

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Leflunomide Mylan 10 mg compresse rivestite con film  
Leflunomide Mylan 20 mg compresse rivestite con film  
Leflunomide Mylan 100 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Leflunomide Mylan 10 mg compresse rivestite con film: Ogni compressa contiene 10 mg di leflunomide.

Eccipiente con effetto noto: Ogni compressa rivestita con film contiene 18,81 mg di lattosio.

Leflunomide Mylan 20 mg compresse rivestite con film: Ogni compressa contiene 20 mg di leflunomide.

Eccipiente con effetto noto: Ogni compressa rivestita con film contiene 36,48 mg di lattosio.

Leflunomide Mylan 100 mg compresse rivestite con film: Ogni compressa contiene 100 mg di leflunomide.

Eccipiente con effetto noto: Ogni compressa rivestita con film contiene 185,25 mg di lattosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

Leflunomide Mylan 10 mg compresse rivestite con film: compresse bianche, rotonde, biconvesse con un diametro di circa 6,1 mm.

Leflunomide Mylan 20 mg compresse rivestite con film: compresse gialle, rotonde, biconvesse, con una linea di incisione su di un lato, con un diametro di circa 8,1 mm.

Leflunomide Mylan 100 mg compresse rivestite con film: compresse bianche, oblunghe, biconvesse, con una linea di incisione su di un lato, con dimensioni di circa 19,4 x 7,8 mm.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

## 4 INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Leflunomide Mylan è indicata per il trattamento di pazienti adulti con:

- 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 dalla leflunomide ad un altro DMARD senza seguire la procedura di washout (vedere paragrafo 4.4), può anche aumentare il rischio di una reazione avversa grave anche per lungo tempo dopo il passaggio.

## 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di uno specialista esperto nel trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica.

L'alanino-aminotransferasi (ALT) o la transferasi sieroglutammipiruvica (SGPT) ed una conta completa delle cellule ematiche, inclusa la conta differenziale dei globuli bianchi e delle piastrine, devono essere controllate contemporaneamente e con la stessa frequenza:

- prima di iniziare il trattamento
- ogni 2 settimane durante i primi 6 mesi di terapia, e
- successivamente ogni 8 settimane (vedere paragrafo 4.4).

### *Posologia*

Artrite reumatoide: la terapia con leflunomide inizia di solito 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 reazioni avverse (vedere paragrafo 5.1).

La dose di mantenimento raccomandata è di 10 – 20 mg di leflunomide una volta al giorno a seconda della gravità (attività) della malattia.

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

Di solito l'effetto terapeutico inizia dopo 4 – 6 settimane e può ulteriormente migliorare fino a 4 - 6 mesi.

### Popolazione speciale

#### *Pazienti con compromissione renale*

Non è raccomandato un aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione renale lieve.

#### *Anziani*

Non è richiesto un aggiustamento posologico nei pazienti con età maggiore di 65 anni.

### Popolazione pediatrica

Leflunomide Mylan non è consigliata per l'uso in pazienti con età minore di 18 anni, poiché l'efficacia e la sicurezza nell'artrite reumatoide giovanile non sono state stabilite (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

### *Modo di somministrazione*

Leflunomide Mylan deve essere deglutita intera oralmente con una sufficiente quantità di liquido. L'entità dell'assorbimento della leflunomide non è influenzata dal cibo.

## 4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità (specialmente in caso di anamnesi della sindrome di Stevens-Johnson, di necrolisi epidermica tossica o di eritema multiforme) al principio attivo, al metabolita attivo principale teriflunomide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Pazienti con compromissione della funzionalità epatica.
- Pazienti con stati di grave immunodeficienza (ad es. AIDS).
- Pazienti con significativa compromissione della funzionalità del midollo osseo o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia significative, dovute a cause diverse dall'artrite reumatoide o dall'artrite psoriasica.
- Pazienti con gravi infezioni (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con insufficienza renale da moderata a grave, perché in questo gruppo di pazienti non è disponibile una sufficiente esperienza clinica.
- Pazienti con grave ipoproteinemia, ad es. nella sindrome nefrotica.
- Donne in stato di gravidanza o potenzialmente fertili che non fanno uso di un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento con leflunomide e successivamente fino a quando il metabolita attivo non scende al di sotto di 0,02 mg/l (vedere paragrafo 4.6). La gravidanza deve essere esclusa prima di iniziare il trattamento con leflunomide.
- Donne che allattano al seno (vedere paragrafo 4.6).

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Il metabolita attivo della leflunomide, A771726, ha una lunga emivita, solitamente tra 1 e 4 settimane. Si potrebbero avere effetti collaterali seri (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 quando, per qualsiasi altra ragione, l'A771726 dovesse essere eliminato rapidamente dall'organismo, dovrebbe essere applicata la procedura di washout. La procedura può essere ripetuta se clinicamente necessario.

Per le procedure di washout e per altre azioni raccomandate in caso di gravidanza desiderata o non intenzionale, vedere paragrafo 4.6.

##### *Reazioni epatiche*

Durante il trattamento con leflunomide sono stati riportati rari casi di gravi lesioni epatiche, inclusi casi con esito fatale. La maggior parte dei casi si sono verificati entro i primi 6 mesi di trattamento. Frequentemente era presente un trattamento concomitante con altri medicinali epatotossici. Si ritiene essenziale che si seguano strettamente le raccomandazioni di monitoraggio.

L'ALT (SGPT) deve essere controllata prima dell'inizio della leflunomide e con la stessa frequenza deve essere eseguita una conta completa delle cellule ematiche (ogni 2 settimane) durante i primi 6 mesi di trattamento e successivamente ogni 8 settimane.

Per aumenti dell'ALT (SGPT) tra 2 e 3 volte il limite superiore della norma, può essere considerata la riduzione del dosaggio da 20 mg a 10 mg ed il monitoraggio deve essere eseguito settimanalmente. Se persistono aumenti dell'ALT (SGPT) maggiori di 2 volte il limite superiore della norma o se è presente un aumento maggiore di 3 volte il limite superiore della norma, la leflunomide deve essere sospesa e si deve iniziare una procedura di washout. Si raccomanda di mantenere il monitoraggio degli enzimi epatici dopo la sospensione del trattamento con leflunomide fino a quando i livelli degli enzimi si sono normalizzati.

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

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 Mylan è controindicata in pazienti con ipoproteinemia o compromissione epatica gravi (vedere paragrafo 4.3).

#### *Reazioni ematologiche*

Assieme alla ALT, un test ematologico completo inclusa la formula leucocitaria e le piastrine, deve essere fatto 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 dovrebbe prendere in considerazione un washout (vedi sotto) per ridurre i livelli plasmatici di A771726.

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

#### *Associazione con altri trattamenti*

L'uso di leflunomide con antimalarici usati nelle malattie reumatiche (ad es. cloroquina ed idrossi-cloroquina), oro per via i.m. o orale, d-penicillamina, azatioprina ed altri agenti immunosoppressivi inclusi gli inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa non è stato finora adeguatamente studiato in studi randomizzati (ad eccezione del metotrexato, vedere paragrafo 4.5). Il rischio associato con la terapia di associazione, in particolare nel trattamento a lungo termine, non è noto. Poiché tale terapia può portare ad una tossicità additiva o anche sinergica (ad es. epato- o ematotossicità), l'associazione con altri DMARD (ad es. metotrexato) non è consigliabile.

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

#### *Passaggio ad altri trattamenti*

Poiché la leflunomide ha una lunga persistenza nell'organismo, un passaggio ad altri DMARD (ad es. metotrexate) senza effettuare la procedura di washout (vedi oltre), può dare luogo alla possibilità di rischio additivi, anche per un lungo periodo dopo il passaggio (cioè interazioni cinetiche, organotossicità).

Analogamente il trattamento recente con medicinali epatotossici o ematotossici (ad es. metotrexate) può causare un aumento di effetti indesiderati, pertanto l'inizio del trattamento con leflunomide deve essere attentamente considerato per quanto riguarda questi aspetti di beneficio/rischio e si raccomanda un assiduo monitoraggio nella fase iniziale dopo il cambio di terapia.

#### *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 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 Mylan ed altri farmaci 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).

Sono state riportate psoriasi pustolosa e peggioramento della psoriasi in seguito all'uso di leflunomide. Può essere considerata una sospensione del trattamento tenendo conto della malattia del paziente e la sua storia passata.

### *Infezioni*

È noto che i medicinali immunosoppressivi, come la leflunomide, possono predisporre i pazienti al pericolo di infezioni, incluse le infezioni opportunistiche e che queste possono presentarsi con maggiore gravità. Per tale motivo le infezioni possono richiedere un trattamento precoce e aggressivo. Nel caso in cui insorga un'infezione grave e incontrollata, può rendersi necessaria la sospensione della terapia con leflunomide e l'attuazione di una procedura di washout, come descritto sotto.

Rari casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva sono stati riportati in pazienti trattati con leflunomide ed altri immunosoppressori.

Prima di iniziare il trattamento, in accordo alle raccomandazioni locali, bisogna valutare la tubercolosi attiva o inattiva ("latente") in tutti i pazienti. Ciò può includere l'anamnesi, un possibile precedente contatto con la tubercolosi e/o screening appropriato come radiografia polmonare, test alla 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.

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.

### *Reazioni respiratorie*

Polmonite interstiziale, così come casi rari di ipertensione polmonare, sono stati riportati durante il trattamento con leflunomide (vedere paragrafo 4.8). Il rischio della loro comparsa può essere aumentato nei pazienti con precedenti di malattia polmonare interstiziale. La polmonite interstiziale è potenzialmente una malattia fatale che può comparire in forma acuta durante la terapia. I sintomi polmonari, come tosse e dispnea, possono essere motivo per la sospensione della terapia e per ulteriori esami, come appropriato.

### *Neuropatia periferica*

Casi di neuropatia periferica sono stati riportati in pazienti trattati con leflunomide. La maggior parte dei pazienti è migliorata dopo la sospensione della terapia con leflunomide. Tuttavia c'era una grande variabilità nel risultato finale, vale a dire in alcuni pazienti la neuropatia si è risolta e alcuni pazienti hanno avuto sintomi persistenti. Un'età superiore ai 60 anni, la contemporanea assunzione di farmaci neurotossici e il diabete possono aumentare il rischio di neuropatia periferica. Se un paziente che sta prendendo Leflunomide sviluppa una neuropatia periferica, si prenda in considerazione la sospensione della terapia e di eseguire la procedura di eliminazione del farmaco (vedere paragrafo 4.4).

### *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 maschi devono essere consapevoli della possibile tossicità fetale maschio-mediata. Deve essere garantita una contraccezione affidabile durante il trattamento con la leflunomide.

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.

### *Lattosio*

Leflunomide Mylan contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza della lattasi di Lapp o malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono prendere questo medicinale.

### *Interferenza con la 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.

## **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

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

### *Metotrexate*

In un piccolo studio (n=30), nel corso del quale la somministrazione di leflunomide (10-20 mg/giorno) è stata associata a quella di metotrexate (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 farmaci (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 farmaci (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 metotrexate (10-25 mg/settimana).

#### Vaccinazioni

Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza delle vaccinazioni durante il trattamento con leflunomide. Tuttavia, non sono consigliate vaccinazioni con vaccini vivi attenuati. Bisogna considerare la lunga emivita di leflunomide quando si vogliono somministrare vaccini vivi attenuati, dopo avere interrotto Leflunomide Mylan.

#### 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 il metabolita attivo 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

La precedente somministrazione di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e/o di corticosteroidi può essere continuata 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 al 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 ancora noto il 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 mg 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. È 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 simili 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)

È 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 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)

È 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)

È 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, metotressato, 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)

È stato osservato un aumento nelle  $C_{max}$  e AUC<sub>0-24</sub> medie di etinilestradiolo (rispettivamente 1,58 e 1,54 volte) e nelle  $C_{max}$  e AUC<sub>0-24</sub> 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*

Il metabolita attivo della leflunomide, A771726, è sospettato di causare gravi difetti alla nascita quando somministrato durante la gravidanza. Leflunomide Mylan è pertanto controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età feconda devono fare uso di un contraccettivo affidabile durante il trattamento con leflunomide e fino a 2 anni dopo il trattamento (vedere “periodo di attesa”, di seguito) o fino a 11 giorni dopo il trattamento (vedere “periodo di washout abbreviato”, di seguito)

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 proprio 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 la gravidanza. 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) che erano rimaste involontariamente gravide durante l'assunzione di leflunomide per non più di 3 settimane dopo il concepimento seguita dalla procedura di eliminazione del farmaco, non si sono osservate differenze significative (p=0,13) nel tasso globale di difetti strutturali maggiori (5,4%) rispetto ad entrambi i gruppi di controllo (4,2% nel gruppo con malattia (n=108) e 4,2% nelle donne gravide 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 potenzialmente fertili 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.

### *Allattamento al seno*

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

### *Fertilità*

I risultati degli studi sulla fertilità degli animali non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità maschile e femminile, ma in studi di tossicità a dose ripetuta sono stati osservati effetti avversi a carico degli organi riproduttivi maschili.

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

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

## **4.8. Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati riportati con maggior frequenza con leflunomide sono: lieve aumento della pressione arteriosa, leucopenia, parestesia, cefalea, capogiro, diarrea, nausea, vomito, disturbi della mucosa orale (ad es. stomatite aftosa, ulcerazioni della bocca), dolore addominale, aumento della perdita dei capelli, eczema, rash (incluso rash maculo-papulare), prurito, secchezza della cute, tenosinovite, aumento della CPK, anoressia, perdita di peso (di solito insignificante), astenia, lievi reazioni allergiche ed aumento degli enzimi epatici (transaminasi, specialmente l'ALT, meno spesso gamma-GT, fosfatasi alcalina e bilirubina).

Classificazione delle frequenze attese:

Molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), non comuni ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1000$ ), molto rari ( $< 1/10.000$ ), frequenza sconosciuta (non può essere determinata dai dati disponibili).

Entro ogni classe di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

#### *Infezioni ed infestazioni*

Rari: infezioni gravi, inclusa la sepsi che può essere fatale.

Come altri agenti con potenziale immunosoppressivo, la leflunomide può aumentare la predisposizione alle infezioni, incluse le infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4). Pertanto l'incidenza globale delle infezioni può aumentare (in particolare quella di rinite, bronchite e polmonite).

#### *Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)*

Il rischio di neoplasie maligne, in particolare il rischio di malattie linfoproliferative, aumenta con l'impiego di alcuni farmaci immunosoppressori.

#### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

Comuni leucopenia (leucociti > 2 g/l)

Non comuni: anemia, lieve trombocitopenia (piastrine < 100 g/l)

Rari: pancitopenia (probabilmente per un meccanismo antiproliferativo), leucopenia (leucociti < 2 g/l), eosinofilia

Molto rari: agranulocitosi.

L'uso recente, concomitante o successivo di agenti potenzialmente mielotossici, può essere associato con un più elevato rischio di effetti ematologici.

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Comuni: moderate reazioni allergiche

Molto rari: reazioni anafilattiche/anafilattoidi gravi, vasculite, inclusa la vasculite cutanea necrotizzante.

#### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Comuni: aumento della CPK

Non comuni: ipopotassiemia, iperlipidemia, ipofosfatemia

Rari: aumento della LDH

Frequenza non nota: ipouricemia.

#### *Disturbi psichiatrici*

Non comune: ansia

#### *Patologie del sistema nervoso*

Comuni. parestesia, cefalea, capogiro, neuropatia periferica.

#### *Patologie cardiache*

Comuni: moderato aumento della pressione arteriosa

Rari: grave aumento della pressione arteriosa.

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Rare: malattia interstiziale dei polmoni (inclusa la polmonite interstiziale), che può essere fatale.

Non nota: ipertensione polmonare

### *Patologie gastrointestinali*

Comuni: diarrea, nausea, vomito, disturbi della mucosa orale (ad es. stomatite aftosa, ulcerazioni della bocca), dolore addominale, colite, inclusa colite microscopica, come colite linfocitica, colite collagenosica  
Non comuni: disturbi del gusto  
Molto rari: pancreatite.

### *Patologie epatobiliari*

Comuni: aumento degli enzimi epatici (transaminasi, specialmente l'ALT, meno spesso gamma-GT, fosfatasi alcalina e bilirubina).  
Rari: epatite, ittero/colestasi  
Molto rari: gravi danni epatici come insufficienza epatica e necrosi epatica acuta, che può essere fatale.

### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comuni: incremento della perdita dei capelli, eczema, rash (incluso rash maculopapulare), prurito, pelle secca  
Non comuni: orticaria  
Molto rari: Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme.  
Non nota: lupus eritematoso cutaneo, psoriasi pustolosa o peggioramento della psoriasi, Reazione da Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici [DRESS].

### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Comuni: tenosinovite  
Non comuni: rottura di tendini.

### *Patologie renali ed urinarie*

Frequenza non nota: insufficienza renale.

### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Frequenza non nota: diminuzioni minime e reversibili della concentrazione spermatica, della quantità totale di sperma e della motilità rapida degli spermatozoi.

### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comuni: anoressia, perdita di peso (di solito insignificante), 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## **4.9. Sovradosaggio**

### *Sintomi*

Vi sono stati rapporti di sovradosaggio cronico in pazienti che assumevano leflunomide compresse a dosi fino a 5 volte la dose giornaliera raccomandata e rapporti di sovradosaggio acuto in adulti e bambini. Nella maggior parte dei casi di sovradosaggio non sono stati riportati effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati, coerenti con il profilo di sicurezza della leflunomide erano: dolore addominale, nausea, diarrea, aumento degli enzimi epatici, anemia, leucopenia, prurito e rash.

### *Trattamento*

In caso di sovradosaggio o di tossicità, si raccomanda la somministrazione di colestiramina o di carbone attivo per accelerare l'eliminazione. La colestiramina somministrata per via orale alla dose di 8 g tre volte al giorno per 24 ore a tre volontari sani 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 mediante sondino naso gastrico (50 mg ogni 6 ore per 24 ore) ha mostrato di ridurre le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo A771726 del 37% in 24 ore e del 48% in 48 ore.

Questa procedura di washout può essere ripetuta se clinicamente necessario.

Studi sia con emodialisi che con CAPD (dialisi peritoneale continua ambulatoriale) indicano che l'A771726, il metabolita primario della leflunomide, non è dializzabile.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti immunosoppressori ad azione selettiva.

Codice ATC: L04AA13.

#### *Farmacologia umana*

La leflunomide è un agente antireumatico in grado di modificare il decorso della malattia (Disease-Modifying Antirheumatic Drug, DMARD), 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 antinfiammatorie. 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.

#### *Meccanismo di azione*

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

#### Efficacia clinica e sicurezza

##### *Artrite reumatoide*

L'efficacia della 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 metotrexate 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), metotrexate 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 metotrexate.

Nello studio MN302 la leflunomide è stata significativamente meno efficace del metotrexate. Tuttavia, nello studio US301 non è stata osservata alcuna differenza significativa tra la leflunomide ed il metotrexate 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 differenti dosi giornaliere di mantenimento di leflunomide 10 mg e 20 mg. Dai risultati si può concludere che i risultati dell'efficacia della dose di mantenimento di 20 mg erano più favorevoli, d'altra parte i risultati di sicurezza erano favorevoli alla dose di mantenimento di 10 mg/die.

#### *Popolazione pediatrica*

La leflunomide è stata studiata in un singolo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo in 94 pazienti (47 per ogni braccio) con artrite reumatoide giovanile poliarticolare. I pazienti avevano un'età di 3-17 anni con artrite reumatoide giovanile poliarticolare attiva indipendentemente dal tipo di insorgenza e nuovi al trattamento con metotrexate o con leflunomide. In questo studio la dose di carico e quella di mantenimento della leflunomide erano basate su tre categorie di peso: <20 kg, 20-40 kg e > 40 kg. Dopo 16 settimane di trattamento, la differenza nelle percentuali di risposta era statisticamente significativa in favore del metotrexate per la definizione di miglioramento dell'artrite giovanile (DOI)  $\geq 30\%$  (p=0,02). Nei pazienti “responder” la risposta si manteneva per 48 settimane (vedere paragrafo 4.2). Il profilo degli effetti indesiderati della leflunomide e del metotrexate apparivano simili, ma la dose usata nei soggetti più leggeri dava luogo ad un'esposizione

relativamente più bassa (vedere paragrafo 5.2). Questi dati non permettono una raccomandazione posologica efficace e sicura.

#### *Artrite psoriasica*

L'efficacia della leflunomide è stata dimostrata nello studio 3L01, controllato, randomizzato, in doppio cieco, in 188 pazienti con artrite psoriasica, trattati con 20 mg/die. La durata del trattamento è stata di 6 mesi.

La leflunomide 20 mg/die è risultata significativamente superiore al placebo nel ridurre i sintomi dell'artrite nei pazienti con artrite psoriasica. I responder secondo il PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) erano il 59% nel gruppo leflunomide e del 29,7% nel gruppo placebo dopo 6 mesi ( $p < 0,0001$ ). L'effetto della leflunomide sul miglioramento della funzionalità e sulla riduzione delle lesioni cutanee è risultato modesto.

#### *Studi post-marketing*

Uno studio randomizzato ha valutato il tasso di risposta per l'efficacia clinica in pazienti DMARD-naïve ( $n = 121$ ) con AR precoce, che hanno ricevuto 20 mg o 100 mg di leflunomide in due gruppi paralleli durante i primi tre giorni del periodo in doppio cieco. Il periodo iniziale è stato seguito da un periodo di mantenimento in aperto di tre mesi, durante i quali entrambi i gruppi hanno ricevuto 20 mg di leflunomide al giorno. Nessun beneficio incrementale complessivo è stato osservato nella popolazione studiata con l'uso di un regime di dose di carico. I dati di sicurezza ottenuti da entrambi i gruppi di trattamento sono stati coerenti con il profilo noto di sicurezza della leflunomide, tuttavia, l'incidenza di reazioni avverse gastrointestinali e di aumento degli enzimi epatici tendeva ad essere più alta nei pazienti trattati con la 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 della leflunomide *in vivo*.

#### *Assorbimento*

I dati di escrezione ottenuti dallo studio con  $C^{14}$  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 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 mg/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 l'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.

#### *Compromissione 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). Nei pazienti in CAPD, la farmacocinetica dell'A771726 era paragonabile a quella in volontari sani. Con l'emodialisi, l'eliminazione di A771726 è stata più rapida e non dovuta all'estrazione del farmaco nei dializzati.

#### *Compromissione 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.

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di A771726 dopo somministrazione orale di leflunomide è stata studiata in 73 pazienti pediatrici con artrite reumatoide giovanile poliarticolare, con età da 3 a 17 anni. I risultati dell'analisi della farmacocinetica di questi studi hanno dimostrato che i pazienti pediatrici con peso corporeo  $\leq 40$  kg hanno un'esposizione sistemica ridotta (misurata dal C<sub>ss</sub>) al A771726 rispetto ai pazienti adulti con artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.2).

#### *Anziani*

I dati farmacocinetici relativi ai pazienti anziani (> 65 anni) sono limitati ma sono coerenti 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 della compressa:*

Cellulosa microcristallina, amido di mais pregelatinizzato, povidone K30 (E1201), crospovidone (E1201), silice colloidale anidra, magnesio stearato (E470b), lattosio monoidrato.

*Rivestimento:*

Leflunomide Mylan 10 mg

Titanio diossido (E171), lattosio monoidrato, ipromellosa (E464), macrogol 4000.

Leflunomide Mylan 20 mg

Titanio diossido (E171), talco, ipromellosa (E464), macrogol 6000, ossido di ferro giallo (E172).

Leflunomide Mylan 100 mg

Titanio diossido (E171), lattosio monoidrato, ipromellosa (E464), macrogol 4000.

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Leflunomide Mylan 10 mg compresse rivestite con film è confezionato in astucci di cartone contenente blister in PA/ALU/PVC – Alluminio (Alu/Alu) o blister perforato monodose in PA/ALU/PVC – Alluminio (Alu/Alu) o in flacone bianco opaco in HDPE con tappo con un essiccante integrato (silicagel bianco) o una bustina di essiccante.

Confezioni da: 30 e 100 compresse rivestite con film.

Leflunomide Mylan 20 mg compresse rivestite con film è confezionato in astucci di cartone contenente blister in PA/ALU/PVC – Alluminio (Alu/Alu) o blister perforato monodose in PA/ALU/PVC – Alluminio (Alu/Alu) o in flacone bianco opaco in HDPE con tappo con un essiccante integrato (silicagel bianco) o una bustina di essiccante.

Confezioni da: 30, 100 e 500 (solo in flacone HDPE) compresse rivestite con film.

Leflunomide Mylan 100 mg compresse rivestite con film è confezionato in astucci di cartone contenente blister in PA/ALU/PVC – Alluminio (Alu/Alu) o blister perforato monodose in PA/ALU/PVC – Alluminio (Alu/Alu).

Confezioni da: 3 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

041230018 - " 10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PA/ALU/PVC-AL(ALU/ALU)

041230020 - " 10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER PA/ALU/PVC-AL(ALU/ALU)

041230032 - " 10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER MONODOSE PA/ALU/PVC-AL(ALU/ALU)

041230044 - " 10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER MONODOSE PA/ALU/PVC-AL(ALU/ALU)

041230057 - " 10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

041230069 - " 10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

041230071 - " 20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

041230083 - " 20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 500 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

041230095 - " 20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

041230107 - " 20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PA/ALU/PVC-AL(ALU/ALU)

041230119 - " 20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER PA/ALU/PVC-AL(ALU/ALU)

041230121 - " 20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 500 COMPRESSE IN BLISTER PA/ALU/PVC-AL(ALU/ALU)

041230133 - " 20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER MONODOSE PA/ALU/PVC-AL(ALU/ALU)

041230145 - " 20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER MONODOSE PA/ALU/PVC-AL(ALU/ALU)

041230158 - " 20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 500 COMPRESSE IN BLISTER MONODOSE PA/ALU/PVC-AL(ALU/ALU)

041230160 - " 100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 COMPRESSE IN BLISTER MONODOSE PA/ALU/PVC-AL(ALU/ALU)

041230172 - " 100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 COMPRESSE IN BLISTER PA/ALU/PVC-AL(ALU/ALU)

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

26 Gennaio 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco