunomide sono stati: dolore addominale, nausea, diarrea, aumento degli enzimi epatici, anemia, leucopenia, prurito e rash.

Trattamento

In caso di sovradosaggio o di tossicità si raccomanda l'uso di colestiramina o di carbone attivo per accelerare l'eliminazione del medicinale. Colestiramina somministrata 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.

La somministrazione di carbone attivo (polvere in sospensione) per via orale o tramite sonda nasogastrica (50 g ogni 6 ore per 24 ore) ha dimostrato di ridurre le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo A771726 del 37% in 24 ore e del 48% in 48 ore. Se clinicamente indicato, queste procedure di *washout* possono essere ripetute.

Alcuni studi condotti sia con l'emo dialisi sia 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: immunosoppressivi selettivi

Codice ATC: L04AA13

Farmacologia umana

Leflunomide è un agente antireumatico modificante la malattia dotato di proprietà antiproliferative.

Farmacologia animale

Nei modelli animali di artrite e di altre malattie autoimmuni e nei trapianti leflunomide è efficace, soprattutto se somministrata durante la fase di sensibilizzazione. Il farmaco ha caratteristiche di immunomodulazione/immunosoppressione, possiede un'azione antiproliferativa e proprietà antinfiammatorie. Leflunomide mostra i suoi effetti protettivi migliori sui modelli animali di malattie autoimmuni quando viene somministrata nella fase iniziale di progressione della malattia.

In vivo leflunomide viene metabolizzata rapidamente e quasi completamente in A771726, che è attivo *in vitro* e si presume essere responsabile dell'effetto terapeutico.

Meccanismo d'azione

A771726, il metabolita attivo di 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 prove controllate (una di fase II e tre di fase III). La prova di fase II, studio YU203, ha randomizzato 402 soggetti con artrite reumatoide attiva 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 avevano ricevuto leflunomide nelle prove di fase III hanno assunto una dose iniziale di 100 mg per 3 giorni.

Lo studio MN301 ha randomizzato 358 soggetti con artrite reumatoide attiva somministrando una dose di leflunomide 20 mg/die (n=133), di sulfasalazina 2 g/die (n=133) o placebo (n=92). La durata del trattamento è stata di 6 mesi.

Lo studio MN303 è stato una continuazione facoltativa in cieco di 6 mesi dello studio MN301 senza il gruppo placebo ed è risultato in una comparazione a 12 mesi tra leflunomide e sulfasalazina.

Lo studio MN302 ha randomizzato 999 soggetti affetti da artrite reumatoide attiva trattati con leflunomide 20 mg/die (n=501) o metotrexato 7,5 mg/settimana, aumentato a 15 mg/settimana (n=498). L'integrazione di folato è stata facoltativa ed è stata utilizzata solo nel 10% dei pazienti. La durata del trattamento è stata di 12 mesi.

Lo studio US301 ha randomizzato 482 soggetti affetti da artrite reumatoide attiva trattati con leflunomide 20 mg/die (n=182), metotrexato 7,5 mg/settimana, aumentato a 15 mg/settimana (n=182), o placebo (n=118). Tutti i pazienti hanno ricevuto folato 1 mg due volte al giorno. La durata del trattamento è stata di 12 mesi.

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

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

Popolazione pediatrica

Leflunomide è stata studiata in un singolo studio multicentrico, con controllo attivo, randomizzato e 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, soffrivano di artrite reumatoide giovanile a decorso poliarticolare attiva, sono stati trattati a prescindere dal tipo di insorgenza e non erano stati trattati in precedenza con metotrexato né con leflunomide. In questo studio la dose di carico e di mantenimento di leflunomide è stata stabilita 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 risposta secondo la "Definizione del Miglioramento per l'Artrite Reumatoide Giovanile" (JRA Definition of Improvement - DOI 30 %) è risultata positiva in modo statisticamente significativo (p=0,02) per il gruppo trattato con metotrexato. Nei pazienti responsivi questa risposta si è mantenuta per 48 settimane (vedere il paragrafo 4.2).

Il profilo degli eventi avversi sembra essere simile per leflunomide e metotrexato, ma la dose utilizzata nei pazienti più leggeri ha determinato un'esposizione relativamente bassa (vedere il paragrafo 5.2). Tali dati non consentono la raccomandazione di una dose efficace e sicura.

Artrite psoriasica

L'efficacia di leflunomide è stata dimostrata in uno studio 3L01 controllato, randomizzato, in doppio cieco, condotto su 188 pazienti con artrite psoriasica, trattati con 20 mg/die. Il trattamento ha avuto una durata di 6 mesi.

Leflunomide 20 mg/die si è mostrata significativamente superiore al placebo nel ridurre i sintomi di artrite nei pazienti con artrite psoriasica: i pazienti PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) responder erano il 59% nel gruppo della leflunomide e 29,7% nel gruppo del placebo per 6 mesi ($p < 0,0001$). L'effetto della leflunomide sul miglioramento della funzione e sulla riduzione delle lesioni cutanee è stato modesto.

Studi post-marketing

Uno studio randomizzato ha valutato l'efficacia clinica del tasso di risposta in pazienti affetti per la prima volta da DMARD (n=121) con AR iniziale, che hanno ricevuto in due gruppi paralleli 20 mg o 100 mg di leflunomide durante i primi tre giorni di trattamento in doppio cieco. 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 di leflunomide; tuttavia l'incidenza di eventi avversi gastrointestinali e dell'aumento degli enzimi epatici ha avuto la tendenza a essere più elevata nei pazienti che avevano ricevuto una dose di carico di 100 mg di leflunomide.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Leflunomide viene convertita rapidamente nel suo metabolita attivo, A771726, mediante metabolismo di primo passaggio (apertura dell'anello) nella parete intestinale e nel fegato. In uno studio condotto su tre volontari sani con leflunomide radiomarcata ^{14}C non è stata rilevata leflunomide immodificata nel plasma, nelle urine o nelle feci. In altri studi è stata identificata di rado leflunomide immodificata nel plasma, e comunque a livelli nell'ordine di ng/ml.

Il solo metabolita radiomarcato presente nel plasma è stato A771726. Questo metabolita è praticamente responsabile di tutta l'attività *in vivo* di leflunomide.

Assorbimento

I dati di escrezione ottenuti dallo studio con ^{14}C indicano che almeno l'82-95% della dose somministrata viene assorbita. Il tempo di raggiungimento delle concentrazioni plasmatiche di picco di A771726 è molto variabile; i livelli plasmatici di picco possono essere raggiunti tra una e 24 ore dopo una singola somministrazione. Leflunomide può essere somministrata con il cibo, poiché l'entità dell'assorbimento è comparabile dopo assunzione di cibo e a digiuno. A causa dell'emivita molto prolungata di A771726 (circa 2 settimane), nel corso di studi clinici è stata usata una dose di carico di 100 mg per 3 giorni, allo scopo di agevolare un rapido raggiungimento dei livelli allo *steady state* di A771726. Senza una dose di carico si stima che siano necessari quasi due mesi di somministrazione per raggiungere le concentrazioni plasmatiche allo *steady state*. Nel corso di studi a dosi multiple condotti su pazienti affetti da artrite reumatoide i parametri farmacocinetici di A771726 hanno avuto un andamento lineare nell'ambito del range di dosaggio 5-25 mg. In questi studi l'effetto clinico è stato strettamente correlato alle concentrazioni plasmatiche di A771726 e alla dose quotidiana di leflunomide. A livelli di dosaggio di 20 mg/die la concentrazione plasmatica media di A771726 allo *steady state* è di circa 35 $\mu\text{g/ml}$. Le concentrazioni plasmatiche allo *steady state* presentano un accumulo di circa 33-35 volte, rispetto alla singola dose.

Distribuzione

Nel plasma umano A771726 presenta un forte legame alle proteine (albumina). La frazione non legata di A771726 è di circa lo 0,62%. Il legame di A771726 è lineare alle concentrazioni comprese nell'intervallo terapeutico. Il legame di A771726 appare lievemente inferiore e più variabile nel plasma dei pazienti con artrite reumatoide o con insufficienza renale cronica. L'esteso legame di A771726 alle proteine potrebbe causare il dislocamento di altri farmaci a elevato legame proteico. Tuttavia alcuni studi sull'interazione di legame con le proteine plasmatiche condotti *in vitro* con concentrazioni di warfarina clinicamente significative non hanno dimostrato alcuna interazione. Studi analoghi hanno dimostrato che ibuprofene e diclofenac non dislocano A771726, mentre la frazione libera di A771726 aumenta di 2-3 volte in presenza di tolbutamide. A771726 è in grado di dislocare ibuprofene, diclofenac e tolbutamide, ma la frazione libera di questi farmaci aumenta solo del 10-50%. Non vi sono indicazioni che questi effetti siano di rilevanza clinica. Coerentemente con il suo marcato legame proteico, A771726 presenta un basso volume di distribuzione apparente (circa 11 litri). Non si verifica captazione preferenziale negli eritrociti.

Biotrasformazione

Leflunomide viene metabolizzata in un metabolita primario (A771726) e in numerosi metaboliti minori, incluso TFMA (4-trifluorometilalanina). La biotrasformazione metabolica di leflunomide in A771726 e il successivo metabolismo di A771726 non sono controllati da un singolo enzima ed è stato dimostrato che si verificano nelle frazioni cellulari microsomiali e citosoliche. Alcuni studi di interazione 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 sono coinvolti nel metabolismo di leflunomide solo in misura ridotta.

Eliminazione

L'eliminazione di A771726 è lenta ed è caratterizzata da una clearance apparente di circa 31 ml/h. L'emivita di eliminazione nei pazienti è di circa 2 settimane. In seguito alla somministrazione di una dose di leflunomide radiomarcata, la radioattività risulta escreta egualmente attraverso le feci (probabilmente per eliminazione biliare) e le urine. A771726 è stato identificato nelle urine e nelle feci anche 36 giorni dopo una singola somministrazione. I principali metaboliti urinari sono prodotti glucuronidi derivati da leflunomide (in prevalenza nei campioni da 0 a 24 ore) e da un derivato dell'acido ossanilico di A771726. Il principale componente fecale è A771726.

Nell'uomo è stato dimostrato che la somministrazione di una sospensione orale di polvere di carbone attivo o di colestiramina provoca un rapido e significativo aumento del tasso di eliminazione di A771726 e un declino delle concentrazioni plasmatiche (vedere il paragrafo 4.9). Si ritiene che questo sia dovuto a un meccanismo di dialisi gastrointestinale e/o all'interruzione del ricircolo enteroepatico.

Compromissione renale

Leflunomide è stata somministrata come dose singola orale (100 mg) a 3 pazienti emodializzati e a 3 pazienti in dialisi peritoneale continua (CAPD). La farmacocinetica di A771726 nei soggetti in CAPD è apparsa simile a quella dei volontari sani. Nei soggetti in emodialisi è stata osservata un'eliminazione più rapida di A771726, non dovuta all'estrazione del farmaco nei liquidi di dialisi.

Compromissione epatica

Non sono disponibili dati sul trattamento di pazienti con compromissione epatica. Il metabolita attivo, A771726, si lega fortemente alle proteine plasmatiche e viene eliminato mediante metabolismo epatico ed escrezione biliare. Questi processi possono essere compromessi da una disfunzione epatica.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di A771726 in seguito a somministrazione orale di leflunomide è stata investigata 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 presentano una ridotta esposizione sistemica a A771726 (misurata tramite C_{ss}) rispetto ai pazienti adulti con artrite reumatoide (vedere il paragrafo 4.2).

Anziani

I dati farmacocinetici relativi ai pazienti anziani (>65 anni) sono limitati, ma sono coerenti con quelli ottenuti nei giovani adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Leflunomide, somministrata per via orale e intraperitoneale, è stata studiata nel corso di studi di tossicità acuta nei topi e nei ratti. La somministrazione orale ripetuta di leflunomide a topi fino a 3 mesi, a ratti e cani fino a 6 mesi e a scimmie fino a 1 mese ha rivelato che i principali organi bersaglio della tossicità sono il midollo osseo, il sangue, il tratto gastrointestinale, la pelle, la milza, il timo e i linfonodi.

Gli effetti principali, che sono stati anemia, leucopenia, riduzione della conta piastrinica e pannellopatia, riflettono il meccanismo d'azione di base della sostanza (inibizione della sintesi del DNA). Nei ratti e nei cani sono stati rinvenuti corpuscoli di Heinz e/o corpuscoli di Howell-Jolly. Altri effetti riscontrati a carico di cuore, fegato, cornea e tratto respiratorio possono essere spiegati come infezioni dovute all'immunosoppressione. Negli animali, a dosi equivalenti a quelle terapeutiche umane, è stata rilevata tossicità.

Leflunomide non è risultata mutagena. Tuttavia il metabolita minore TFMA (4-trifluorometilalanina) ha provocato clastogenicità e mutazioni puntiformi *in vitro*, mentre non erano disponibili informazioni sufficienti sul suo potenziale di esercitare questo effetto *in vivo*.

In uno studio di cancerogenicità nel ratto, leflunomide non ha mostrato alcun potenziale cancerogeno. In uno studio di carcinogenesi nel topo si è verificato un aumento dell'incidenza di linfoma maligno nei maschi del gruppo con dosaggio più elevato, aumento considerato imputabile all'attività immunosoppressiva di leflunomide. Nei topi di sesso femminile è stato osservato un aumento dose-dipendente dell'incidenza di adenomi bronchiolo-alveolari e di carcinomi del polmone. La rilevanza dei risultati nei topi per quanto riguarda l'utilizzo clinico di leflunomide è incerta.

Leflunomide non è stata antigenica nei modelli animali.

Leflunomide a dosi comprese nel range terapeutico umano è stata embriotossica e teratogena nei ratti e nei conigli e nel corso di studi di tossicità a dosi ripetute ha esercitato effetti negativi sugli organi riproduttivi maschili. La fertilità non è risultata ridotta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

lattosio monoidrato

idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione

acido tartarico

sodio laurilsolfato
magnesio stearato

Rivestimento

lecitina (di soia)
alcol poli(vinilico)
talco
titanio diossido (E171)
gomma xantan

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 tenerlo al riparo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[10mg] Flacone in HDPE da 40 ml a collo largo con tappo a vite con essiccante integrato (silica gel bianco) contenente 10, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 o 100 compresse rivestite con film

[20mg] Flacone in HDPE da 40 ml a collo largo con tappo a vite con essiccante integrato (silica gel bianco) contenente 10, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 o 100 compresse rivestite con film .

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A., Largo U. Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)

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

040419018 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

040419020 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 15 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

040419032 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

040419044 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

040419057 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

040419069 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 42 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040419071 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040419083 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040419095 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040419107 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040419119 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040419121 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040419133 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040419145 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 15 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040419158 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040419160 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040419172 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040419184 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 42 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040419196 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040419208 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040419210 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040419222 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040419234 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040419246 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Maggio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO