

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arava 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg лефлуномид (leflunomide).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 78 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла до почти бяла, кръгла филмирана таблетка, с отпечатано ZBN от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лефлуномид е показан за лечение на възрастни пациенти с:

- активен ревматоиден артрит като “болест-модифициращо антиревматично лекарство средство” (БМАЛС),
- активен псориазичен артрит.

Скорошно или едновременно лечение с хепатотоксични или хематотоксични БМАЛС (напр. метотрексат) може да доведе до увеличен риск от сериозни нежелани реакции; следователно, преди започване на лечението с лефлуномид, трябва да бъде внимателно преценено съотношението полза/риск.

Нещо повече, смяната от лефлуномид на друго БМАЛС без спазване на почистващата процедура (вж. точка 4.4), може да увеличи риска от сериозни нежелани реакции дори дълго време след смяната.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и следи от специалисти с опит в лечението на ревматоиден артрит и псориазичен артрит.

Едновременно трябва да се определят аланин аминотрансферазата (АЛАТ) или серумната глутамат-пируват трансфераза (СГПТ) и пълна кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и броя на тромбоцитите, а после да се изследват със същата честота:

- преди започването на лефлуномид,
- веднъж на две седмици през първите 6 месеца от лечението и
- веднъж на всеки 8 седмици след това (вж. точка 4.4).

Дозировка

- При ревматоиден артрит: терапията с лефлуномид обикновено започва с натоварваща доза от 100 mg един път дневно в продължение на 3 дни. Пропускането на натоварващата доза може да намали риска от нежелани събития (вж. точка 5.1).
Препоръчителната поддържаща доза е 10 mg до 20 mg лефлуномид един път дневно, в зависимост от тежестта (активността) на заболяването.
- При псориатичен артрит: терапията с лефлуномид започва с натоварваща доза от 100 mg един път дневно в продължение на 3 дни.
Препоръчителната поддържаща доза е 20 mg лефлуномид един път дневно (вж. точка 5.1).

Терапевтичният ефект обикновено настъпва след 4 до 6 седмици и може допълнително да се подобри за период от 4 до 6 месеца.

Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с лека бъбречна недостатъчност.

Не се изисква промяна на дозата при пациенти над 65-годишна възраст.

Педиатрична популация

Agava не се препоръчва за употреба при пациенти под 18 години, тъй като ефикасността и безопасността при ювенилен ревматоиден артрит (ЮРА) не са установени (вж. точки 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Таблетките Agava са за перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат цели с достатъчно количество течност. Степента на абсорбция на лефлуномид не се повлиява, ако се приема с храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност (особено предшестващ синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе) към активното вещество, към главния активен метаболит терифлуномид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с увредена чернодробна функция.
- Пациенти с тежки имунодефицитни състояния, напр. СПИН.
- Пациенти със значително увредена функция на костния мозък или тежка анемия, левкопения, неутропения или тромбоцитопения, поради причини, различни от ревматоиден или псориатичен артрит.
- Пациенти със сериозни инфекции (вж. точка 4.4).
- Пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност, защото липсва достатъчно клиничен опит при тази група пациенти.
- Пациенти с тежка хипопротеинемия, напр. при нефротичен синдром.
- Бременни жени или жени с детероден потенциал, които не използват подходяща контрацепция по време на лечението с лефлуномид и след това, докато плазмените нива на активния метаболит са над 0,02 mg/l (вж. точка 4.6). Преди започване на лечението с лефлуномид трябва да се изключи бременност.

- Кърмещи жени (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едновременното приложение на хепатотоксични или хематотоксични БМАЛС (напр. метотрексат) не се препоръчва.

Активният метаболит на лефлуномид, А771726, има дълъг полуживот, обикновено от 1 до 4 седмици. Могат да възникнат сериозни нежелани реакции (напр. хепатотоксичност, хематотоксичност, или алергични реакции, вж. по-долу), дори ако лечението с лефлуномид е било спряно. Следователно, когато възникне подобна токсичност или ако по някаква друга причина А771726 трябва да бъде отстранен бързо от организма, трябва да се спазва очистващата процедура. Процедурата може да се повтори, ако е клинично необходимо.

За очистващата процедура и други препоръчителни мерки в случай на желана или непредвидена бременност, вижте точка 4.6.

Чернодробни реакции

Редки случаи на тежко чернодробно увреждане, включително с фатален изход са били съобщавани по време на лечението с лефлуномид. Повечето от случаите са възникнали през първите 6 месеца на лечението. Често е налице съпътстваща терапия с други хепатотоксични лекарствени продукти. Важно е да се следват точно препоръките за проследяване.

Трябва да се определи АЛАТ (СГПТ) преди започване на лефлуномид, а после да се изследва със същата честота като пълната кръвна картина (на всеки две седмици) през първите шест месеца от лечението, а след това веднъж на всеки 8 седмици.

При увеличение на АЛАТ (СГПТ) от 2 до 3 пъти над горната граница на нормата, може да се обсъди намаляване на дозата от 20 mg на 10 mg, като трябва да бъде проведено ежеседмично наблюдение. Ако увеличението на АЛАТ (СГПТ) е 2 пъти над нормата и персистира, или увеличението е повече от 3 пъти над нормата, приемането на лефлуномид трябва се преустанови и да се премине към очистващата процедура. Препоръчва се продължаване на мониторирането на чернодробните ензими след преустановяване на лечението с лефлуномид до нормализиране на ензимните нива.

Поради възможността за допълнителни хепатотоксични ефекти, се препоръчва употребата на алкохол да се избягва по време на лечението с лефлуномид.

Тъй като активният метаболит на лефлуномид, А771726, се свързва в голяма степен с протеините и се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна секреция, плазмените нива на А771726 се очаква да бъдат повишени при пациенти с хипопротеинемия. Arava е противопоказан при пациенти с тежка хипопротеинемия или увредена функция на черния дроб (вж. точка 4.3).

Хематологични реакции

Едновременно с АЛАТ, трябва да се направи пълна кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и тромбоцитите, преди започване на лечението с лефлуномид, както и веднъж на две седмици през първите 6 месеца от лечението и веднъж на всеки 8 седмици след това.

При пациенти с предшестваща анемия, левкопения и/или тромбоцитопения, а така също и при пациенти с увредена функция на костния мозък или при такива с риск от подтискане на костния мозък, рискът от хематологични нарушения е увеличен. Ако възникнат такива ефекти, трябва да се вземе предвид очистване (вж. по-долу) за намаляване на плазмените нива на А771726.

В случай на тежки хематологични реакции, включително панцитопения, Arava и всяка едновременна миелосупресивна терапия трябва да се спре и да се започне почистваща процедура от лефлуномид.

Комбинация с други лечения

Употребата на лефлуномид с антималярийни препарати, използвани при ревматични заболявания (напр. хлороквин и хидроксиклороквин), интрамускулно или перорално злато, D-пенициламин, азатиоприн и други имunosупресивни средства, включително инхибитори на тумор-некротизиращ фактор-алфа, до момента не е достатъчно изследвана в рандомизирани изпитвания (с изключение на метотрексат, вж. точка 4.5). Рискът, свързан с комбинираното лечение, особено от продължителното лечение, не е известен. Тъй като такова лечение може да доведе до натрупваща се или дори до синергична токсичност (напр. хепато- или хематотоксичност), комбинацията с друго БМАЛС (напр. метотрексат) не е препоръчителна.

Едновременното приложение на терифлуномид с лефлуномид не се препоръчва, тъй като лефлуномид е изходното съединение на терифлуномид.

Преминаване към друго лечение

Тъй като лефлуномид се задържа дълго в организма, преминаването към друго БМАЛС (напр. метотрексат) без извършване на почистващата процедура (вж. по-долу) може да засили възможността от допълнителни рискове дори дълго време след смяната (кинетично взаимодействие, органна токсичност).

По същия начин, скорошно лечение с хепатотоксични или хематотоксични лекарствени продукти (напр. метотрексат) може да доведе до увеличени нежелани реакции; следователно, преди започване на лечението с лефлуномид, трябва да бъде внимателно преценено съотношението полза/риск и се препоръчва стриктно проследяване в началната фаза след смяната.

Кожни реакции

В случай на улцерозен стоматит, приложението на лефлуномид трябва да се преустанови.

Много редки случаи на синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) са съобщавани при пациенти, лекувани с лефлуномид. Когато се наблюдават кожни и/или мукозни промени, които пораждат подозрение за такива тежки реакции, Arava и всяка друга възможно свързана терапия трябва да бъде преустановена и да се започне незабавно почистващата процедура от лефлуномид. В такива случаи е необходимо пълно почистване. В такива случаи повторното приемане на лефлуномид е противопоказано (вж. точка 4.3).

Има съобщения за пустулозен псориазис и влошаване на псориазис след употреба на лефлуномид. Може да се обмисли преустановяване на лечението, като се вземат предвид заболяването на пациента и анамнезата.

При пациенти по време на терапия с лефлуномид могат да се появят кожни язви. Ако има съмнение за кожна язва, свързана с лефлуномид или ако кожните язви персистират въпреки подходящата терапия, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с лефлуномид и процедура за пълно почистване. Решението за възобновяване на лечението с лефлуномид след кожни язви трябва да се основава на клинична преценка за адекватно заздравяване на раните.

По време на лечението с лефлуномид при пациенти може да се наблюдава трудно заздравяване на рани след операция. Въз основа на индивидуална оценка може да се обмисли прекъсване на лечението с лефлуномид в перихирургичния период и прилагане на почистваща процедура,

както е описано по-долу. В случай на прекъсване решението за възобновяване на лечението с лефлуномид трябва да се основава на клиничната преценка за адекватно заздравяване на раната.

Инфекции

Известно е, че лекарствените продукти с имunosупресивни свойства - като лефлуномид - могат да направят пациентите по-чувствителни към инфекции, включително опортюнистични инфекции. Инфекциите могат да бъдат по-тежки по естество и следователно да изискват ранно и енергично лечение. В случай, че възникне тежка неконтролируема инфекция, може да е необходимо да се прекъсне лечението с лефлуномид и да се започне очистваща процедура, както е описано по-долу.

Съобщавани са редки случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML) при пациенти, приемащи лефлуномид заедно с други имunosупресори.

Преди започване на лечението, всички пациенти трябва да се изследват за активна и неактивна („латентна“) туберкулоза, съгласно локалните препоръки. Това може да включва медицинска анамнеза, възможен предшествващ контакт с туберкулоза и/или подходящ скрининг, като например рентгенография на белите дробове, туберкулинов тест и/или интерферон-гама тест, както е приложимо. На предписващите лекари трябва да се напомня за риска от фалшиво отрицателни резултати от туберкулиновия кожен тест, особено при пациенти, които са тежко болни или имунокомпрометирани. Пациентите с анамнеза за туберкулоза трябва да се проследяват внимателно поради възможността за реактивиране на инфекцията.

Респираторни реакции

Съобщава се за интерстициална белодробна болест, както и редки случаи на белодробна хипертония и белодробни нодули по време на лечение с лефлуномид (вж. точка 4.8). Рискът от настъпването на интерстициална белодробна болест и белодробна хипертония може да бъде повишен при пациенти с анамнеза за интерстициална белодробна болест. Интерстициалната белодробна болест е потенциално фатално нарушение, което може да възникне остро по време на терапията. Пулмонарните симптоми, като кашлица и задух, могат да бъдат причина за преустановяване на лечението и подходящо последващо изследване.

Периферна невропатия

При пациенти, получаващи Arava са съобщени случаи на периферна невропатия. Повечето пациенти са се подобрили след прекратяване на Arava. Наблюдава се обаче широка вариабилност по отношение на крайния изход, т.е. при някои пациенти невропатията е отзвучала, а някои пациенти са имали персистиращи симптоми. Възраст над 60 години, съпътстващи невротоксични лекарства и диабет могат да повишат риска от периферна невропатия. Ако пациент, който приема Arava развие периферна невропатия, трябва да се обсъди прекратяване на лечението с Arava и провеждане на процедура за елиминиране на лекарствения продукт (вж. точка 4.4).

Колит

При пациентите, лекувани с лефлуномид, е съобщено за колит, включително микроскопичен колит. Пациентите на лечение с лефлуномид, при които възниква необяснима хронична диария, трябва да бъдат подложени на подходящи диагностични процедури.

Кръвно налягане

Кръвното налягане трябва да се измери преди началото на лечението с лефлуномид и периодически след това.

Възпроизводство (препоръки към мъжете)

Мъжете пациенти трябва да бъдат наясно за възможна медирана от мъжа фетална токсичност. Трябва да бъде осигурена също подходяща контрацепция по време на лечението с лефлуномид.

Няма точни данни за риска от медираната от мъжа фетална токсичност. Проучвания при животни за оценка на този специфичен риск обаче, не са провеждани. За намаляване на всеки възможен риск, мъжете, желаещи да бъдат бащи, трябва да вземат предвид преустановяване на употребата на лефлуномид и да приемат колестирамин 8 g 3 пъти дневно за 11 дни или 50 g активен въглен на прах 4 пъти дневно за 11 дни.

И в двата случая плазмената концентрация на A771726 тогава трябва да се измери за пръв път. След това плазмената концентрация на A771726 трябва да се определи отново след интервал от поне 14 дни. Ако двете плазмени концентрации са под 0,02 mg/l и след период на изчакване най-малко от 3 месеца, рискът от фетална токсичност е много нисък.

Очистваща процедура

Колестирамин в доза 8 g се прилага 3 пъти дневно. Алтернативно, 50 g активен въглен на прах може да се приложи 4 пъти дневно. Продължителността на цялостното почистване обикновено е 11 дни. Продължителността може да се промени в зависимост от клиничните или лабораторни показатели.

Лактоза

Агава съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Влияние върху определянето на нивата на йонизиран калций

Възможно е измерването на нивата на йонизиран калций да покаже фалшиво понижени стойности при лечение с лефлуномид и/или терифлуномид (активният метаболит на лефлуномид) в зависимост от вида на използвания анализатор на йонизиран калций (напр. кръвно-газов анализатор). Поради това при пациентите, лекувани с лефлуномид или терифлуномид, е необходимо да се провери достоверността на измерените понижени нива на йонизиран калций. В случай на съмнителни резултати се препоръчва да се определи общата концентрация на албумин-коригиран калций в серума.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Увеличаване броя на нежеланите реакции може да се наблюдава при скорошна или едновременна употреба на хепатотоксични или хематотоксични лекарствени продукти или когато лечението с лефлуномид се последва от приемането на такива лекарствени продукти без период на отмиване (вж. също упътването относно комбинация с други лечения, точка 4.4). Следователно се препоръчва внимателно проследяване на чернодробните ензими и хематологичните показатели в началната фаза при смяна на терапията.

Метотрексат

При малко (n=30) проучване с едновременно приложение на лефлуномид (10 до 20 mg дневно) с метотрексат (10 до 25 mg седмично), е наблюдавано 2- до 3-кратно увеличение на чернодробните ензими при 5 от 30 пациенти. Всички увеличения са отзвучали, 2 с продължаване на двата лекарствени продукта и 3 след преустановяване на лефлуномид. Увеличение, по-голямо от 3-пъти е наблюдавано при други 5 пациента. Всички те също са

отзвучали, 2 с продължаване на двата лекарствени продукта и 3 след преустановяване на лефлуномид.

При пациенти с ревматоиден артрит, не е установено фармакокинетично взаимодействие между лефлуномид (10 до 20 mg дневно) и метотрексат (10 до 25 mg седмично).

Ваксинации

Няма клинични данни за ефикасността и безопасността на ваксинациите по време на лечение с лефлуномид. Ваксинирането с живи атенюирани ваксини обаче, не се препоръчва. Дългият полуживот на лефлуномид трябва да се има предвид, когато се планува приложение на жива атенюирана ваксина след спиране на Agava.

Варфарин и други кумаринови антикоагуланти

Има съобщения за случаи на увеличено протромбиново време, когато лефлуномид и варфарин се приемат едновременно. В клинично фармакологично проучване е наблюдавано фармакодинамично взаимодействие с варфарин и A771726 (вж. по-долу). Поради това, при едновременно приложение на варфарин или друг кумаринов антикоагулант, се препоръчва внимателно проследяване на международното нормализирано съотношение (INR) и наблюдение.

НСПВС/Кортикостероиди

Ако пациентът вече приема нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и/или кортикостероиди, те може да се продължат след започване на лечението с лефлуномид.

Ефект на други лекарствени продукти върху лефлуномид:

Холестирамин или активен въглен

Препоръчва се пациентите, приемащи лефлуномид, да не се лекуват с холестирамин или активен въглен на прах, тъй като това води до бързо и значително намаляване на плазмената концентрация на A771726 (активният метаболит на лефлуномид; вж. също точка 5). Счита се, че механизмът се дължи на прекъсване на ентерохепаталния цикъл и/или на стомашно-чревното отделяне на A771726.

CYP450 инхибитори и индуктори

Проучвания *in vitro* за инхибиране при човешки чернодробни микрозоми показват, че цитохром P450 (CYP) 1A2, 2C19 и 3A4 участват в метаболизма на лефлуномид. Проучване *in vivo* за взаимодействие с лефлуномид и циметидин (неспецифичен слаб инхибитор на цитохром P450 (CYP)) показва липса на значимо влияние върху експозицията на A771726. След едновременно приложение на еднократна доза лефлуномид при пациенти, приемащи многократни дози рифампицин (неспецифичен цитохром P-450 индуктор), максималните нива на A771726 се увеличават приблизително с 40%, докато AUC не се променя значително. Механизмът на този ефект е неясен.

Ефект на левлуномид върху други лекарствени продукти:

Перорални контрацептиви

При проучване, при което левлуномид е прилаган едновременно с трифазни перорални контрацептиви, съдържащи 30 µg етинилестрадиол, на здрави жени доброволки, не е наблюдавано намаляване на контрацептивната активност на противозачатъчното средство, а фармакокинетиката на А771726 е в предвижданите граници. Наблюдавано е фармакокинетично взаимодействие с перорални контрацептиви и А771726 (вж. по-долу).

Проведени са следните фармакокинетични и фармакодинамични проучвания за взаимодействията с А771726 (главен активен метаболит на левлуномид). Тъй като подобни взаимодействия лекарство-лекарство не могат да се изключат за левлуномид в препоръчителните дози, следните резултати от изпитванията и препоръки трябва да се имат предвид при пациенти, лекувани с левлуномид:

Ефект върху репаглинид (субстрат на CYP2C8)

Наблюдавано е повишаване на средната C_{max} и AUC на репаглинид (съответно 1,7- и 2,4-пъти), след многократно приложение на А771726, което предполага че А771726 е инхибитор на CYP2C8 *in vivo*. Ето защо се препоръчва проследяване на пациентите при едновременна употреба на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C8, като например репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон или розиглитазон, тъй като те могат да имат по-висока експозиция.

Ефект върху кофеин (субстрат на CYP1A2)

Многократното приложение на А771726 намалява средната C_{max} и AUC на кофеин (субстрат на CYP1A2), съответно с 18% и 55%, което предполага че А771726 може да бъде слаб индуктор на CYP1A2 *in vivo*. Поради това лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP1A2 (като например дулоксетин, алосетрон, теофилин и тизанидин), трябва да се използват с повишено внимание по време на лечението, тъй като това би могло да доведе до намаляване на ефикасността на тези продукти.

Ефект върху субстрати на органичния анионен транспортер 3 (OAT3)

Наблюдавано е повишаване на средната C_{max} и AUC на цефаклор (съответно 1,43- и 1,54-пъти) след многократно приложение на А771726, което предполага че А771726 е инхибитор на OAT3 *in vivo*. Поради това е необходимо повишено внимание, когато се прилага едновременно със субстрати на OAT3, като цефаклор, бензилпеницилин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат, зидовудин.

Ефект върху BCRP (протеин на резистентност на рак на гърдата) и/или субстрати на органичния анионен транспортиращ полипептид В1 и В3 (OATP1В1/В3)

Наблюдавано е повишаване на средните C_{max} и AUC на розувастатин (съответно 2,65- и 2,51-пъти) след многократно приложение на А771726. Въпреки това, не се наблюдава видимо въздействие на това повишаване на плазмената експозиция на розувастатин върху активността на HMG-CoA редуктазата. Ако се използват едновременно, дозата на розувастатин не трябва да надхвърля 10 mg веднъж дневно. За други субстрати на BCRP (напр. метотрексат, топотекан, сулфасалазин, даунорубицин, доксорубицин) и семейството на OATP, особено инхибитори на HMG-CoA редуктазата (напр. симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглинид, репаглинид, рифампицин) едновременното приложение трябва също да се извършва с повишено внимание. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на прекомерна експозиция на лекарствените продукти и трябва да се има предвид намаляване на дозата на тези лекарствени продукти.

Ефект върху перорални контрацептиви (0,03 mg етинилестрадиол и 0,15 mg левоноргестрел)

Наблюдавано е повишаване на средната C_{max} и AUC₀₋₂₄ на етинилестрадиол (съответно 1,58- и 1,54-пъти) и C_{max} и AUC₀₋₂₄ на левоноргестрел (съответно 1,33- и 1,41-пъти) след многократно

приложение на A771726. Въпреки че не се очаква това взаимодействие да повлияе неблагоприятно ефикасността на пероралните контрацептиви, трябва да се обърне внимание на вида на лечението с перорален контрацептив.

Ефект върху варфарин (субстрат на CYP2C9)

Многократното приложение на A771726 не е имало ефект върху фармакокинетиката на S-варфарин, което показва, че A771726 не е инхибитор или индуктор на CYP2C9. Наблюдавано е обаче намаление с 25% на максималното международно нормализирано съотношение (INR), когато A771726 се прилага едновременно с варфарин, в сравнение със самостоятелно приложение на варфарин. Ето защо, когато варфарин се прилага едновременно, се препоръчва стриктно проследяване на INR и наблюдение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Активният метаболит на лефлуномид, A771726 може да причини тежки малформации на новороденото, ако се прилага по време на бременност. Arava е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 2 години след лечението (вж. “Период на изчакване” по-долу) или до 11 дни след лечението (вж. скъсения “Период на почистване” по-долу).

Пациентката трябва да бъде уведомена, че ако има някакво забавяне на мензиса или някаква друга причина да подозира бременност, тя трябва веднага да предупреди лекаря за извършването на тестове за бременност, и ако са положителни, лекарят и пациентката трябва да обсъдят риска за бременността. Възможно е чрез бързо намаляване на нивото на активния метаболит в кръвта, чрез започване на процедурата за елиминиране на лекарството, описана по-долу, още при първото забавяне на мензиса да се намали риска за плода от лефлуномид.

При малко проспективно проучване при жени (n=64), забременели непланирано, докато са приемали лефлуномид за не повече от три седмици след зачеването и с последваща процедура за елиминиране на лекарството, не са наблюдавани значими разлики (p=0,13) в общата честота на значими структурни дефекти (5,4%), в сравнение с която и да е от сравнителните групи (4,2% в групата със заболяване [n=108] и 4,2% при здрави бременни жени [n=78]).

При жени, които приемат лефлуномид и искат да забременеят, се препоръчва една от следните процедури, за да се констатира, че плодът не е изложен на токсични концентрации на A771726 (таргетна концентрация под 0,02 mg/l):

Период на изчакване

Може да се очаква плазмените нива на A771726 да бъдат над 0,02 mg/l за продължителен период. Може да се очаква концентрацията да спадне под 0,02 mg/l около 2 години след спиране на лечението с лефлуномид.

След 2-годишен период на изчакване, плазмената концентрация на A771726 се измерва за първи път. След това плазмената концентрация на A771726 трябва да се определи отново след интервал от поне 14 дни. Ако двете плазмени концентрации са под 0,02 mg/l, не се очаква тератогенен риск.

За допълнителна информация относно изследването, моля, свържете се с Притежателя на разрешението за употреба или с локалния му представител (вж. точка 7).

Очистваща процедура

След спиране на лечението с лефлуномид:

- колестирамин 8 g се прилага 3 пъти дневно за период от 11 дни,
- или 50 g активен въглен на прах се прилага 4 пъти дневно за период от 11 дни.

И при двете процедури обаче, се изисква проверка с 2 отделни теста през интервал от поне 14 дни и период на изчакване от месец и половина между първата поява на плазмена концентрация под 0,02 mg/l и оплождането.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани, че се налага период на изчакване от 2 години след спиране на лечението, преди те да може да забременяват. Ако периодът на изчакване от приблизително 2 години, с използване на надеждна контрацепция се счита за непрактичен, може да се препоръча профилактично назначаване на очистваща процедура.

И колестирамин, и активен въглен на прах могат да повлияят абсорбцията на естрогени и прогестагени така, че надеждна контрацепция с перорални контрацептиви да не може да бъде осигурена по време на очистващата процедура с колестирамин или активен въглен на прах. Препоръчва се използване на алтернативни контрацептивни методи.

Кърмене

Проучванията при животни показват, че лефлуномид или неговите метаболити преминават в млякото. Затова, кърмещите жени не трябва да приемат лефлуномид.

Фертилитет

Резултатите от проучванията върху фертилитета при животни не са показали ефект върху мъжкия и женския фертилитет, но при проучванията за токсичност при многократно прилагане са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжките репродуктивни органи (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В случаи на нежелани реакции като замаяност, способността на пациентите да се концентрират и да реагират правилно може да бъде нарушена. В такива случаи пациентите трябва да се въздържат от шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при лефлуномид са: леко повишаване на кръвното налягане, левкопения, парестезия, главоболие, замаяност, диария, гадене, повръщане, нарушения на устната лигавица (напр. афтозен стоматит, язви в устата), коремна болка, засилен косопад, екзема, обрив (включително макулопапулозен обрив), сърбеж, суха кожа, теносиновит, повишаване на СРК, анорексия, загуба на тегло (обикновено незначима), астения, леки алергични реакции и повишаване на чернодробните показатели (трансаминази (особено АЛАТ), по-рядко гама-GT, алкална фосфатаза, билирубин)).

Класификация на очакваните честоти:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации

Редки: тежки инфекции, включително сепсис, който може да бъде фатален

Както други средства с имunosупресивен потенциал, лефлуномид може да увеличи податливостта към инфекции, включително опортюнистични инфекции (вж. също точка 4.4). Следователно общата честота на инфекциите може да се увеличи (особено на ринит, бронхит и пневмония).

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Рискът от злокачественост, особено лимфопролиферативни нарушения, е увеличен при употребата на някои имunosупресори.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: левкопения (левкоцити >2 g/l)

Нечести: анемия, лека тромбоцитопения (тромбоцити <100 g/l)

Редки: панцитопения (вероятно дължаща се на антипролиферативен механизъм), левкопения (левкоцити <2 g/l), еозинофилия

Много редки: агранулоцитоза

Скорошна, едновременна или последваща употреба на потенциално миелотоксични средства може да бъде свързана с по-висок риск от хематологични реакции.

Нарушения на имунната система

Чести: леки алергични реакции

Много редки: тежки анафилактични/анафилактоидни реакции, васкулит, включително кожен некротизиращ васкулит

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: повишаване на СРК

Нечести: хипокалиемия, хиперлипидемия, хипофосфатемия

Редки: повишаване на LDH

С неизвестна

честота: хипоурикемия

Психични нарушения

Нечести: тревожност

Нарушения на нервната система

Чести: парестезия, главоболие, замаяване, периферна невропатия

Сърдечни нарушения

Чести: леко повишаване на кръвното налягане

Редки: значително повишаване на кръвното налягане

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: интерстициална белодробна болест (включително интерстициален пневмонит), която може да бъде фатална

С неизвестна честота: белодробна хипертония, белодробен нодул

Стомашино-чревни нарушения

Чести: колит, включително микроскопичен колит, като например лимфоцитен колит, колагенозен колит, диария, гадене, повръщане, увреждане на устната лигавица (напр. афтозен стоматит, язви в устата), коремна болка
Нечести: нарушения във вкуса
Много редки: панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Чести: повишаване на чернодробните показатели (трансаминази [особено АЛТ], по-рядко гама-ГТ, алкална фосфатаза, билирубин)
Редки: хепатит, жълтеница/холестаза
Много редки: тежко чернодробно увреждане като чернодробна недостатъчност и остра чернодробна некроза, които могат да бъдат фатални

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: засилен косопад, екзема, обрив (включително макулопапулозен обрив), сърбеж, суха кожа
Нечести: уртикария
Много редки: токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
С неизвестна честота: кожен лупус еритематодес, пустулозен псориазис или влошаване на псориазис, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), кожна язва

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: теносиновит
Нечести: руптура на сухожилие

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота: бъбречна недостатъчност

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: гранично (обратимо) понижаване на количеството на сперматозоидите, общия брой сперматозоиди и подвижността им

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: анорексия, загуба на тегло (обикновено незначима), астения

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

Има съобщения за случаи на хронично предозиране при пациенти, приемащи Arava в дневни дози до пет пъти по-големи от препоръчителната дневна доза, и случаи на остро предозиране при възрастни и деца. Няма съобщения за нежелани събития при по-голямата част от случаите на предозиране. Нежеланите събития, съвместими с профила на безопасност на лефлуномид са: коремна болка, гадене, диария, повишени чернодробни ензими, анемия, левкопения, сърбеж и обрив.

Овладяване

В случай на предозиране или токсичност, се препоръчва приемането на колестирамин или активен въглен, за ускоряване на елиминирането. Колестирамин, приложен перорално в доза от 8 g три пъти дневно за 24 часа на трима здрави доброволци е намалил плазмените нива на A771726 с около 40% за 24 часа и с 49% до 65% за 48 часа.

Доказано е, че приложението на активен въглен (прах, приготвен като суспензия) през устата или чрез назогастрална сонда (50 g на всеки 6 часа за 24 часа), намалява плазмените концентрации на активния метаболит A771726 с 37% за 24 часа и с 48% за 48 часа. Тези очистващи процедури може да се повторят при клинична необходимост.

Проучвания при хемодиализа и CAPD (хронична амбулаторна перитонеална диализа) показват, че A771726, основният метаболит на лефлуномид не може да се диализира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни имуносупресори, АТС код: L04AK01

Фармакология при хора

Лефлуномид е болест-модифициращо антиревматично лекарство с антипролиферативни свойства.

Фармакология при животни

Лефлуномид е ефективен при модели на артрит и други автоимунни заболявания при животни, а така също и при трансплантация, главно ако се приложи във фазата на сенсibiliзиране. Той има имуномодулиращи/имуносупресивни свойства, действа като антипролиферативно средство с противовъзпалителни свойства. При животински модели на автоимунни заболявания лефлуномид показва най-добър протективен ефект при приложение в ранната фаза на развитие на заболяването.

In vivo той бързо и почти напълно се метаболизира до A771726, който е активен *in vitro* и се предполага, че е отговорен за терапевтичния ефект.

Механизъм на действие

A771726, активният метаболит на лефлуномид, подтиска ензима дихидрооротат дехидрогеназа (DHODH) при хора и проявява антипролиферативно действие.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

Ефикасността на Arava при лечение на ревматоиден артрит е доказана при 4 контролирани изпитвания (1 във фаза II и 3 във фаза III). При фаза II изпитването, проучване YU203, 402 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на плацебо (n=102), лефлуномид 5 mg (n=95), 10 mg (n=101), или 25 mg/дневно (n=104). Лечението е продължило 6 месеца.

Всички пациенти във фаза III изпитванията са приемали начална доза от 100 mg за три дни. При проучването MN301, 358 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на лефлуномид 20 mg дневно (n=133), сулфасалазин 2 g дневно (n=133) или плацебо (n=92). Лечението е продължило 6 месеца.

Проучването MN303 е факултативно сляпо 6 месечно продължение на проучване MN301 без плацебо група, при което се сравнява ефектът от 12 месечно приемане на лефлуномид и сулфасалазин.

При проучването MN302, 999 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на лефлуномид 20 mg/дневно (n=501) или метотрексат 7,5 mg/седмично до 15 mg/седмично (n=498). Добавянето на фолиева киселина е било по избор и е прилагано само при 10% от пациентите. Лечението е продължило 12 месеца.

При проучване US301, 482 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на лефлуномид 20 mg/дневно (n=182), метотрексат 7,5 mg/седмично до 15 mg/седмично (n=182), или плацебо (n=118). Всички пациенти са получавали по 1 mg фолиева киселина два пъти дневно. Лечението е продължило 12 месеца.

Лефлуномид в дневна доза най-малко 10 mg (10 до 25 mg в проучване YU203, 20 mg в проучвания MN301 и US301) е показал статистически значимо по-добър ефект от плацебо при намаляване на признаците и симптомите на ревматоидния артрит при всички 3 плацебо-контролирани изпитвания. Степента на отговор на лечението по класификацията на ACR (Американския колеж по ревматология), в проучването YU203 е 27,7% при плацебо, 31,9% при 5 mg, 50,5% при 10 mg и 54,5% при 25 mg/дневно. При фаза III изпитванията, степента на отговор по ACR за лефлуномид 20 mg/дневно, спрямо плацебо е 54,6%, спрямо 28,6% (проучване MN301) и 49,4%, спрямо 26,3% (проучване US301). След 12 месеца на активно лечение, степента на отговор по ACR при пациентите на лефлуномид е 52,3% (проучвания MN301/303), 50,5% (проучване MN302) и 49,4% (проучване US301), в сравнение с 53,8% при пациентите на сулфасалазин (проучвания MN301/303), и метотрексат - 64,8% (проучване MN302) и 43,9% (проучване US301). При проучване MN302 лефлуномид е значително по-слабо ефективен от метотрексат. Обаче, при проучване US301 не са установени значими разлики между лефлуномид и метотрексат, в първичните параметри за ефикасност. Не е наблюдавана разлика между лефлуномид и сулфасалазин (проучване MN301). Ефектът от лечението с лефлуномид се е проявил след 1 месец, стабилизирил се е след 3 до 6 месеца и е продължил по време на целия курс на лечение.

Рандомизирано, двойно-сляпо, паралелногрупово, нонинфериорно проучване, сравнява относителната ефикасност на две различни дневни поддържащи дози лефлуномид 10 mg и 20 mg. От резултатите може да се заключи, че резултатите за ефикасност на поддържащата доза от 20 mg са по-благоприятни, но от друга страна, резултатите за безопасност са в полза на поддържащата доза от 10 mg.

Педиатрична популация

Лефлуномид е изследван в отделно мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно-контролирано изпитване при 94 пациенти (47 в група) с полиартикуларен тип ювенилен ревматоиден артрит. Пациентите са на възраст 3-17 години, с активен полиартикуларен тип ЮРА, независимо от началото на заболяването и не са лекувани досега с метотрексат или лефлуномид. В това изпитване, натоварващата доза и поддържащата доза на лефлуномид са определени в три категории, в зависимост от теглото: <20 kg, 20-40 kg и >40 kg. След 16 седмици на лечение, разликата в степента на отговор е статистически значима в полза на метотрексат при ЮРА. Определяне на подобрението (ОП) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). При реагиралите, този отговор е поддържан в продължение на 48 седмици (вж. точка 4.2).

Характерът на нежеланите събития на лефлуномид и метотрексат изглежда сходен, но дозата, използвана при пациенти с по-ниско тегло, води до относително ниска експозиция (вж. точка 5.2). Тези данни не позволяват ефективна и безопасна препоръка за дозировка.

Псориатичен артрит

Ефикасността на Arava при лечение на псориатичен артрит е доказана при контролирано, рандомизирано, двойно-сляпо проучване 3L01 при 188 пациенти с псориатичен артрит, лекувани с 20 mg/ден. Продължителността на лечение е 6 месеца.

Лефлуномид 20 mg/ден е значително по-добър от плацебо за намаляване на артритните симптоми при пациенти с псориатичен артрит: КОЛПА (Критерии за отговор към лечението на

псориатичен артрит) реагиралите са 59% в групата на лефлуномид и 29,7% в групата на плацебо до 6 месеца ($p < 0,0001$). Ефектът на лефлуномид върху подобряване на функцията и намаляване на кожните лезии е умерен.

Постмаркетингови проучвания

Рандомизирано проучване оценява клинично ефикасната степен на отговор при нелекувани с БМАЛС пациенти ($n=121$) с ранен РА, които са получавали 20 mg или 100 mg лефлуномид в две паралелни групи, по време на началния тридневен двойносляп период. Началният период е последван от тримесечен открит поддържащ период, по време на който и двете групи са получавали лефлуномид в доза 20 mg дневно. Не е наблюдавано нарастване на общата полза в изследваната популация при приложението на натоварваща схема на прилагане. Данните за безопасност, получени от двете групи на лечение, са в съответствие с известния профил на безопасност на лефлуномид, като честотата на стомашно-чревни нежелани събития и на повишени чернодробни ензими е по-висока при пациентите, получаващи натоварваща доза от 100 mg лефлуномид.

5.2 Фармакокинетични свойства

Лефлуномид бързо се метаболизира до активния си метаболит, А771726 чрез “first pass” метаболизъм (чрез отваряне на пръстена) в чревната стена и черния дроб. При проучване с изотопно белязан ^{14}C -лефлуномид при трима здрави доброволци, не е намерен непроменен лефлуномид в плазмата, урината или фекалиите. При други проучвания, рядко се откриват количества непроменен лефлуномид в плазмата, в плазмени нива от порядъка на ng/ml. Единственият радиоактивен метаболит в плазмата е А771726. Този метаболит е отговорен и за ефектите на Arava *in vivo*.

Абсорбция

Данни за екскрецията от проучване с ^{14}C показват, че най-малко 82 до 95% от дозата се абсорбира. Времето за достигане на максималната плазмена концентрация на А771726 е много различно: между 1 и 24 часа след еднократно приемане. Лефлуномид може да се приема едновременно с храна, тъй като степента на абсорбция е сравнима на гладно състояние и след хранене. Поради извънредно дългия полуживот на А771726 (около 2 седмици), при клиничните проучвания е използвана натоварваща доза от 100 mg за 3 дни за по-бързо достигане на стационарни нива на А771726. Изчислено е, че без натоварваща доза, за достигането на стационарни плазмени концентрации ще са необходими почти два месеца приложение. При проучвания с многократно приложение, при пациенти с ревматоиден артрит, фармакокинетичните параметри на А771726 са линейни за дозовия диапазон от 5 до 25 mg. При тези проучвания, клиничният ефект е пряко свързан с плазмената концентрация на А771726 и на дневната доза на лефлуномид. При доза от 20 mg/дневно, средната плазмена концентрация на А771726 в стационарно състояние е приблизително 35 $\mu\text{g/ml}$. При стационарно състояние плазмените нива са около 33-35 пъти по-високи, сравнени с тези при единична доза.

Разпределение

В човешката плазма А771726 се свързва екстензивно с протеините (албумините). Несвързаната част е около 0,62%. Свързването на А771726 с плазменния албумин е линейно в рамките на терапевтичните плазмени концентрации. То е леко намалено и вариабилно при пациенти с ревматоиден артрит или хронична бъбречна недостатъчност. Екстензивното свързване на А771726 с протеините може да доведе до изместване на други екстензивно свързани лекарства. Проучвания *in vitro* за взаимодействие на ниво свързване с плазмените протеини с варфарин в клинично значими концентрации не показват взаимодействия. Подобни проучвания с ибупрофен и диклофенак също не показват изместване на А771726 от мястото му на свързване, докато несвързаната фракция на А771726 се увеличава 2 до 3 пъти при наличие на толбутамид. А771726 измества ибупрофен, диклофенак и толбутамид, но несвързаната фракция на тези лекарствени продукти се увеличава само с 10 до 50%. Няма данни за клинично значение на тези ефекти. Поради значителното си свързване с плазмените белтъци А771726 има нисък обем на разпределение (около 11 литра). Не е установено преференциално поемане от еритроцитите.

Биотрансформация

Лефлуномид се метаболизира до един основен (А771726) и много други второстепенни метаболити, включително ТФМА (4-трифлуорометиланилин). Метаболитната биотрансформация на лефлуномид до А771726 и последващият метаболизъм на А771726 не се контролира от единичен ензим и се извършва както в микрозомалната, така и в цитозолната клетъчни фракции. Проучвания за взаимодействие с циметидин (неспецифичен инхибитор на цитохром Р450) и рифампицин (неспецифичен цитохром Р450 индуктор) показват, че *in vivo* СУР ензимите участват в метаболизма на лефлуномид само в малка степен.

Елиминиране

Елиминирането на А771726 е бавно и се характеризира с клирънс от порядъка на 31 ml/h. Елиминационният полуживот е от порядъка на 2 седмици. След приложение на белязана с изотоп доза лефлуномид, радиоактивността се отделя еднакво във фекалиите, вероятно чрез елиминиране с жлъчката, и в урината. А771726 може да се открие в урината и фекалиите до 36 дни след еднократно приемане. Главните метаболити в урината са глюкурониди на лефлуномид (главно в пробите от 0 до 24 часа) и оксанилово производно на А771726. Във фекалиите се открива главно А771726.

Установено е, че при хора приложението на перорална суспензия активен въглен на прах или колестирамин води до бързо и значително ускоряване на екскрецията на А771726 и намаляване на плазмените концентрации (вж. точка 4.9). Това се дължи на стомашно-чревен механизъм на отделяне и/или на прекъсване на ентеро-хепаталния цикъл.

Бъбречно увреждане

Лефлуномид е приложен в единична перорална доза от 100 mg при 3 пациенти на хемодиализа и 3 пациенти на продължителна перитонеална диализа (CAPD). Фармакокинетиката на А771726 при пациенти на CAPD изглежда сходна с тази при здрави доброволци. По-бързо елиминиране на А771726 е наблюдавано при пациентите на хемодиализа, което не се дължи на екстракция на лекарствения продукт в диализата.

Чернодробно увреждане

Няма данни за лечение на пациенти с чернодробно увреждане. Активният метаболит А771726 е свързан в голяма степен с протеините и се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна секреция. Тези процеси може да бъдат повлияни от чернодробна дисфункция.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на А771726 след перорално приложение на лефлуномид е изследвана при 73 педиатрични пациенти с полиартикуларен тип ювенилен ревматоиден артрит (ЮРА) на възраст от 3 до 17 години. Резултатите от популационен фармакокинетичен анализ на тези проучвания показват, че педиатричните пациенти с телесно тегло ≤ 40 kg имат намалена системна експозиция (измерена чрез C_{ss}) на А771726, подобно на възрастните пациенти с ревматоиден артрит (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Фармакокинетичните данни при лица в старческа възраст (>65 години) са ограничени, но съответстват на фармакокинетиката при по-младите възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лефлуномид, приложен перорално и интраперитонеално е изследван в проучвания за остра токсичност при мишки и плъхове. Проучвания при многократно перорално приложение на лефлуномид при мишки за период от 3 месеца, плъхове и кучета до 6 месеца и маймуни до 1 месец показват, че главните таргетни органи за токсично увреждане са костния мозък, кръвта, гастроинтестиналният тракт, кожата, далака, тимуса и лимфните възли. Главните ефекти са анемия, левкопения, намален брой на тромбоцитите и панмиелопатия и отразяват основния механизъм на действие на веществото (подтискане на синтезата на ДНК). При плъхове и кучета са намерени телца на Heinz и/или Howell-Jolly. Другите ефекти, установени върху сърцето, черния дроб, корнеята и респираторния тракт биха могли да се обяснят с инфекции вследствие на имunosупресията. Токсичност при животните е установена при дози, еквивалентни на терапевтичните дози при хора.

Лефлуномид не е мутагенен. Второстепенният метаболит ТФМА (4-трифлуорометиланилин) предизвиква кластогенност и точкови мутации *in vitro*, като липсват достатъчно данни дали той може да предизвика този ефект *in vivo*.

При проучване за карциногенност при плъхове, лефлуномид не е показал карциногенен потенциал. При проучване за карциногенност при мишки е наблюдавана по-висока честота на злокачествен лимфом при мъжките в групата на най-висока доза, най-вероятно дължащ се на имunosупресивния ефект на лефлуномид. При женски мишки е наблюдавано дозозависимо увеличение на честотата на бронхиоло-алвеоларни аденоми и карциноми на белия дроб. Значението на тези находки при мишки за клиничната употреба на лефлуномид не е установено.

Лефлуномид няма антигенни свойства при животински модели.

Лефлуномид е ембриотоксичен и тератогенен при плъхове и зайци в рамките на терапевтичните дози при хора и причинява нежелани реакции върху мъжките репродуктивни органи при проучванията за токсичност при многократно приложение. Фертилитетът не е намален.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетно ядро:

Царевично нишесте

Повидон (E1201)

Кросповидон (E1202)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат (E470b)

Лактоза монохидрат

Филмово покритие:

Талк (E553b)

Хипромелоза (E464)

Титаниев диоксид (E171)

Макрогол 8000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер: Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Бутилка: Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер: Алуминий/алуминиев блистер. Опаковки: 30 и 100 филмирани таблетки.

Бутилка: 100 ml HDPE бутилка с широко гърло, с капачка на винт с вграден контейнер за изсушаване, съдържаща 30 или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
D-65926 Frankfurt am Main,
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/118/001-004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02 септември 1999 г.

Дата на последно подновяване: 01 юли 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arava 20 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 20 mg лефлуномид (leflunomide).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 72 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Жълтеникава до охра, триъгълна филмирана таблетка, с отпечатано ZBO от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лефлуномид е показан за лечение на възрастни пациенти с:

- активен ревматоиден артрит като “болест-модифициращо антиревматично лекарство средство” (БМАЛС)
- активен псориаатичен артрит.

Скорошно или едновременно лечение с хепатотоксични или хематотоксични БМАЛС (напр. метотрексат) може да доведе до увеличен риск от сериозни нежелани реакции; следователно, преди започване на лечението с лефлуномид, трябва да бъде внимателно преценено съотношението полза/риск.

Нещо повече, смяната от лефлуномид на друго БМАЛС без спазване на почистващата процедура (вж. точка 4.4), може да увеличи риска от сериозни нежелани реакции дори дълго време след смяната.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и следи от специалисти с опит в лечението на ревматоиден артрит и псориаатичен артрит.

Едновременно трябва да се определят аланин аминотрансферазата (АЛАТ) или серумната глутамат-пируват трансфераза (СГПТ) и пълна кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и броя на тромбоцитите, а после да се изследват със същата честота:

- преди започването на лефлуномид,
- веднъж на две седмици през първите 6 месеца от лечението, и
- веднъж на всеки 8 седмици след това (вж. точка 4.4).

Дозировка

- При ревматоиден артрит: терапията с лефлуномид обикновено започва с натоварваща доза от 100 mg един път дневно в продължение на 3 дни. Пропускането на натоварващата доза може да намали риска от нежелани събития (вж. точка 5.1).
Препоръчителната поддържаща доза е 10 mg до 20 mg лефлуномид един път дневно, в зависимост от тежестта (активността) на заболяването.
- При псориатичен артрит: терапията с лефлуномид започва с натоварваща доза от 100 mg един път дневно в продължение на 3 дни.
Препоръчителната поддържаща доза е 20 mg лефлуномид един път дневно (вж. точка 5.1).

Терапевтичният ефект обикновено започва след 4 до 6 седмици и може допълнително да се подобри за период от 4 до 6 месеца.

Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с лека бъбречна недостатъчност.

Не се изисква промяна на дозата при пациенти над 65-годишна възраст.

Педиатрична популация

Agava не се препоръчва за употреба при пациенти под 18 години, тъй като ефикасността и безопасността при ювенилен ревматоиден артрит (ЮРА) не са установени (вж. точки 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Таблетките Agava са за перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат цели с достатъчно количество течност. Степента на абсорбция на лефлуномид не се повлиява, ако се приема с храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност (особено предшестваш синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе) към активното вещество, към главния активен метаболит терифлуномид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с увредена чернодробна функция.
- Пациенти с тежки имунодефицитни състояния, напр. СПИН.
- Пациенти със значително увредена функция на костния мозък или тежка анемия, левкопения, неутропения или тромбоцитопения, поради причини, различни от ревматоиден или псориатичен артрит.
- Пациенти със сериозни инфекции (вж. точка 4.4).
- Пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност, защото липсва достатъчно клиничен опит при тази група пациенти.
- Пациенти с тежка хипопротеинемия, напр. при нефротичен синдром.
- Бременни жени или жени с детероден потенциал, които не използват подходяща контрацепция по време на лечението с лефлуномид и след това докато плазмените нива на активния метаболит са над 0,02 mg/l (вж. точка 4.6). Преди започване на лечението с лефлуномид трябва да се изключи бременност.

- Кърмещи жени (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едновременното приложение на хепатотоксични или хематотоксични БМАЛС (напр. метотрексат) не се препоръчва.

Активният метаболит на лефлуномид, А771726, има дълъг полуживот, обикновено от 1 до 4 седмици. Могат да възникнат сериозни нежелани реакции (напр. хепатотоксичност, хематотоксичност, или алергични реакции, вж. по-долу), дори ако лечението с лефлуномид е било спряно. Следователно, когато възникне подобна токсичност или ако по някаква друга причина А771726 трябва да бъде отстранен бързо от организма, трябва да се спазва очистващата процедура. Процедурата може да се повтори, ако е клинично необходимо.

За очистващата процедура и други препоръчителни мерки в случай на желана или непредвидена бременност, вижте точка 4.6.

Чернодробни реакции

Редки случаи на тежко чернодробно увреждане, включително с фатален изход са били съобщавани по време на лечението с лефлуномид. Повечето от случаите са възникнали през първите 6 месеца на лечението. Често е налице съпътстваща терапия с други хепатотоксични лекарствени продукти. Важно е да се следват точно препоръките за проследяване.

Трябва да се определи АЛАТ (СГПТ) преди започване на лефлуномид, а после да се изследва със същата честота като пълната кръвна картина (на всеки две седмици) през първите шест месеца от лечението, а след това веднъж на всеки 8 седмици.

При увеличение на АЛАТ (СГПТ) от 2 до 3 пъти над горната граница на нормата, може да се обсъди намаляване на дозата от 20 mg на 10 mg, като трябва да бъде проведено ежеседмично наблюдение. Ако увеличението на АЛАТ (СГПТ) е 2 пъти над нормата и персистира или увеличението е повече от 3 пъти над нормата, приемането на лефлуномид трябва се преустанови и да се премине към очистващата процедура. Препоръчва се продължаване на мониторирането на чернодробните ензими след преустановяване на лечението с лефлуномид до нормализиране на ензимните нива.

Поради възможността за допълнителни хепатотоксични ефекти, се препоръчва употребата на алкохол да се избягва по време на лечението с лефлуномид.

Тъй като активният метаболит на лефлуномид, А771726, се свързва в голяма степен с протеините и се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна секреция, плазмените нива на А771726 се очаква да бъдат повишени при пациенти с хипопротеинемия. Arava е противопоказан при пациенти с тежка хипопротеинемия или увредена функция на черния дроб (вж. точка 4.3).

Хематологични реакции

Едновременно с АЛАТ, трябва да се направи пълна кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и тромбоцитите, преди започване на лечението с лефлуномид, както и веднъж на две седмици през първите 6 месеца от лечението и веднъж на всеки 8 седмици след това.

При пациенти с предшестваща анемия, левкопения и/или тромбоцитопения, а така също и при пациенти с увредена функция на костния мозък или при такива с риск от подтискане на костния мозък, рискът от хематологични нарушения е увеличен. Ако възникнат такива ефекти, трябва да се вземе предвид очистване (вж. по-долу) за намаляване на плазмените нива на А771726.

В случай на тежки хематологични реакции, включително панцитопения, Arava и всяка едновременна миелосупресивна терапия трябва да се спре и да се започне почистваща процедура от лефлуномид.

Комбинация с други лечения

Употребата на лефлуномид с антималярийни препарати, използвани при ревматични заболявания (напр. хлороквин и хидроксиклороквин), интрамускулно или перорално злато, D-пенициламин, азатиоприн и други имunosупресивни средства, включително инхибитори на тумор-некротизиращ фактор-алфа, до момента не е достатъчно изследвана в рандомизирани изпитвания (с изключение на метотрексат, вж. точка 4.5). Рискът, свързан с комбинираното лечение, особено от продължителното лечение, не е известен. Тъй като такова лечение може да доведе до натрупваща се или дори до синергична токсичност (напр. хепато-или хематотоксичност), комбинацията с друго БМАЛС (напр. метотрексат) не е препоръчителна.

Едновременното приложение на терифлуномид с лефлуномид не се препоръчва, тъй като лефлуномид е изходното съединение на терифлуномид.

Преминаване към друго лечение

Тъй като лефлуномид се задържа дълго в организма, преминаването към друго БМАЛС (напр. метотрексат) без извършване на почистващата процедура (вж по-долу) може да засили възможността от допълнителни рискове дори дълго време след смяната (кинетично взаимодействие, органна токсичност).

По същия начин, скорошно лечение с хепатотоксични или хематотоксични лекарствени продукти (напр. метотрексат) може да доведе до увеличени нежелани реакции; следователно, преди започване на лечението с лефлуномид, трябва да бъде внимателно преценено съотношението полза/риск и се препоръчва стриктно проследяване в началната фаза след смяната.

Кожни реакции

В случай на улцерозен стоматит, приложението на лефлуномид трябва да се преустанови.

Много редки случаи на синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) са съобщавани при пациенти, лекувани с лефлуномид. Когато се наблюдават кожни и/или мукозни промени, които пораждат подозрение за такива тежки реакции, Arava и всяка друга възможно свързана терапия трябва да бъде преустановена и да се започне незабавно почистващата процедура от лефлуномид. В такива случаи е необходимо пълно почистване. В такива случаи повторното приемане на лефлуномид е противопоказано (вж. точка 4.3).

Има съобщения за пустулозен псориазис и влошаване на псориазис след употреба на лефлуномид. Може да се обмисли преустановяване на лечението, като се вземат предвид заболяването на пациента и анамнезата.

При пациенти по време на терапия с лефлуномид могат да се появят кожни язви. Ако има съмнение за кожна язва, свързана с лефлуномид или ако кожните язви персистират въпреки подходящата терапия, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с лефлуномид и процедура за пълно почистване. Решението за възобновяване на лечението с лефлуномид след кожни язви трябва да се основава на клинична преценка за адекватно заздравяване на раните.

По време на лечението с лефлуномид при пациенти може да се наблюдава трудно заздравяване на рани след операция. Въз основа на индивидуална оценка може да се обмисли прекъсване на лечението с лефлуномид в перихирургичния период и прилагане на почистваща процедура,

както е описано по-долу. В случай на прекъсване решението за възобновяване на лечението с лефлуномид трябва да се основава на клиничната преценка за адекватно заздравяване на раната.

Инфекции

Известно е, че лекарствените продукти с имunosупресивни свойства - като лефлуномид - могат да направят пациентите по-чувствителни към инфекции, включително опортюнистични инфекции. Инфекциите могат да бъдат по-тежки по естество и следователно да изискват ранно и енергично лечение. В случай, че възникне тежка неконтролируема инфекция, може да е необходимо да се прекъсне лечението с лефлуномид и да се започне очистваща процедура, както е описано по-долу.

Съобщавани са редки случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML) при пациенти, приемащи лефлуномид заедно с други имunosупресори.

Преди започване на лечението, всички пациенти трябва да се изследват за активна и неактивна („латентна“) туберкулоза, съгласно локалните препоръки. Това може да включва медицинска анамнеза, възможен предшествващ контакт с туберкулоза и/или подходящ скрининг, като например рентгенография на белите дробове, туберкулинов тест и/или интерферон-гама тест, както е приложимо. На предписващите лекари трябва да се напомня за риска от фалшиво отрицателни резултати от туберкулиновия кожен тест, особено при пациенти, които са тежко болни или имунокомпрометирани. Пациентите с анамнеза за туберкулоза трябва да се проследяват внимателно поради възможността за реактивиране на инфекцията.

Респираторни реакции

Съобщава се за интерстициална белодробна болест, както и редки случаи на белодробна хипертония и белодробни нодули по време на лечение с лефлуномид (вж. точка 4.8). Рискът от настъпването на интерстициална белодробна болест и белодробна хипертония може да бъде повишен при пациенти с анамнеза за интерстициална белодробна болест. Интерстициалната белодробна болест е потенциално фатално нарушение, което може да възникне остро по време на терапията. Пулмонарните симптоми, като кашлица и задух, могат да бъдат причина за преустановяване на лечението и подходящо последващо изследване.

Периферна невропатия

При пациенти, получаващи Arava са съобщени случаи на периферна невропатия. Повечето пациенти са се подобрили след прекратяване на Arava. Наблюдава се обаче широка вариабилност по отношение на крайния изход, т.е. при някои пациенти невропатията е отзвучала, а някои пациенти са имали персистиращи симптоми. Възраст над 60 години, съпътстващи невротоксични лекарства и диабет могат да повишат риска от периферна невропатия. Ако пациент, който приема Arava развие периферна невропатия, трябва да се обсъди прекратяване на лечението с Arava и провеждане на процедура за елиминиране на лекарствения продукт (вж. точка 4.4).

Колит

При пациентите, лекувани с лефлуномид, е съобщено за колит, включително микроскопичен колит. Пациентите на лечение с лефлуномид, при които възниква необяснима хронична диария, трябва да бъдат подложени на подходящи диагностични процедури.

Кръвно налягане

Кръвното налягане трябва да се измери преди началото на лечението с лефлуномид и периодически след това.

Възпроизводство (препоръки към мъжете)

Мъжете пациенти трябва да бъдат наясно за възможна медирана от мъжа фетална токсичност. Трябва да бъде осигурена също подходяща контрацепция по време на лечението с лефлуномид.

Няма точни данни за риска от медираната от мъжа фетална токсичност. Проучвания при животни за оценка на този специфичен риск обаче, не са провеждани. За намаляване на всеки възможен риск, мъжете желаещи да бъдат бащи, трябва да вземат предвид преустановяване на употребата на лефлуномид и да приемат колестирамин 8 g 3 пъти дневно за 11 дни или 50 g активен въглен на прах 4 пъти дневно за 11 дни.

И в двата случая плазмената концентрация на A771726 тогава трябва да се измери за пръв път. След това плазмената концентрация на A771726 трябва да се определи отново след интервал от поне 14 дни. Ако двете плазмени концентрации са под 0,02 mg/l и след период на изчакване най-малко от 3 месеца, рискът от фетална токсичност е много нисък.

Очистваща процедура

Колестирамин в доза 8 g се прилага 3 пъти дневно. Алтернативно, 50 g активен въглен на прах може да се приложи 4 пъти дневно. Продължителността на цялостното почистване обикновено е 11 дни. Продължителността може да се промени в зависимост от клиничните или лабораторни показатели.

Лактоза

Агава съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Влияние върху определянето на нивата на йонизиран калций

Възможно е измерването на нивата на йонизиран калций да покаже фалшиво понижени стойности при лечение с лефлуномид и/или терифлуномид (активният метаболит на лефлуномид) в зависимост от вида на използвания анализатор на йонизиран калций (напр. кръвно-газов анализатор). Поради това при пациентите, лекувани с лефлуномид или терифлуномид, е необходимо да се провери достоверността на измерените понижени нива на йонизиран калций. В случай на съмнителни резултати се препоръчва да се определи общата концентрация на албумин-коригиран калций в серума.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Увеличаване броя на нежеланите реакции може да се наблюдава при скорошна или едновременна употреба на хепатотоксични или хематотоксични лекарствени продукти или когато лечението с лефлуномид се последва от приемането на такива лекарствени продукти без период на отмиване (вж. също упътването относно комбинация с други лечения, точка 4.4). Следователно се препоръчва внимателно проследяване на чернодробните ензими и хематологичните показатели в началната фаза при смяна на терапията.

Метотрексат

При малко (n=30) проучване с едновременно приложение на лефлуномид (10 до 20 mg дневно) с метотрексат (10 до 25 mg седмично), е наблюдавано 2- до 3-кратно увеличение на чернодробните ензими при 5 от 30 пациенти. Всички увеличения са отзвучали, 2 с продължаване на двата лекарствени продукта и 3 след преустановяване на лефлуномид. Увеличение, по-голямо от 3-пъти е наблюдавано при други 5 пациента. Всички те също са

отзвучали, 2 с продължаване на двата лекарствени продукта и 3 след преустановяване на лефлуномид.

При пациенти с ревматоиден артрит не е установено фармакокинетично взаимодействие между лефлуномид (10 до 20 mg дневно) и метотрексат (10 до 25 mg седмично).

Ваксинации

Няма клинични данни за ефикасността и безопасността на ваксинациите по време на лечение с лефлуномид. Ваксинирането с живи атенюирани ваксини обаче, не се препоръчва. Дългият полуживот на лефлуномид трябва да се има предвид, когато се планува приложение на жива атенюирана ваксина след спиране на Arava.

Варфарин и други кумаринови антикоагуланти

Има съобщения за случаи на увеличено протромбиново време, когато лефлуномид и варфарин се приемат едновременно. В клинично фармакологично проучване е наблюдавано фармакодинамично взаимодействие с варфарин и A771726 (вж. по-долу). Поради това, при едновременно приложение на варфарин или друг кумаринов антикоагулант, се препоръчва внимателно проследяване на международното нормализирано съотношение (INR) и наблюдение.

НСПВС/Кортикостероиди

Ако пациентът вече приема нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и/или кортикостероиди, те може да се продължат след започване на лечението с лефлуномид.

Ефект на други лекарствени продукти върху лефлуномид:

Холестирамин или активен въглен

Препоръчва се пациентите, приемащи лефлуномид, да не се лекуват с холестирамин или активен въглен на прах, тъй като това води до бързо и значително намаляване на плазмената концентрация на A771726 (активният метаболит на лефлуномид; вж. също точка 5). Счита се, че механизмът се дължи на прекъсване на ентерохепаталния цикъл и/или на стомашно-чревното отделяне на A771726.

CYP450 инхибитори и индуктори

Проучвания *in vitro* за инхибиране при човешки чернодробни микрозоми показват, че цитохром P450 (CYP) 1A2, 2C19 и 3A4 участват в метаболизма на лефлуномид. Проучване *in vivo* за взаимодействие с лефлуномид и циметидин (неспецифичен слаб инхибитор на цитохром P450 (CYP)) показва липса на значимо влияние върху експозицията на A771726. След едновременно приложение на еднократна доза лефлуномид при пациенти, приемащи многократни дози рифампицин (неспецифичен цитохром P-450 индуктор), максималните нива на A771726 се увеличават приблизително с 40%, докато AUC не се променя значително. Механизмът на този ефект е неясен.

Ефект на лефлуномид върху други лекарствени продукти:

Перорални контрацептиви

При проучване, при което лефлуномид е прилаган едновременно с трифазни перорални контрацептиви, съдържащи 30 µg етинилестрадиол, на здрави жени доброволки, не е наблюдавано намаляване на контрацептивната активност на противозачатъчното средство, а фармакокинетиката на A771726 е в предвижданите граници. Наблюдавано е фармакокинетично взаимодействие с перорални контрацептиви и A771726 (вж. по-долу).

Проведени са следните фармакокинетични и фармакодинамични проучвания за взаимодействията с А771726 (главен активен метаболит на лефлуномид). Тъй като подобни взаимодействия лекарство-лекарство не могат да се изключат за лефлуномид в препоръчителните дози, следните резултати от изпитванията и препоръки трябва да се имат предвид при пациенти, лекувани с лефлуномид:

Ефект върху репаглинид (субстрат на CYP2C8)

Наблюдавано е повишаване на средната C_{max} и AUC на репаглинид (съответно 1,7- и 2,4-пъти), след многократно приложение на А771726, което предполага че А771726 е инхибитор на CYP2C8 *in vivo*. Ето защо се препоръчва проследяване на пациентите при едновременна употреба на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C8, като например репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон или розиглитазон, тъй като те могат да имат по-висока експозиция.

Ефект върху кофеин (субстрат на CYP1A2)

Многократното приложение на А771726 намалява средната C_{max} и AUC на кофеин (субстрат на CYP1A2), съответно с 18% и 55%, което предполага че А771726 може да бъде слаб индуктор на CYP1A2 *in vivo*. Поради това лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP1A2 (като например дулоксетин, алосетрон, теофилин и тизанидин), трябва да се използват с повишено внимание по време на лечението, тъй като това би могло да доведе до намаляване на ефикасността на тези продукти.

Ефект върху субстрати на органичния анионен транспортер 3 (OAT3)

Наблюдавано е повишаване на средната C_{max} и AUC на цефаклор (съответно 1,43- и 1,54-пъти) след многократно приложение на А771726, което предполага че А771726 е инхибитор на OAT3 *in vivo*. Поради това е необходимо повишено внимание, когато се прилага едновременно със субстрати на OAT3, като цефаклор, бензилпеницилин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат, зидовудин.

Ефект върху BCRP (протеин на резистентност на рак на гърдата) и/или субстрати на органичния анионен транспортиращ полипептид В1 и В3 (OATP1В1/В3)

Наблюдавано е повишаване на средните C_{max} и AUC на розувастатин (съответно 2,65- и 2,51-пъти) след многократно приложение на А771726. Въпреки това, не се наблюдава видимо въздействие на това повишаване на плазмената експозиция на розувастатин върху активността на HMG-CoA редуктазата. Ако се използват едновременно, дозата на розувастатин не трябва да надхвърля 10 mg веднъж дневно. За други субстрати на BCRP (напр. метотрексат, топотекан, сулфасалазин, даунорубицин, доксорубицин) и семейството на OATP, особено инхибитори на HMG-CoA редуктазата (напр. симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглинид, репаглинид, рифампицин) едновременното приложение трябва също да се извършва с повишено внимание. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на прекомерна експозиция на лекарствените продукти и трябва да се има предвид намаляване на дозата на тези лекарствени продукти.

Ефект върху перорални контрацептиви (0,03 mg етинилестрадиол и 0,15 mg левоноргестрел)

Наблюдавано е повишаване на средната C_{max} и AUC₀₋₂₄ на етинилестрадиол (съответно 1,58- и 1,54-пъти) и C_{max} и AUC₀₋₂₄ на левоноргестрел (съответно 1,33- и 1,41-пъти) след многократно приложение на А771726. Въпреки че не се очаква това взаимодействие да повлияе неблагоприятно ефикасността на пероралните контрацептиви, трябва да се обърне внимание на вида на лечението с перорален контрацептив.

Ефект върху варфарин (субстрат на CYP2C9)

Многократното приложение на А771726 не е имало ефект върху фармакокинетиката на S-варфарин, което показва, че А771726 не е инхибитор или индуктор на CYP2C9. Наблюдавано е обаче намаление с 25% на максималното международно нормализирано съотношение (INR), когато А771726 се прилага едновременно с варфарин, в сравнение със самостоятелно

приложение на варфарин. Ето защо, когато варфарин се прилага едновременно, се препоръчва стриктно проследяване на INR и наблюдение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Активният метаболит на лефлуномид, A771726 може да причини тежки малформации на новороденото, ако се прилага по време на бременност. A771726 е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 2 години след лечението (вж. “Период на изчакване” по-долу) или до 11 дни след лечението (вж. скъсения “Период на очистване” по-долу).

Пациентката трябва да бъде уведомена, че ако има някакво забавяне на мензиса или някаква друга причина да подозира бременност, тя трябва веднага да предупреди лекаря за извършването на тестове за бременност, и ако са положителни, лекарят и пациентката трябва да обсъдят риска за бременността. Възможно е чрез бързо намаляване на нивото на активния метаболит в кръвта чрез започване на процедурата за елиминиране на лекарството, описана по-долу, още при първото забавяне на мензиса може да се намали риска за плода от лефлуномид.

При малко проспективно проучване при жени (n=64), забременели непланирано, докато са приемали лефлуномид за не повече от три седмици след зачеването и с последваща процедура за елиминиране на лекарството, не са наблюдавани значими разлики (p=0,13) в общата честота на значими структурни дефекти (5,4%) в сравнение с която и да е от сравнителните групи (4,2% в групата със заболяване [n=108] и 4,2% при здрави бременни жени [n=78]).

При жени, които приемат лефлуномид и искат да забременеят, се препоръчва една от следните процедури, за да се констатира, че плодът не е изложен на токсични концентрации на A771726 (таргетна концентрация под 0,02 mg/l):

Период на изчакване

Може да се очаква плазмените нива на A771726 да бъдат над 0,02 mg/l за продължителен период. Може да се очаква концентрацията да спадне под 0,02 mg/l около 2 години след спиране на лечението с лефлуномид.

След 2-годишен период на изчакване, плазмената концентрация на A771726 се измерва за първи път. След това плазмената концентрация на A771726 трябва да се определи отново след интервал от поне 14 дни. Ако двете плазмени концентрации са под 0,02 mg/l, не се очаква тератогенен риск.

За допълнителна информация относно изследването, моля, свържете се с Притежателя на разрешението за употреба или с локалния му представител (вж. точка 7).

Очистваща процедура

След спиране на лечението с лефлуномид:

- колестирамин 8 g се прилага 3 пъти дневно за период от 11 дни
- или 50 g активен въглен на прах се прилага 4 пъти дневно за период от 11 дни.

И при двете процедури обаче, се изисква проверка с 2 отделни теста през интервал от поне 14 дни и период на изчакване от месец и половина между първата поява на плазмена концентрация под 0,02 mg/l и оплождането.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани, че се налага период на изчакване от 2 години след спиране на лечението, преди те да може да забременяват. Ако периодът на изчакване от приблизително 2 години, с използване на надеждна контрацепция се счита за непрактичен, може да се препоръча профилактично назначаване на очистваща процедура.

И колестирамин, и активен въглен на прах могат да повлияят абсорбцията на естрогени и прогестагени така, че надеждна контрацепция с перорални контрацептиви да не може да бъде осигурена по време на очистващата процедура с колестирамин или активен въглен на прах. Препоръчва се използване на алтернативни контрацептивни методи.

Кърмене

Проучванията при животни показват, че лефлуномид или неговите метаболити преминават в млякото. Затова, кърмещите жени не трябва да приемат лефлуномид.

Фертилитет

Резултатите от проучванията върху фертилитета при животни не са показали ефект върху мъжкия и женския фертилитет, но при проучванията за токсичност при многократно прилагане са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжките репродуктивни органи (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В случаи на нежелани реакции като замаяност, способността на пациентите да се концентрират и да реагират правилно може да бъде нарушена. В такива случаи пациентите трябва да се въздържат от шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при лефлуномид са: леко повишаване на кръвното налягане, левкопения, парестезия, главоболие, замаяност, диария, гадене, повръщане, нарушения на устната лигавица (напр. афтозен стоматит, язви в устата), коремна болка, засилен косопад, екзема, обрив (включително макулопапулозен обрив), сърбеж, суха кожа, теносиновит, повишаване на СРК, анорексия, загуба на тегло (обикновено незначима), астения, леки алергични реакции и повишаване на чернодробните показатели (трансаминази (особено АЛАТ), по-рядко гама-GT, алкална фосфатаза, билирубин).

Класификация на очакваните честоти:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации

Редки: тежки инфекции, включително сепсис, който може да бъде фатален

Както други средства с имunosупресивен потенциал, лефлуномид може да увеличи податливостта към инфекции, включително опортюнистични инфекции (вж. също точка 4.4). Следователно общата честота на инфекциите може да се увеличи (особено на ринит, бронхит и пневмония).

Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Рискът от злокачественост, особено лимфопрролиферативни нарушения е увеличен при употребата на някои имуносупресори.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: левкопения (левкоцити >2 g/l)
Нечести: анемия, лека тромбоцитопения (тромбоцити <100 g/l)
Редки: панцитопения (вероятно дължаща се на антипролиферативен механизъм), левкопения (левкоцити <2 g/l), еозинофилия
Много редки: агранулоцитоза

Скорошна, едновременна или последваща употреба на потенциално миелотоксични средства може да бъде свързана с по-висок риск от хематологични реакции.

Нарушения на имунната система

Чести: леки алергични реакции
Много редки: тежки анафилактични/анафилактоидни реакции, васкулит, включително кожен некротизиращ васкулит

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: повишаване на СРК
Нечести: хипокалемия, хиперлипидемия, хипофосфатемия
Редки: повишаване на LDH
С неизвестна честота: хипоурикемия

Психични нарушения

Нечести: тревожност

Нарушения на нервната система

Чести: парестезия, главоболие, замаяване, периферна невропатия

Сърдечни нарушения

Чести: леко повишаване на кръвното налягане
Редки: значително повишаване на кръвното налягане

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: интерстициална белодробна болест (включително интерстициален пневмонит), която може да бъде фатална
С неизвестна честота: белодробна хипертония, белодробен нодул

Стомашно-чревни нарушения

Чести: колит, включително микроскопичен колит, като например лимфоцитен колит, колагенозен колит, диария, гадене, повръщане, увреждане на устната лигавица (напр. афтозен стоматит, язви в устата), коремна болка
Нечести: нарушения във вкуса
Много редки: панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Чести: повишаване на чернодробните показатели (трансаминази [особено АЛАТ], по-рядко гама-ГТ, алкална фосфатаза, билирубин)
Редки: хепатит, жълтеница/холестаза
Много редки: тежко чернодробно увреждане като чернодробна недостатъчност и остра чернодробна некроза, които могат да бъдат фатални

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести:	засилен косопад, екзема, обрив (включително макулопапулозен обрив), сърбеж, суха кожа
Нечести:	уртикария
Много редки:	токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
С неизвестна честота:	кожен лупус еритематодес, пустулозен псориазис или влошаване на псориазис, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), кожна язва

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести:	теносиновит
Нечести:	скъсване на сухожилие

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота:	бъбречна недостатъчност
-----------------------	-------------------------

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота:	гранично (обратимо) понижаване на количеството на сперматозоидите, общия брой сперматозоиди и подвижността им
-----------------------	---

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести:	анорексия, загуба на тегло (обикновено незначима), астения
--------	--

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Симптоми

Има съобщения за случаи на хронично предозиране при пациенти, приемащи Arava в дневни дози до пет пъти по-големи от препоръчителната дневна доза, и случаи на остро предозиране при възрастни и деца. Няма съобщения за нежелани събития при по-голямата част от случаите на предозиране. Нежеланите събития, съвместими с профила на безопасност на лефлуномид са: коремна болка, гадене, диария, повишени чернодробни ензими, анемия, левкопения, сърбеж и обрив.

Овладяване

В случай на предозиране или токсичност, се препоръчва приемането на колестирамин или активен въглен, за ускоряване на елиминирането. Колестирамин, приложен перорално в доза от 8 g три пъти дневно за 24 часа на трима здрави доброволци е намалил плазмените нива на A771726 с около 40% за 24 часа и с 49% до 65% за 48 часа.

Доказано е, че приложението на активен въглен (прах, приготвен като суспензия) през устата или чрез назогастрална сонда (50 g на всеки 6 часа за 24 часа), намалява плазмените концентрации на активния метаболит A771726 с 37% за 24 часа и с 48% за 48 часа. Тези очистващи процедури може да се повторят при клинична необходимост.

Проучвания при хемодиализа и CAPD (хронична амбулаторна перитонеална диализа) показват, че A771726, основният метаболит на лефлуномид не може да се диализира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни имunosупресори, АТС код: L04AK01

Фармакология при хора

Лефлуномид е болест-модифициращо антиревматично лекарство с антипролиферативни свойства.

Фармакология при животни

Лефлуномид е ефективен при модели на артрит и други автоимунни заболявания при животни, а така също и при трансплантация, главно ако се приложи във фазата на сенсibiliзиране. Той има имуномодулиращи/имunosупресивни свойства, действа като антипролиферативно средство с противовъзпалителни свойства. При животински модели на автоимунни заболявания лефлуномид показва най-добър протективен ефект при приложение в ранната фаза на развитие на заболяването.

In vivo той бързо и почти напълно се метаболизира до А771726, който е активен *in vitro* и се предполага, че е отговорен за терапевтичния ефект.

Механизъм на действие

А771726, активният метаболит на лефлуномид, потиска ензима дихидрооротат дехидрогеназа (DHODH) при хора и проявява антипролиферативно действие.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

Ефикасността на Arava при лечение на ревматоиден артрит е доказана при 4 контролирани изпитвания (1 във фаза II и 3 във фаза III). При фаза II изпитването, проучване YU203, 402 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на плацебо (n=102), лефлуномид 5 mg (n=95), 10 mg (n=101), или 25 mg/дневно (n=104). Лечението е продължило 6 месеца.

Всички пациенти във фаза III изпитванията са приемали начална доза от 100 mg за три дни. При проучването MN301, 358 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на лефлуномид 20 mg дневно (n=133), сулфасалазин 2 g дневно (n=133) или плацебо (n=92). Лечението е продължило 6 месеца.

Проучването MN303 е факултативно сляпо 6 месечно продължение на проучване MN301 без плацебо група, при което се сравнява ефектът от 12 месечно приемане на лефлуномид и сулфасалазин.

При проучването MN302, 999 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на лефлуномид 20 mg/дневно (n=501) или метотрексат 7,5 mg/седмично до 15 mg/седмично (n=498). Добавянето на фолиева киселина е било по избор и е прилагано само при 10% от пациентите. Лечението е продължило 12 месеца.

При проучване US301, 482 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на лефлуномид 20 mg/дневно (n=182), метотрексат 7,5 mg/седмично до 15 mg/седмично (n=182), или плацебо (n=118). Всички пациенти са получавали по 1 mg фолиева киселина два пъти дневно. Лечението е продължило 12 месеца.

Лефлуномид в дневна доза най-малко 10 mg (10 до 25 mg в проучване YU203, 20 mg в проучвания MN301 и US301) е показал статистически значимо по-добър ефект от плацебо при намаляване на признаците и симптомите на ревматоидния артрит при всички 3 плацебо-контролирани изпитвания. Степента на отговор на лечението по класификацията на

ACR (Американския колеж по ревматология), в проучването YU203 е 27,7% при плацебо, 31,9% при 5 mg, 50,5% при 10 mg и 54,5% при 25 mg/дневно. При фаза III изпитванията, степента на отговор по ACR за лефлуномид 20 mg/дневно, спрямо плацебо е 54,6%, спрямо 28,6% (проучване MN301) и 49,4%, спрямо 26,3% (проучване US301). След 12 месеца на активно лечение, степента на отговор по ACR при пациентите на лефлуномид е 52,3% (проучвания MN301/303), 50,5% (проучване MN302) и 49,4% (проучване US301), в сравнение с 53,8% при пациентите на сулфасалазин (проучвания MN301/303), и метотрексат - 64,8% (проучване MN302) и 43,9% (проучване US301). При проучване MN302 лефлуномид е значително по-слабо ефективен от метотрексат. Обаче, при проучване US301 не са установени значими разлики между лефлуномид и метотрексат, в първичните параметри за ефикасност. Не е наблюдавана разлика между лефлуномид и сулфасалазин (проучване MN301). Ефектът от лечението с лефлуномид се е проявил след 1 месец, стабилизиран се е след 3 до 6 месеца и е продължил по време на целия курс на лечение.

Рандомизирано, двойно-сляпо, паралелногрупово, нонинфериорно проучване, сравнява относителната ефикасност на две различни дневни поддържащи дози лефлуномид 10 mg и 20 mg. От резултатите може да се заключи, че резултатите за ефикасност на поддържащата доза от 20 mg са по-благоприятни, но от друга страна, резултатите за безопасност са в полза на поддържащата доза от 10 mg.

Педиатрична популация

Лефлуномид е изследван в отделно мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно-контролирано изпитване при 94 пациенти (47 в група) с полиартикуларен тип ювенилен ревматоиден артрит. Пациентите са на възраст 3-17 години, с активен полиартикуларен тип ЮРА, независимо от началото на заболяването и не са лекувани досега с метотрексат или лефлуномид. В това изпитване, натоварващата доза и поддържащата доза на лефлуномид са определени в три категории, в зависимост от теглото: <20 kg, 20-40 kg и >40 kg. След 16 седмици на лечение, разликата в степента на отговор е статистически значима в полза на метотрексат при ЮРА. Определяне на подобрението (ОП) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). При реагиралите, този отговор е поддържан в продължение на 48 седмици (вж. точка 4.2).

Характерът на нежеланите събития на лефлуномид и метотрексат изглежда сходен, но дозата, използвана при пациенти с по-ниско тегло, води до относително ниска експозиция (вж. точка 5.2). Тези данни не позволяват ефективна и безопасна препоръка за дозировка.

Псориатичен артрит

Ефикасността на Arava при лечение на псориатичен артрит е доказана при контролирано, рандомизирано, двойно-сляпо проучване 3L01 при 188 пациенти с псориатичен артрит, лекувани с 20 mg/ден. Продължителността на лечение е 6 месеца.

Лефлуномид 20 mg/ден е значително по-добър от плацебо за намаляване на артритните симптоми при пациенти с псориатичен артрит: КОЛПА (Критерии за отговор към лечението на псориатичен артрит) реагиралите са 59% в групата на лефлуномид и 29,7% в групата на плацебо до 6 месеца ($p<0,0001$). Ефектът на лефлуномид върху подобряване на функцията и намаляване на кожните лезии е умерен.

Постмаркетингови проучвания

Рандомизирано проучване оценява клинично ефикасната степен на отговор при нелекувани с БМАЛС пациенти ($n=121$) с ранен РА, които са получавали 20 mg или 100 mg лефлуномид в две паралелни групи, по време на началния триденевен двойносляп период. Началният период е последван от тримесечен открит поддържащ период, по време на който и двете групи са получавали лефлуномид в доза 20 mg дневно. Не е наблюдавано нарастване на общата полза в изследваната популация при приложението на натоварваща схема на прилагане. Данните за безопасност, получени от двете групи на лечение, са в съответствие с известния профил на безопасност на лефлуномид, като честотата на стомашно-чревни нежелани събития и на повишени чернодробни ензими е по-висока при пациентите, получаващи натоварваща доза от 100 mg лефлуномид.

5.2 Фармакокинетични свойства

Лефлуномид бързо се метаболизира до активния си метаболит, А771726 чрез “first pass” метаболизъм (чрез отваряне на пръстена) в чревната стена и черния дроб. При проучване с изотопно белязан ¹⁴С-лефлуномид при трима здрави доброволци, не е намерен непроменен лефлуномид в плазмата, урината или фекалиите. При други проучвания, рядко се откриват количества непроменен лефлуномид в плазмата, в плазмени нива от порядъка на ng/ml. Единственият радиоактивен метаболит в плазмата е А771726. Този метаболит е отговорен и за ефектите на Arava *in vivo*.

Абсорбция

Данни за екскрецията от проучване с ¹⁴С показват, че най-малко 82 до 95% от дозата се абсорбира. Времето за достигане на максималната плазмена концентрация на А771726 е много различно: между 1 и 24 часа след еднократно приемане. Лефлуномид може да се приема едновременно с храна, тъй като степента на абсорбция е сравнима на гладно състояние и след хранене. Поради извънредно дългия полуживот на А771726 (около 2 седмици), при клиничните проучвания е използвана натоварваща доза от 100 mg за 3 дни за по-бързо достигане на стационарни нива на А771726. Изчислено е, че без натоварваща доза, за достигането на стационарни плазмени концентрации ще са необходими почти два месеца приложение. При проучвания с многократно приложение, при пациенти с ревматоиден артрит, фармакокинетичните параметри на А771726 са линейни за дозовия диапазон от 5 до 25 mg. При тези проучвания, клиничният ефект е пряко свързан с плазмената концентрация на А771726 и на дневната доза на лефлуномид. При доза от 20 mg/дневно, средната плазмена концентрация на А771726 в стационарно състояние е приблизително 35 µg/ml. При стационарно състояние плазмените нива са около 33-35 пъти по-високи, сравнени с тези при единична доза.

Разпределение

В човешката плазма А771726 се свързва екстензивно с протеините (албумините). Несвързаната част е около 0,62%. Свързването на А771726 с плазменния албумин е линейно в рамките на терапевтичните плазмени концентрации. То е леко намалено и вариабилно при пациенти с ревматоиден артрит или хронична бъбречна недостатъчност. Екстензивното свързване на А771726 с протеините може да доведе до изместване на други екстензивно свързани лекарства. Проучвания *in vitro* за взаимодействие на ниво свързване с плазмените протеини с варфарин в клинично значими концентрации не показват взаимодействия. Подобни проучвания с ибупрофен и диклофенак също не показват изместване на А771726 от мястото му на свързване, докато несвързаната фракция на А771726 се увеличава 2 до 3 пъти при наличие на толбутамид. А771726 измества ибупрофен, диклофенак и толбутамид, но несвързаната фракция на тези лекарствени продукти се увеличава само с 10 до 50%. Няма данни за клинично значение на тези ефекти. Поради значителното си свързване с плазмените белтъци А771726 има нисък обем на разпределение (около 11 литра). Не е установено преференциално поемане от еритроцитите.

Биотрансформация

Лефлуномид се метаболизира до един основен (А771726) и много други второстепенни метаболити, включително ТFMA (4-трифлуорометиланилин). Метаболитната биотрансформация на лефлуномид до А771726 и последващият метаболизъм на А771726 не се контролира от единствен ензим и се извършва както в микрозомалната, така и в цитозолната клетъчни фракции. Проучвания за взаимодействие с циметидин (неспецифичен инхибитор на цитохром Р450) и рифампицин (неспецифичен цитохром Р450 индуктор) показват, че *in vivo* СУР ензимите участват в метаболизма на лефлуномид само в малка степен.

Елиминиране

Елиминирането на А771726 е бавно и се характеризира с клирънс от порядъка на 31 ml/h. Елиминационният полуживот е от порядъка на 2 седмици. След приложение на белязана с

изотоп доза лефлуномид, радиоактивността се отделя еднакво във фекалиите, вероятно чрез елиминиране с жлъчката, и в урината. А771726 може да се открие в урината и фекалиите до 36 дни след еднократно приемане. Главните метаболити в урината са глюкурониди на лефлуномид (главно в пробите от 0 до 24 часа) и оксанилово производно на А771726. Във фекалиите се открива главно А771726.

Установено е, че при хора приложението на перорална суспензия активен въглен на прах или колестирамин води до бързо и значително ускоряване на екскрецията на А771726 и намаляване на плазмените концентрации (вж. точка 4.9). Това се дължи на стомашно-чревен механизъм на отделяне и/или на прекъсване на ентеро-хепаталния цикъл.

Бъбречно увреждане

Лефлуномид е приложен в единична перорална доза от 100 mg при 3 пациенти на хемодиализа и 3 пациенти на продължителна перитонеална диализа (CAPD). Фармакокинетиката на А771726 при пациенти на CAPD изглежда сходна с тази при здрави доброволци. По-бързо елиминиране на А771726 е наблюдавано при пациентите на хемодиализа, което не се дължи на екстракция на лекарствения продукт в диализата.

Чернодробно увреждане

Няма данни за лечение на пациенти с чернодробно увреждане. Активният метаболит А771726 е свързан в голяма степен с протеините и се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна секреция. Тези процеси може да бъдат повлияни от чернодробна дисфункция.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на А771726 след перорално приложение на лефлуномид е изследвана при 73 педиатрични пациенти с полиартикуларен тип ювенилен ревматоиден артрит (ЮРА) на възраст от 3 до 17 години. Резултатите от популационен фармакокинетичен анализ на тези проучвания показват, че педиатричните пациенти с телесно тегло ≤ 40 kg имат намалена системна експозиция (измерена чрез C_{ss}) на А771726, подобно на възрастните пациенти с ревматоиден артрит (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Фармакокинетичните данни при лица в старческа възраст (>65 години) са ограничени, но съответстват на фармакокинетиката при по-младите възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лефлуномид, приложен перорално и интраперитонеално е изследван в проучвания за остра токсичност при мишки и плъхове. Проучвания при многократно перорално приложение на лефлуномид при мишки за период от 3 месеца, плъхове и кучета до 6 месеца и маймуни до 1 месец показват, че главните таргетни органи за токсично увреждане са костния мозък, кръвта, гастроинтестиналния тракт, кожата, далака, тимуса и лимфните възли. Главните ефекти са анемия, левкопения, намален брой на тромбоцитите и панмиелопатия и отразяват основния механизъм на действие на веществото (подтискане на синтезата на ДНК). При плъхове и кучета са намерени телца на Heinz и/или Howell-Jolly. Другите ефекти, установени върху сърцето, черния дроб, корнеята и респираторния тракт биха могли да се обяснят с инфекции вследствие на имunosупресията. Токсичност при животните е установена при дози, еквивалентни на терапевтичните дози при хора.

Лефлуномид не е мутагенен. Второстепенният метаболит TFMA (4-трифлуорометиланилин) предизвиква кластогенност и точкови мутации *in vitro*, като липсват достатъчно данни дали той може да предизвика този ефект *in vivo*.

При проучване за карциногенност при плъхове, лефлуномид не е показал карциногенен потенциал. При проучване за карциногенност при мишки е наблюдавана по-висока честота на злокачествен лимфом при мъжките в групата на най-висока доза, най-вероятно дължащ се на имunosупресивния ефект на лефлуномид. При женски мишки е наблюдавано дозозависимо увеличение на честотата на бронхиоло-алвеоларни аденоми и карциноми на белия дроб. Значението на тези находки при мишки за клиничната употреба на лефлуномид не е установено.

Лефлуномид няма антигенни свойства при животински модели. Лефлуномид е ембриотоксичен и тератогенен при плъхове и зайци в рамките на терапевтичните дози при хора и причинява нежелани реакции върху мъжките репродуктивни органи при проучванията за токсичност при многократно приложение. Фертилитетът не е намален.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетно ядро:

Царевично нишесте

Повидон (E1201)

Кросповидон (E1202)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат (E470b)

Лактоза монохидрат

Филмово покритие:

Талк (E553b)

Хипромелоза (E464)

Титаниев диоксид (E171)

Макрогол 8000

Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер: Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Бутилка: Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер: Алуминий/алуминиев блистер. Опаковки: 30 и 100 филмирани таблетки.

Бутилка: 100 ml HDPE бутилка с широко гърло, с капачка на винт с вграден контейнер за изсушаване, съдържащи 30, 50 или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
D-65926 Frankfurt am Main,
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/118/005-008
EU/1/99/118/010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02 септември 1999 г.
Дата на последно подновяване: 01 юли 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arava 100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 100 mg лефлуномид (leflunomide).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 138,42 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла до белезникава, кръгла филмирана таблетка, с отпечатано ZBP от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лефлуномид е показан за лечение на възрастни пациенти с:

- активен ревматоиден артрит като “болест-модифициращо антиревматично лекарство средство” (БМАЛС)
- активен псориазичен артрит.

Скорошно или едновременно лечение с хепатотоксични или хематотоксични БМАЛС (напр. метотрексат) може да доведе до увеличен риск от сериозни нежелани реакции; следователно, преди започване на лечението с лефлуномид, трябва да бъде внимателно преценено съотношението полза/риск.

Нещо повече, смяната от лефлуномид на друго БМАЛС без спазване на почистващата процедура (вж. точка 4.4), може да увеличи риска от сериозни нежелани реакции дори дълго време след смяната.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и следи от специалисти с опит в лечението на ревматоиден артрит и псориазичен артрит.

Едновременно трябва да се определят аланин аминотрансферазата (АЛАТ) или серумната глутамат-пируват трансфераза (СГПТ) и пълна кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и броя на тромбоцитите, а после да се изследват със същата честота:

- преди започването на лефлуномид,
- веднъж на две седмици през първите 6 месеца от лечението, и
- веднъж на всеки 8 седмици след това (вж. точка 4.4).

Дозировка

- При ревматоиден артрит: терапията с лефлуномид обикновено започва с натоварваща доза от 100 mg един път дневно в продължение на 3 дни. Пропускането на натоварващата доза може да намали риска от нежелани събития (вж. точка 5.1).
Препоръчителната поддържаща доза е 10 mg до 20 mg лефлуномид един път дневно, в зависимост от тежестта (активността) на заболяването.
- При псориатичен артрит: терапията с лефлуномид започва с натоварваща доза от 100 mg един път дневно в продължение на 3 дни.
Препоръчителната поддържаща доза е 20 mg лефлуномид един път дневно (вж. точка 5.1).

Терапевтичният ефект обикновено започва след 4 до 6 седмици и може допълнително да се подобри за период от 4 до 6 месеца.

Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с лека бъбречна недостатъчност.

Не се изисква промяна на дозата при пациенти над 65-годишна възраст.

Педиатрична популация

Agava не се препоръчва за употреба при пациенти под 18 години, тъй като ефикасността и безопасността при ювенилен ревматоиден артрит (ЮРА) не са установени (вж. точки 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Таблетките Agava са за перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат цели с достатъчно количество течност. Степента на абсорбция на лефлуномид не се повлиява, ако се приема с храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност (особено предшестващ синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе) към активното вещество, към главния активен метаболит терифлуномид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с увредена чернодробна функция.
- Пациенти с тежки имунодефицитни състояния, напр. СПИН.
- Пациенти със значително увредена функция на костния мозък или тежка анемия, левкопения, неутропения или тромбоцитопения, поради причини, различни от ревматоиден или псориатичен артрит.
- Пациенти със сериозни инфекции (вж. точка 4.4).
- Пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност, защото липсва достатъчно клиничен опит при тази група пациенти.
- Пациенти с тежка хипопротеинемия, напр. при нефротичен синдром.
- Бременни жени или жени с детероден потенциал, които не използват подходяща контрацепция по време на лечението с лефлуномид и след това, докато плазмените нива на активния метаболит са над 0,02 mg/l (вж. точка 4.6). Преди започване на лечението с лефлуномид трябва да се изключи бременност.

- Кърмещи жени (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едновременното приложение на хепатотоксични или хематотоксични БМАЛС (напр. метотрексат) не се препоръчва.

Активният метаболит на лефлуномид, А771726, има дълъг полуживот, обикновено от 1 до 4 седмици. Могат да възникнат сериозни нежелани реакции (напр. хепатотоксичност, хематотоксичност, или алергични реакции, вж. по-долу), дори ако лечението с лефлуномид е било спряно. Следователно, когато възникне подобна токсичност или ако по някаква друга причина А771726 трябва да бъде отстранен бързо от организма, трябва да се следва очистващата процедура. Процедурата може да се повтори, ако е клинично необходимо.

За очистващата процедура и други препоръчителни мерки в случай на желана или непредвидена бременност, вижте точка 4.6.

Чернодробни реакции

Редки случаи на тежко чернодробно увреждане, включително с фатален изход са били съобщавани по време на лечението с лефлуномид. Повечето от случаите са възникнали през първите 6 месеца на лечението. Често е налице съпътстваща терапия с други хепатотоксични лекарствени продукти. Важно е да се следват точно препоръките за проследяване.

Трябва да се определи АЛАТ (СГПТ) преди започване на лефлуномид, а после да се изследва със същата честота като пълната кръвна картина (на всеки две седмици) през първите шест месеца от лечението, а след това веднъж на всеки 8 седмици.

При увеличение на АЛАТ (СГПТ) от 2 до 3 пъти над горната граница на нормата, може да се обсъди намаляване на дозата от 20 mg на 10 mg, като трябва да бъде проведено ежеседмично наблюдение. Ако увеличението на АЛАТ (СГПТ) е 2 пъти над нормата и персистира или увеличението е повече от 3 пъти над нормата, приемането на лефлуномид трябва се преустанови и да се премине към очистващата процедура. Препоръчва се продължаване на мониторирането на чернодробните ензими след преустановяване на лечението с лефлуномид до нормализиране на ензимните нива.

Поради възможността за допълнителни хепатотоксични ефекти, се препоръчва употребата на алкохол да се избягва по време на лечението с лефлуномид.

Тъй като активният метаболит на лефлуномид, А771726, се свързва в голяма степен с протеините и се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна секреция, плазмените нива на А771726 се очаква да бъдат повишени при пациенти с хипопротеинемия. Arava е противопоказан при пациенти с тежка хипопротеинемия или увредена функция на черния дроб (вж. точка 4.3).

Хематологични реакции

Едновременно с АЛАТ, трябва да се направи пълна кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и тромбоцитите, преди започване на лечението с лефлуномид, както и веднъж на две седмици през първите 6 месеца от лечението и веднъж на всеки 8 седмици след това.

При пациенти с предшестваща анемия, левкопения и/или тромбоцитопения, а така също и при пациенти с увредена функция на костния мозък или при такива с риск от подтискане на костния мозък, рискът от хематологични нарушения е увеличен. Ако възникнат такива ефекти, трябва да се вземе предвид очистване (вж. по-долу) за намаляване на плазмените нива на А771726.

В случай на тежки хематологични реакции, включително панцитопения, Anava и всяка едновременна миелосупресивна терапия трябва да се спре и да се започне почистваща процедура от лефлуномид.

Комбинация с други лечения

Употребата на лефлуномид с антималярийни препарати, използвани при ревматични заболявания (напр. хлороквин и хидрохлороквин), интрамускулно или перорално злато, D-пенициламин, азатиоприн и други имunosупресивни средства, включително инхибитори на тумор-некротизиращ фактор-алфа, до момента не е достатъчно изследвана в рандомизирани изпитвания (с изключение на метотрексат, вж. точка 4.5). Рискът, свързан с комбинираното лечение, особено от продължителното лечение, не е известен. Тъй като такова лечение може да доведе до натрупваща се или дори до синергична токсичност (напр. хепато-или хематотоксичност), комбинацията с друго БМАЛС (напр. метотрексат) не е препоръчителна.

Едновременното приложение на терифлуномид с лефлуномид не се препоръчва, тъй като лефлуномид е изходното съединение на терифлуномид.

Преминаване към друго лечение

Тъй като лефлуномид се задържа дълго в организма, преминаването към друго БМАЛС (напр. метотрексат) без извършване на почистващата процедура (вж по-долу) може да засили възможността от допълнителни рискове дори дълго време след смяната (кинетично взаимодействие, органна токсичност).

По същия начин, скорошно лечение с хепатотоксични или хематотоксични лекарствени продукти (напр. метотрексат) може да доведе до увеличени нежелани реакции; следователно, преди започване на лечението с лефлуномид, трябва да бъде внимателно преценено съотношението полза/риск и се препоръчва стриктно проследяване в началната фаза след смяната.

Кожни реакции

В случай на улцерозен стоматит, приложението на лефлуномид трябва да се преустанови.

Много редки случаи на синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) са съобщавани при пациенти, лекувани с лефлуномид. Когато се наблюдават кожни и/или мукозни промени, които пораждат подозрение за такива тежки реакции, Anava и всяка друга възможно свързана терапия трябва да бъде преустановена и да се започне незабавно почистващата процедура от лефлуномид. В такива случаи е необходимо пълно почистване. В такива случаи повторното приемане на лефлуномид е противопоказано (вж. точка 4.3).

Има съобщения за пустулозен псориазис и влошаване на псориазис след употреба на лефлуномид. Може да се обмисли преустановяване на лечението, като се вземат предвид заболяването на пациента и анамнезата.

При пациенти по време на терапия с лефлуномид могат да се появят кожни язви. Ако има съмнение за кожна язва, свързана с лефлуномид или ако кожните язви персистират въпреки подходяща терапия, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с лефлуномид и процедура за пълно почистване. Решението за възобновяване на лечението с лефлуномид след кожни язви трябва да се основава на клинична преценка за адекватно заздравяване на раните.

По време на лечението с лефлуномид при пациенти може да се наблюдава трудно заздравяване на рани след операция. Въз основа на индивидуална оценка може да се обмисли прекъсване на лечението с лефлуномид в перихирургичния период и прилагане на почистваща процедура,

както е описано по-долу. В случай на прекъсване решението за възобновяване на лечението с лефлуномид трябва да се основава на клиничната преценка за адекватно заздравяване на раната.

Инфекции

Известно е, че лекарствени продукти с имunosупресивни свойства - като лефлуномид - могат да направят пациентите по-чувствителни към инфекции, включително опортюнистични инфекции. Инфекциите могат да бъдат по-тежки по естество и следователно да изискват ранно и енергично лечение. В случай, че възникне тежка неконтролируема инфекция, може да е необходимо да се прекъсне лечението с лефлуномид и да се започне почистваща процедура, както е описано по-долу.

Съобщавани са редки случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML) при пациенти, приемащи лефлуномид заедно с други имunosупресори.

Преди започване на лечението, всички пациенти трябва да се изследват за активна и неактивна („латентна“) туберкулоза, съгласно локалните препоръки. Това може да включва медицинска анамнеза, възможен предшествващ контакт с туберкулоза и/или подходящ скрининг, като например рентгенография на белите дробове, туберкулинов тест и/или интерферон-гама тест, както е приложимо. На предписващите лекари трябва да се напомня за риска от фалшиво отрицателни резултати от туберкулиновия кожен тест, особено при пациенти, които са тежко болни или имунокомпрометирани. Пациентите с анамнеза за туберкулоза трябва да се проследяват внимателно поради възможността за реактивиране на инфекцията.

Респираторни реакции

Съобщава се за интерстициална белодробна болест, както и редки случаи на белодробна хипертония и белодробни нодули по време на лечение с лефлуномид (вж. точка 4.8). Рискът от настъпването на интерстициална белодробна болест и белодробна хипертония може да бъде повишен при пациенти с анамнеза за интерстициална белодробна болест. Интерстициалната белодробна болест е потенциално фатално нарушение, което може да възникне остро по време на терапията. Пулмонарните симптоми, като кашлица и задух, могат да бъдат причина за преустановяване на лечението и подходящо последващо изследване.

Периферна невропатия

При пациенти, получаващи Arava са съобщени случаи на периферна невропатия. Повечето пациенти са се подобрили след прекратяване на Arava. Наблюдава се обаче широка вариабилност по отношение на крайния изход, т.е. при някои пациенти невропатията е отзвучала, а някои пациенти са имали персистиращи симптоми. Възраст над 60 години, съпътстващи невротоксични лекарства и диабет могат да повишат риска от периферна невропатия. Ако пациент, който приема Arava развие периферна невропатия, трябва да се обсъди прекратяване на лечението с Arava и провеждане на процедура за елиминиране на лекарствения продукт (вж. точка 4.4).

Колит

При пациентите, лекувани с лефлуномид, е съобщено за колит, включително микроскопичен колит. Пациентите на лечение с лефлуномид, при които възниква необяснима хронична диария, трябва да бъдат подложени на подходящи диагностични процедури.

Кръвно налягане

Кръвното налягане трябва да се измери преди началото на лечението с лефлуномид и периодично след това.

Възпроизводство (препоръки към мъжете)

Мъжете пациенти трябва да бъдат наясно за възможна медирана от мъжа фетална токсичност. Трябва да бъде осигурена също подходяща контрацепция по време на лечението с лефлуномид.

Няма точни данни за риска от медираната от мъжа фетална токсичност. Проучвания при животни за оценка на този специфичен риск обаче, не са провеждани. За намаляване на всеки възможен риск, мъжете, желаещи да бъдат бащи, трябва да вземат предвид преустановяване на употребата на лефлуномид и да приемат колестирамин 8 g 3 пъти дневно за 11 дни или 50 g активен въглен на прах 4 пъти дневно за 11 дни.

И в двата случая плазмената концентрация на A771726 тогава трябва да се измери за пръв път. След това плазмената концентрация на A771726 трябва да се определи отново след интервал от поне 14 дни. Ако двете плазмени концентрации са под 0,02 mg/l и след период на изчакване най-малко от 3 месеца, рискът от фетална токсичност е много нисък.

Очистваща процедура

Колестирамин в доза 8 g се прилага 3 пъти дневно. Алтернативно, 50 g активен въглен на прах може да се приложи 4 пъти дневно. Продължителността на цялостното почистване обикновено е 11 дни. Продължителността може да се промени в зависимост от клиничните или лабораторни показатели.

Лактоза

Агава съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Влияние върху определянето на нивата на йонизиран калций

Възможно е измерването на нивата на йонизиран калций да покаже фалшиво понижени стойности при лечение с лефлуномид и/или терифлуномид (активният метаболит на лефлуномид) в зависимост от вида на използвания анализатор на йонизиран калций (напр. кръвно-газов анализатор). Поради това при пациентите, лекувани с лефлуномид или терифлуномид, е необходимо да се провери достоверността на измерените понижени нива на йонизиран калций. В случай на съмнителни резултати се препоръчва да се определи общата концентрация на албумин-коригиран калций в серума.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Увеличаване броя на нежеланите реакции може да се наблюдава при скорошна или едновременна употреба на хепатотоксични или хематотоксични лекарствени продукти или когато лечението с лефлуномид се последва от приемането на такива лекарствени продукти без период на отмиване (вж. също упътването относно комбинация с други лечения, точка 4.4). Следователно се препоръчва внимателно проследяване на чернодробните ензими и хематологичните показатели в началната фаза при смяна на терапията.

Метотрексат

При малко (n=30) проучване с едновременно приложение на лефлуномид (10 до 20 mg дневно) с метотрексат (10 до 25 mg седмично), е наблюдавано 2- до 3-кратно увеличение на чернодробните ензими при 5 от 30 пациенти. Всички увеличения са отзвучали, 2 с продължаване на двата лекарствени продукта и 3 след преустановяване на лефлуномид. Увеличение, по-голямо от 3-пъти е наблюдавано при други 5 пациента. Всички те също са

отзвучали, 2 с продължаване на двата лекарствени продукта и 3 след преустановяване на лефлуномид.

При пациенти с ревматоиден артрит не е установено фармакокинетично взаимодействие между лефлуномид (10 до 20 mg дневно) и метотрексат (10 до 25 mg седмично).

Ваксинации

Няма клинични данни за ефикасността и безопасността на ваксинациите по време на лечение с лефлуномид. Ваксинирането с живи атенюирани ваксини обаче, не се препоръчва. Дългият полуживот на лефлуномид трябва да се има предвид, когато се планува приложение на жива атенюирана ваксина след спиране на Agava.

Варфарин и други кумаринови антикоагуланти

Има съобщения за случаи на увеличено протромбиново време, когато лефлуномид и варфарин се приемат едновременно. В клинично фармакологично проучване е наблюдавано фармакодинамично взаимодействие с варфарин и A771726 (вж. по-долу). Поради това, при едновременно приложение на варфарин или друг кумаринов антикоагулант, се препоръчва внимателно проследяване на международното нормализирано съотношение (INR) и наблюдение.

НСПВС/Кортикостероиди

Ако пациентът вече приема нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и/или кортикостероиди, те може да се продължат след започване на лечението с лефлуномид.

Ефект на други лекарствени продукти върху лефлуномид:

Холестирамин или активен въглен

Препоръчва се пациентите, приемащи лефлуномид, да не се лекуват с холестирамин или активен въглен на прах, тъй като това води до бързо и значително намаляване на плазмената концентрация на A771726 (активният метаболит на лефлуномид; вж. също точка 5). Счита се, че механизмът се дължи на прекъсване на ентерохепаталния цикъл и/или на стомашно-чревното отделяне на A771726.

CYP450 инхибитори и индуктори

Проучвания *in vitro* за инхибиране при човешки чернодробни микрозоми показват, че цитохром P450 (CYP) 1A2, 2C19 и 3A4 участват в метаболизма на лефлуномид. Проучване *in vivo* за взаимодействие с лефлуномид и циметидин (неспецифичен слаб инхибитор на цитохром P450 (CYP)) показва липса на значимо влияние върху експозицията на A771726. След едновременно приложение на еднократна доза лефлуномид при пациенти, приемащи многократни дози рифампицин (неспецифичен цитохром P-450 индуктор), максималните нива на A771726 се увеличават приблизително с 40%, докато AUC не се променя значително. Механизмът на този ефект е неясен.

Ефект на левлуномид върху други лекарствени продукти:

Перорални контрацептиви

При проучване, при което левлуномид е прилаган едновременно с трифазни перорални контрацептиви, съдържащи 30 µg етинилестрадиол, на здрави жени доброволки, не е наблюдавано намаляване на контрацептивната активност на противозачатъчното средство, а фармакокинетиката на А771726 е в предвижданите граници. Наблюдавано е фармакокинетично взаимодействие с перорални контрацептиви и А771726 (вж. по-долу).

Проведени са следните фармакокинетични и фармакодинамични проучвания за взаимодействията с А771726 (главен активен метаболит на левлуномид). Тъй като подобни взаимодействия лекарство-лекарство не могат да се изключат за левлуномид в препоръчителните дози, следните резултати от изпитванията и препоръки трябва да се имат предвид при пациенти, лекувани с левлуномид:

Ефект върху репаглинид (субстрат на CYP2C8)

Наблюдавано е повишаване на средната C_{max} и AUC на репаглинид (съответно 1,7- и 2,4-пъти), след многократно приложение на А771726, което предполага че А771726 е инхибитор на CYP2C8 *in vivo*. Ето защо се препоръчва проследяване на пациентите при едновременна употреба на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C8, като например репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон или розиглитазон, тъй като те могат да имат по-висока експозиция.

Ефект върху кофеин (субстрат на CYP1A2)

Многократното приложение на А771726 намалява средната C_{max} и AUC на кофеин (субстрат на CYP1A2), съответно с 18% и 55%, което предполага че А771726 може да бъде слаб индуктор на CYP1A2 *in vivo*. Поради това лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP1A2 (като например дулоксетин, алосетрон, теофилин и тизанидин), трябва да се използват с повишено внимание по време на лечението, тъй като това би могло да доведе до намаляване на ефикасността на тези продукти.

Ефект върху субстрати на органичния анионен транспортер 3 (OAT3)

Наблюдавано е повишаване на средната C_{max} и AUC на цефаклор (съответно 1,43- и 1,54-пъти) след многократно приложение на А771726, което предполага че А771726 е инхибитор на OAT3 *in vivo*. Поради това е необходимо повишено внимание, когато се прилага едновременно със субстрати на OAT3, като цефаклор, бензилпеницилин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат, зидовудин.

Ефект върху BCRP (протеин на резистентност на рак на гърдата) и/или субстрати на органичния анионен транспортиращ полипептид В1 и В3 (OATP1В1/В3)

Наблюдавано е повишаване на средните C_{max} и AUC на розувастатин (съответно 2,65- и 2,51-пъти) след многократно приложение на А771726. Въпреки това, не се наблюдава видимо въздействие на това повишаване на плазмената експозиция на розувастатин върху активността на HMG-CoA редуктазата. Ако се използват едновременно, дозата на розувастатин не трябва да надхвърля 10 mg веднъж дневно. За други субстрати на BCRP (напр. метотрексат, топотекан, сулфасалазин, даунорубицин, доксорубицин) и семейството на OATP, особено инхибитори на HMG-CoA редуктазата (напр. симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглинид, репаглинид, рифампицин) едновременното приложение трябва също да се извършва с повишено внимание. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на прекомерна експозиция на лекарствените продукти и трябва да се има предвид намаляване на дозата на тези лекарствени продукти.

Ефект върху перорални контрацептиви (0,03 mg етинилестрадиол и 0,15 mg левоноргестрел)

Наблюдавано е повишаване на средната C_{max} и AUC₀₋₂₄ на етинилестрадиол (съответно 1,58- и 1,54-пъти) и C_{max} и AUC₀₋₂₄ на левоноргестрел (съответно 1,33- и 1,41-пъти) след многократно

приложение на A771726. Въпреки че не се очаква това взаимодействие да повлияе неблагоприятно ефикасността на пероралните контрацептиви, трябва да се обърне внимание на вида на лечението с перорален контрацептив.

Ефект върху варфарин (субстрат на CYP2C9)

Многократното приложение на A771726 не е имало ефект върху фармакокинетиката на S-варфарин, което показва, че A771726 не е инхибитор или индуктор на CYP2C9. Наблюдавано е обаче намаление с 25% на максималното международно нормализирано съотношение (INR), когато A771726 се прилага едновременно с варфарин, в сравнение със самостоятелно приложение на варфарин. Ето защо, когато варфарин се прилага едновременно, се препоръчва стриктно проследяване на INR и наблюдение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Активният метаболит на лефлуномид, A771726 може да причини тежки малформации на новороденото, ако се прилага по време на бременност. Arava е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Жени с детеродна потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 2 години след лечението (вж. “Период на изчакване” по-долу) или до 11 дни след лечението (вж. скъсения “Период на очистване” по-долу).

Пациентката трябва да бъде уведомена, че ако има някакво забавяне на мензиса или някаква друга причина да подозира бременност, тя трябва веднага да предупреди лекаря за извършването на тестове за бременност, и ако са положителни, лекарят и пациентката трябва да обсъдят риска за бременността. Възможно е чрез бързо намаляване на нивото на активния метаболит в кръвта, чрез започване на процедурата за елиминиране на лекарството, описана по-долу, още при първото забавяне на мензиса може да се намали риска за плода от лефлуномид.

При малко проспективно проучване при жени (n=64), забременели непланирано, докато са приемали лефлуномид за не повече от три седмици след зачеването и с последваща процедура за елиминиране на лекарството, не са наблюдавани значими разлики (p=0,13) в общата честота на значими структурни дефекти (5,4%), в сравнение с която и да е от сравнителните групи (4,2% в групата със заболяване [n=108] и 4,2% при здрави бременни жени [n=78]).

При жени, които приемат лефлуномид и искат да забременеят, се препоръчва една от следните процедури, за да се констатира, че плодът не е изложен на токсични концентрации на A771726 (таргетна концентрация под 0,02 mg/l):

Период на изчакване

Може да се очаква плазмените нива на A771726 да бъдат над 0,02 mg/l за продължителен период. Може да се очаква концентрацията да спадне под 0,02 mg/l около 2 години след спиране на лечението с лефлуномид.

След 2-годишен период на изчакване, плазмената концентрация на A771726 се измерва за първи път. След това плазмената концентрация на A771726 трябва да се определи отново след интервал от поне 14 дни. Ако двете плазмени концентрации са под 0,02 mg/l, не се очаква тератогенен риск.

За допълнителна информация относно изследването, моля, свържете се с Притежателя на разрешението за употреба или с локалния му представител (вж. точка 7).

Очистваща процедура

След спиране на лечението с лефлуномид:

- колестирамин 8 g се прилага 3 пъти дневно за период от 11 дни
- или 50 g активен въглен на прах се прилага 4 пъти дневно за период от 11 дни.

И при двете процедури обаче, се изисква проверка с 2 отделни теста през интервал от поне 14 дни и период на изчакване от месец и половина между първата поява на плазмена концентрация под 0,02 mg/l и оплождането.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани, че се налага период на изчакване от 2 години след спиране на лечението, преди те да може да забременяват. Ако периодът на изчакване от приблизително 2 години, с използване на надеждна контрацепция се счита за непрактичен, може да се препоръча профилактично назначаване на почистваща процедура.

И колестирамин, и активен въглен на прах могат да повлияят абсорбцията на естрогени и прогестагени така, че надеждна контрацепция с перорални контрацептиви да не може да бъде осигурена по време на почистващата процедура с колестирамин или активен въглен на прах. Препоръчва се използване на алтернативни контрацептивни методи.

Кърмене

Проучванията при животни показват, че лефлуномид или неговите метаболити преминават в млякото. Затова, кърмещите жени не трябва да приемат лефлуномид.

Фертилитет

Резултатите от проучванията върху фертилитета при животни не са показали ефект върху мъжкия и женския фертилитет, но при проучванията за токсичност при многократно прилагане са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжките репродуктивни органи (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В случаи на нежелани реакции като замаяност, способността на пациентите да се концентрират и да реагират правилно може да бъде нарушена. В такива случаи пациентите трябва да се въздържат от шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при лефлуномид са: леко повишаване на кръвното налягане, левкопения, парестезия, главоболие, замаяност, диария, гадене, повръщане, нарушения на устната лигавица (напр. афтозен стоматит, язви в устата), коремна болка, засилен косопад, екзема, обрив (включително макулопапулозен обрив), сърбеж, суха кожа, теносиновит, повишаване на СРК, анорексия, загуба на тегло (обикновено незначима), астения, леки алергични реакции и повишаване на чернодробните показатели (трансаминази (особено АЛАТ), по-рядко гама-GT, алкална фосфатаза, билирубин)).

Класификация на очакваните честоти:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации

Редки: тежки инфекции, включително сепсис, който може да бъде фатален

Както други средства с имunosупресивен потенциал, лефлуномид може да увеличи податливостта към инфекции, включително опортюнистични инфекции (вж. също точка 4.4). Следователно общата честота на инфекциите може да се увеличи (особено на ринит, бронхит и пневмония).

Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Рискът от злокачественост, особено лимфопротлиферативни нарушения е увеличен при употребата на някои имunosупресори.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: левкопения (левкоцити >2 g/l)

Нечести: анемия, лека тромбоцитопения (тромбоцити <100 g/l)

Редки: панцитопения (вероятно дължаща се на антипролиферативен механизъм), левкопения (левкоцити <2 g/l), еозинофилия

Много редки: агранулоцитоза

Скорошна, едновременна или последваща употреба на потенциално миелотоксични средства може да бъде свързана с по-висок риск от хематологични реакции.

Нарушения на имунната система

Чести: леки алергични реакции

Много редки: тежки анафилактични/анафилктоидни реакции, васкулит, включително кожен некротизиращ васкулит

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: повишаване на СРК

Нечести: хипокалемия, хиперлипидемия, хипофосфатемия

Редки: повишаване на LDH

С неизвестна

честота: хипоурикемия

Психични нарушения

Нечести: тревожност

Нарушения на нервната система

Чести: парестезия, главоболие, замаяване, периферна невропатия

Сърдечни нарушения

Чести: леко повишаване на кръвното налягане

Редки: значително повишаване на кръвното налягане

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: интерстициална белодробна болест (включително интерстициален пневмонит), която може да бъде фатална

С неизвестна честота: белодробна хипертония, белодробен нодул

Стомашно-чревни нарушения

Чести:	колит, включително микроскопичен колит, като например лимфоцитен колит, колагенозен колит, диария, гадене, повръщане, увреждане на устната лигавица (напр. афтозен стоматит, язви в устата), коремна болка
Нечести:	нарушения във вкуса
Много редки:	панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Чести:	повишаване на чернодробните показатели (трансаминази [особено АЛТ], по-рядко гама-ГТ, алкална фосфатаза, билирубин)
Редки:	хепатит, жълтеница/холестаза
Много редки:	тежко чернодробно увреждане като чернодробна недостатъчност и остра чернодробна некроза, които могат да бъдат фатални

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести:	засилен косопад, екзема, обрив (включително макулопапулозен обрив), сърбеж, суха кожа
Нечести:	уртикария
Много редки:	токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
С неизвестна честота:	кожен лупус еритематодес, пустулозен псориазис или влошаване на псориазис, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), кожна язва

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести:	теносиновит
Нечести:	скъсване на сухожилие

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота:	бъбречна недостатъчност
-----------------------	-------------------------

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота:	гранично (обратимо) понижаване на количеството на сперматозоидите, общия брой сперматозоиди и подвижността им
-----------------------	---

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести:	анорексия, загуба на тегло (обикновено незначима), астения
--------	--

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

Има съобщения за случаи на хронично предозиране при пациенти, приемащи Arava в дневни дози до пет пъти по-големи от препоръчителната дневна доза, и случаи на остро предозиране при възрастни и деца. Няма съобщения за нежелани събития при по-голямата част от случаите на предозиране. Нежеланите събития, съвместими с профила на безопасност на лефлуномид са: коремна болка, гадене, диария, повишени чернодробни ензими, анемия, левкопения, сърбеж и обрив.

Овладяване

В случай на предозиране или токсичност, се препоръчва приемането на колестирамин или активен въглен, за ускоряване на елиминирането. Колестирамин, приложен перорално в доза от 8 g три пъти дневно за 24 часа на трима здрави доброволци е намалил плазмените нива на A771726 с около 40% за 24 часа и с 49% до 65% за 48 часа.

Доказано е, че приложението на активен въглен (прах, приготвен като суспензия) през устата или чрез назогастрална сонда (50 g на всеки 6 часа за 24 часа), намалява плазмените концентрации на активния метаболит A771726 с 37% за 24 часа и с 48% за 48 часа. Тези очистващи процедури може да се повторят при клинична необходимост.

Проучвания при хемодиализа и CAPD (хронична амбулаторна перитонеална диализа) показват, че A771726, основният метаболит на лефлуномид не може да се диализира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни имуносупресори, АТС код: L04AK01

Фармакология при хора

Лефлуномид е болест-модифициращо антиревматично лекарство с антипролиферативни свойства.

Фармакология при животни

Лефлуномид е ефективен при модели на артрит и други автоимунни заболявания при животни, а така също и при трансплантация, главно ако се приложи във фазата на сенсibiliзиране. Той има имуномодулиращи/имуносупресивни свойства, действа като антипролиферативно средство с противовъзпалителни свойства. При животински модели на автоимунни заболявания лефлуномид показва най-добър протективен ефект при приложение в ранната фаза на развитие на заболяването.

In vivo той бързо и почти напълно се метаболизира до A771726, който е активен *in vitro* и се предполага, че е отговорен за терапевтичния ефект.

Механизъм на действие

A771726, активният метаболит на лефлуномид, подтиска ензима дихидрооротат дехидрогеназа (DHODH) при хора и проявява антипролиферативно действие.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

Ефикасността на Arava при лечение на ревматоиден артрит е доказана при 4 контролирани изпитвания (1 във фаза II и 3 във фаза III). При фаза II изпитването, проучване YU203, 402 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на плацебо (n=102), лефлуномид 5 mg (n=95), 10 mg (n=101), или 25 mg/дневно (n=104). Лечението е продължило 6 месеца.

Всички пациенти във фаза III изпитванията са приемали начална доза от 100 mg за три дни. При проучването MN301, 358 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на лефлуномид 20 mg дневно (n=133), сулфасалазин 2 g дневно (n=133) или плацебо (n=92). Лечението е продължило 6 месеца.

Проучването MN303 е факултативно сляпо 6 месечно продължение на проучване MN301 без плацебо група, при което се сравнява ефектът от 12 месечно приемане на лефлуномид и сулфасалазин.

При проучването MN302, 999 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на лефлуномид 20 mg/дневно (n=501) или метотрексат 7,5 mg/седмично до 15 mg/седмично (n=498). Добавянето на фолиева киселина е било по избор и е прилагано само при 10% от пациентите. Лечението е продължило 12 месеца.

При проучване US301, 482 участници с активен ревматоиден артрит са рандомизирани на лефлуномид 20 mg/дневно (n=182), метотрексат 7,5 mg/седмично до 15 mg/седмично (n=182), или плацебо (n=118). Всички пациенти са получавали по 1 mg фолиева киселина два пъти дневно. Лечението е продължило 12 месеца.

Лефлуномид в дневна доза най-малко 10 mg (10 до 25 mg в проучване YU203, 20 mg в проучвания MN301 и US301) е показал статистически значимо по-добър ефект от плацебо при намаляване на признаците и симптомите на ревматоидния артрит при всички 3 плацебо-контролирани изпитвания. Степента на отговор на лечението по класификацията на ACR (Американския колеж по ревматология), в проучването YU203 е 27,7% при плацебо, 31,9% при 5 mg, 50,5% при 10 mg и 54,5% при 25 mg/дневно. При фаза III изпитванията, степента на отговор по ACR за лефлуномид 20 mg/дневно, спрямо плацебо е 54,6%, спрямо 28,6% (проучване MN301) и 49,4%, спрямо 26,3% (проучване US301). След 12 месеца на активно лечение, степента на отговор по ACR при пациентите на лефлуномид е 52,3% (проучвания MN301/303), 50,5% (проучване MN302) и 49,4% (проучване US301), в сравнение с 53,8% при пациентите на сулфасалазин (проучвания MN301/303), и метотрексат - 64,8% (проучване MN302) и 43,9% (проучване US301). При проучване MN302 лефлуномид е значително по-слабо ефективен от метотрексат. Обаче, при проучване US301 не са установени значими разлики между лефлуномид и метотрексат, в първичните параметри за ефикасност. Не е наблюдавана разлика между лефлуномид и сулфасалазин (проучване MN301). Ефектът от лечението с лефлуномид се е проявил след 1 месец, стабилизирал се е след 3 до 6 месеца и е продължил по време на целия курс на лечение.

Рандомизирано, двойно-сляпо, паралелногрупово, нонинфериорно проучване, сравнява относителната ефикасност на две различни дневни поддържащи дози лефлуномид 10 mg и 20 mg. От резултатите може да се заключи, че резултатите за ефикасност на поддържащата доза от 20 mg са по-благоприятни, но от друга страна, резултатите за безопасност са в полза на поддържащата доза от 10 mg.

Педиатрична популация

Лефлуномид е изследван в отделно мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно-контролирано изпитване при 94 пациенти (47 в група) с полиартикуларен тип ювенилен ревматоиден артрит. Пациентите са на възраст 3-17 години, с активен полиартикуларен тип ЮРА, независимо от началото на заболяването и не са лекувани досега с метотрексат или лефлуномид. В това изпитване, натоварващата доза и поддържащата доза на лефлуномид са определени в три категории, в зависимост от теглото: <20 kg, 20-40 kg и >40 kg. След 16 седмици на лечение, разликата в степента на отговор е статистически значима в полза на метотрексат при ЮРА. Определяне на подобрението (ОП) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). При реакциите, този отговор е поддържан в продължение на 48 седмици (вж. точка 4.2).

Характерът на нежеланите събития на лефлуномид и метотрексат изглежда сходен, но дозата, използвана при пациенти с по-ниско тегло, води до относително ниска експозиция (вж. точка 5.2). Тези данни не позволяват ефективна и безопасна препоръка за дозировка.

Псориатичен артрит

Ефикасността на Arava при лечение на псориатичен артрит е доказана при контролирано, рандомизирано, двойно-сляпо проучване 3L01 при 188 пациенти с псориатичен артрит, лекувани с 20 mg/ден. Продължителността на лечение е 6 месеца.

Лефлуномид 20 mg/ден е значително по-добър от плацебо за намаляване на артритните симптоми при пациенти с псориатичен артрит: КОЛПА (Критерии за отговор към лечението на

псориатичен артрит) реагиралите са 59% в групата на лефлуномид и 29,7% в групата на плацебо до 6 месеца ($p < 0,0001$). Ефектът на лефлуномид върху подобряване на функцията и намаляване на кожните лезии е умерен.

Постмаркетингови проучвания

Рандомизирано проучване оценява клинично ефикасната степен на отговор при нелекувани с БМАЛС пациенти ($n=121$) с ранен РА, които са получавали 20 mg или 100 mg лефлуномид в две паралелни групи, по време на началния тридневен двойносляп период. Началният период е последван от тримесечен открит поддържащ период, по време на който и двете групи са получавали лефлуномид в доза 20 mg дневно. Не е наблюдавано нарастване на общата полза в изследваната популация при приложението на натоварваща схема на прилагане. Данните за безопасност, получени от двете групи на лечение, са в съответствие с известния профил на безопасност на лефлуномид, като честотата на стомашно-чревни нежелани събития и на повишени чернодробни ензими е по-висока при пациентите, получаващи натоварваща доза от 100 mg лефлуномид.

5.2 Фармакокинетични свойства

Лефлуномид бързо се метаболизира до активния си метаболит, А771726 чрез “first pass” метаболизъм (чрез отваряне на пръстена) в чревната стена и черния дроб. При проучване с изотопно белязан ^{14}C -лефлуномид при трима здрави доброволци, не е намерен непроменен лефлуномид в плазмата, урината или фекалиите. При други проучвания, рядко се откриват количества непроменен лефлуномид в плазмата, в плазмени нива от порядъка на ng/ml. Единственият радиоактивен метаболит в плазмата е А771726. Този метаболит е отговорен и за ефектите на Arava *in vivo*.

Абсорбция

Данни за екскрецията от проучване с ^{14}C показват, че най-малко 82 до 95% от дозата се абсорбира. Времето за достигане на максималната плазмена концентрация на А771726 е много различно: между 1 и 24 часа след еднократно приемане. Лефлуномид може да се приема едновременно с храна, тъй като степента на абсорбция е сравнима на гладно състояние и след хранене. Поради извънредно дългия полуживот на А771726 (около 2 седмици), при клиничните проучвания е използвана натоварваща доза от 100 mg за 3 дни за по-бързо достигане на стационарни нива на А771726. Изчислено е, че без натоварваща доза, за достигането на стационарни плазмени концентрации ще са необходими почти два месеца приложение. При проучвания с многократно приложение, при пациенти с ревматоиден артрит, фармакокинетичните параметри на А771726 са линейни за дозовия диапазон от 5 до 25 mg. При тези проучвания, клиничният ефект е пряко свързан с плазмената концентрация на А771726 и на дневната доза на лефлуномид. При доза от 20 mg/дневно, средната плазмена концентрация на А771726 в стационарно състояние е приблизително 35 $\mu\text{g/ml}$. При стационарно състояние плазмените нива са около 33-35 пъти по-високи, сравнени с тези при единична доза.

Разпределение

В човешката плазма А771726 се свързва екстензивно с протеините (албумините). Несвързаната част е около 0,62%. Свързването на А771726 с плазменния албумин е линейно в рамките на терапевтичните плазмени концентрации. То е леко намалено и вариабилно при пациенти с ревматоиден артрит или хронична бъбречна недостатъчност. Екстензивното свързване на А771726 с протеините може да доведе до изместване на други екстензивно свързани лекарства. Проучвания *in vitro* за взаимодействие на ниво свързване с плазмените протеини с варфарин в клинично значими концентрации не показват взаимодействия. Подобни проучвания с ибупрофен и диклофенак също не показват изместване на А771726 от мястото му на свързване, докато несвързаната фракция на А771726 се увеличава 2 до 3 пъти при наличие на толбутамид. А771726 измества ибупрофен, диклофенак и толбутамид, но несвързаната фракция на тези лекарствени продукти се увеличава само с 10 до 50%. Няма данни за клинично значение на тези ефекти. Поради значителното си свързване с плазмените белтъци А771726 има нисък обем на разпределение (около 11 литра). Не е установено преференциално поемане от еритроцитите.

Биотрансформация

Лефлуномид се метаболизира до един основен (А771726) и много други второстепенни метаболити, включително ТFМА (4-трифлуорометиланилин). Метаболитната биотрансформация на лефлуномид до А771726 и последващият метаболизъм на А771726 не се контролира от единствен ензим и се извършва както в микрозомалната, така и в цитозолната клетъчни фракции. Проучвания за взаимодействие с циметидин (неспецифичен инхибитор на цитохром Р450) и рифампицин (неспецифичен цитохром Р450 индуктор) показват, че *in vivo* СУР ензимите участват в метаболизма на лефлуномид само в малка степен.

Елиминиране

Елиминирането на А771726 е бавно и се характеризира с клирънс от порядъка на 31 ml/h. Елиминационният полуживот е от порядъка на 2 седмици. След приложение на белязана с изотоп доза лефлуномид, радиоактивността се отделя еднакво във фекалиите, вероятно чрез елиминиране с жлъчката, и в урината. А771726 може да се открие в урината и фекалиите до 36 дни след еднократно приемане. Главните метаболити в урината са глюкурониди на лефлуномид (главно в пробите от 0 до 24 часа) и оксанилово производно на А771726. Във фекалиите се открива главно А771726.

Установено е, че при хора приложението на перорална суспензия активен въглен на прах или колестирамин води до бързо и значително ускоряване на екскрецията на А771726 и намаляване на плазмените концентрации (вж. точка 4.9). Това се дължи на стомашно-чревен механизъм на отделяне и/или на прекъсване на ентеро-хепаталния цикъл.

Бъбречно увреждане

Лефлуномид е приложен в единична перорална доза от 100 mg при 3 пациенти на хемодиализа и 3 пациенти на продължителна перитонеална диализа (CAPD). Фармакокинетиката на А771726 при пациенти на CAPD изглежда сходна с тази при здрави доброволци. По-бързо елиминиране на А771726 е наблюдавано при пациентите на хемодиализа, което не се дължи на екстракция на лекарствения продукт в диализата.

Чернодробно увреждане

Няма данни за лечение на пациенти с чернодробно увреждане. Активният метаболит А771726 е свързан в голяма степен с протеините и се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна секреция. Тези процеси може да бъдат повлияни от чернодробна дисфункция.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на А771726 след перорално приложение на лефлуномид е изследвана при 73 педиатрични пациенти с полиартикуларен тип ювенилен ревматоиден артрит (ЮРА) на възраст от 3 до 17 години. Резултатите от популационен фармакокинетичен анализ на тези проучвания показват, че педиатричните пациенти с телесно тегло ≤ 40 kg имат намалена системна експозиция (измерена чрез C_{ss}) на А771726, подобно на възрастните пациенти с ревматоиден артрит (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Фармакокинетичните данни при лица в старческа възраст (>65 години) са ограничени, но съответстват на фармакокинетиката при по-младите възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лефлуномид, приложен перорално и интраперитонеално е изследван в проучвания за остра токсичност при мишки и плъхове. Проучвания при многократно перорално приложение на лефлуномид при мишки за период от 3 месеца, плъхове и кучета до 6 месеца и маймуни до 1 месец показват, че главните таргетни органи за токсично увреждане са костния мозък, кръвта, гастроинтестиналният тракт, кожата, далака, тимуса и лимфните възли. Главните ефекти са анемия, левкопения, намален брой на тромбоцитите и панмиелопатия и отразяват основния механизъм на действие на веществото (подтискане на синтезата на ДНК). При плъхове и кучета са намерени телца на Heinz и/или Howell-Jolly. Другите ефекти, установени върху сърцето, черния дроб, корнеята и респираторния тракт биха могли да се обяснят с инфекции вследствие на имunosупресията. Токсичност при животните е установена при дози, еквивалентни на терапевтичните дози при хора.

Лефлуномид не е мутагенен. Второстепенният метаболит ТФМА (4-трифлуорометиланилин) предизвиква кластогенност и точкови мутации *in vitro*, като липсват достатъчно данни дали той може да предизвика този ефект *in vivo*.

При проучване за карциногенност при плъхове, лефлуномид не е показал карциногенен потенциал. При проучване за карциногенност при мишки е наблюдавана по-висока честота на злокачествен лимфом при мъжките в групата на най-висока доза, най-вероятно дължащ се на имunosупресивния ефект на лефлуномид. При женски мишки е наблюдавано дозозависимо увеличение на честотата на бронхиоло-алвеоларни аденоми и карциноми на белия дроб. Значението на тези находки при мишки за клиничната употреба на лефлуномид не е установено.

Лефлуномид няма антигенни свойства при животински модели.

Лефлуномид е ембриотоксичен и тератогенен при плъхове и зайци в рамките на терапевтичните дози при хора и причинява нежелани реакции върху мъжките репродуктивни органи при проучванията за токсичност при многократно приложение. Фертилитетът не е намален.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетно ядро:

Царевично нишесте

Повидон (Е1201)

Кросповидон (Е1202)

Талк (Е553b)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат (E470b)
Лактоза монохидрат

Филмово покритие:

Талк (E553b)
Хипромелоза (E464)
Титаниев диоксид (E171)
Макрогол 8000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/алуминиев блистер. Опаковка: 3 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
D-65926 Frankfurt am Main,
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/118/009

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02 септември 1999 г.

Дата на последно подновяване: 01 юли 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Франция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да предостави на всички лекари, които се очаква да предписват/използват Arava, обучителни материали със следното съдържание:

- Кратката характеристика на продукта
- Брошура за лекаря

Брошурата за лекаря трябва да съдържа следните ключови съобщения:

- Че съществува риск от тежко чернодробно увреждане и затова е важно редовното измерване на нивата на АЛАТ (СГПТ) за проследяване на чернодробната функция. Информацията, представена в брошурата за лекаря трябва да предоставя информация за намаляване на дозата, прекратяване на лечението и почистващи процедури.

- Установеният риск от синергична хепато- или хематотоксичност, свързан с комбинирана терапия с друго болест-модифициращо антиревматично лекарство (напр. метотрексат).
- Че съществува риск от тератогенност и поради това трябва да се избягва бременност, докато плазмените нива на лефлуномид не са на съответното ниво. Лекарите и пациентите трябва да са наясно, че е на разположение специална консултативна служба, за предоставяне на информация за лабораторно изследване на плазменото ниво на лефлуномид.
- Рискът от инфекции, включително опортюнистични инфекции и противопоказанието за приложение при имунокомпрометирани пациенти.
- Необходимостта от съветване на пациентите за значителните рискове, свързани с терапията с лефлуномид и съответните предпазни мерки, когато използват лекарството.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА/БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arava 10 mg филмирани таблетки
лефлуноמיד

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg лефлуноמיד.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лактоза (вижте листовката за допълнителна информация).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main,
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/118/001 30 таблетки
EU/1/99/118/002 100 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Арава 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arava 10 mg филмирани таблетки
лефлуномид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi-Aventis

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА/БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arava 10 mg филмирани таблетки
лефлуноמיד

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg лефлуноמיד.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лактоза (вижте листовката за допълнителна информация).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main,
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/118/003 30 таблетки
EU/1/99/118/004 100 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Арава 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ/БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arava 10 mg филмирани таблетки
лефлуномид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 10 mg лефлуномид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза (вижте листовката за допълнителна информация).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/118/003 30 таблетки

EU/1/99/118/004 100 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА/БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arava 20 mg филмирани таблетки
лефлуномид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg лефлуномид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лактоза (вижте листовката за допълнителна информация).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main,
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/118/005 30 таблетки
EU/1/99/118/006 100 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Арава 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arava 20 mg филмирани таблетки
лефлуномид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi-Aventis

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА/БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arava 20 mg филмирани таблетки
лефлуноמיד

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg лефлуноמיד.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лактоза (вижте листовката за допълнителна информация).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main,
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/118/007 30 таблетки
EU/1/99/118/010 50 таблетки
EU/1/99/118/008 100 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Арава 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ/БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arava 20 mg филмирани таблетки
лефлуноמיד

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 20 mg лефлуноמיד.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/118/007 30 таблетки
EU/1/99/118/010 50 таблетки
EU/1/99/118/008 100 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА/БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arava 100 mg филмирани таблетки
лефлуномид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лефлуномид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лактоза (вижте листовката за допълнителна информация).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

3 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main,
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/118/009 3 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Арава 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arava 100 mg филмирани таблетки
лефлуноמיד

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi-Aventis

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Agava 10 mg филмирани таблетки лефлуномид (leflunomide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Agava и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Agava
3. Как да приемате Agava
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Agava
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Agava и за какво се използва

Agava принадлежи към група лекарства, наречени антиревматични лекарства. Тя съдържа активното вещество лефлуномид.

Agava се използва за лечение на възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит или активен псориатичен артрит.

Симптомите на ревматоиден артрит включват възпаление на ставите, подуване, затруднено движение и болка. Други симптоми, които засягат цялото тяло включват загуба на апетит, повишена температура, загуба на енергия и анемия (липса на червени кръвни клетки).

Симптомите на активен псориатичен артрит включват възпаление на ставите, подуване, затруднено движение, болка и участъци на зачервена, лющеща се кожа (кожни изменения).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Agava

Не приемайте Agava:

- ако някога сте имали **алергична** реакция към лефлуномид (особено сериозна кожна реакция, често придружена с повишена температура, ставни болки, червени петна по кожата или мехури, напр. синдром на Стивънс Джонсън), или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6), или ако сте алергични към терифлуномид (използван за лечение на множествена склероза),
- ако имате някакви **чернодробни проблеми**,
- ако имате умерени до тежки **бъбречни проблеми**,
- ако имате силно понижено ниво на **белтъците в кръвта** (хипопротеинемия),
- ако страдате от някакъв проблем, който засяга **имунната Ви система** (например СПИН),
- ако имате някакъв проблем с **костния мозък** или ако имате нисък брой червени или бели кръвни клетки в кръвта или намален брой тромбоцити в кръвта,

- ако страдате от **сериозна инфекция**,
- ако сте **бременна**, смятате че може да сте бременна или кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Agava

- ако сте боледували от възпаление на белия дроб (**интерстициална белодробна болест**).
- ако някога сте имали **туберкулоза** или сте били в близък контакт с някой, който има или е имал туберкулоза. Вашият лекар може да направи изследвания, за да провери дали имате туберкулоза.
- ако сте **мъж** и искате да станете баща. Тъй като не може да се изключи вероятността за преминаване на Agava в спермата, трябва да се използва сигурна контрацепция по време на лечението с Agava. Мъжете, желаещи да бъдат бащи, трябва да се обърнат към своя лекар, който може да ги посъветва да спрат приемането на Agava и да вземат някои лекарства, за да отстранят Agava бързо и в достатъчна степен от организма си. Ще е необходимо да Ви се направи изследване на кръвта, за да се потвърди, че Agava е отстранен в достатъчна степен от Вашия организъм и след това Вие трябва да изчакате най-малко още 3 месеца преди да се опитвате да създавате деца.
- трябва да Ви се направи определен вид изследване на кръвта (ниво на калций). Възможно е измерването да покаже фалшиво ниски нива на калций.
- ако Ви предстои или сте претърпели скорошна тежка операция или ако все още имате незараснала рана след операция. Agava може да бъде причина за трудно заздравяване на раните.

Agava може понякога да причини някои проблеми на кръвта, черния дроб, белите дробове, или нервите на ръцете или краката. Може също да причини сериозни алергични реакции (включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS]), или да увеличи риска от тежка инфекция. За повече информация за това, моля, прочетете точка 4 (Възможни нежелани реакции).

DRESS се появява първоначално като грипозни симптоми и обрив по лицето, след това обширен обрив с висока температура, повишени нива на чернодробните ензими при изследване на кръвта, повишаване на един вид бели кръвни клетки (еозинофилия) и увеличени лимфни възли.

Вашият лекар ще извършва **кръвни изследвания** редовно, преди и по време на лечението с Agava, за да проследява кръвните Ви клетки и черния дроб. Вашият лекар също така ще проверява кръвното Ви налягане редовно, тъй като Agava може да причини повишаване на кръвното налягане.

Говорете с Вашия лекар, ако имате необяснима хронична диария. Вашият лекар може да извърши допълнителни изследвания за диференциална диагноза.

Уведомете Вашия лекар, ако развиете кожна язва по време на лечение с Agava (вижте също точка 4).

Деца и юноши

Agava не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Agava

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали, или е възможно да приемете други лекарства. Това включва и лекарства, отпускани без рецепта.

Това е особено важно, ако приемате:

- други лекарства за ревматоиден артрит като антималярийни лекарства (напр. хлорохин и хидроксихлорохин), злато, приложено интрамускулно или перорално, Д-пенициламин,

- азатиоприн и други имуносупресивни лекарства (напр. метотрексат), тъй като тези комбинации не са препоръчителни,
- варфарин и други перорални лекарства, използвани за разреждане на кръвта, тъй като е необходимо наблюдение, за да се намали рискът от поява на нежелани реакции на това лекарство
 - терифлуномид за множествена склероза
 - репаглинид, пиоглитазон, натеглинид или розиглитазон за диабет
 - даунорубицин, доксорубицин, паклитаксел или топотекан за рак
 - дулоксетин за депресия, инконтиненция на урината или бъбречно заболяване при диабетици
 - алосетрон за лечение на тежка диария
 - теофилин за астма
 - тизанидин, мускулен релаксант
 - орални контрацептиви (съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел)
 - цефаклор, бензилпеницилин (пеницилин G), ципрофлоксацин за инфекции
 - индометацин, кетопрофен за болка или възпаление
 - фуросемид за сърдечно заболяване (диуретик, отводняващо лекарство)
 - зидовудин за HIV инфекция
 - розувастатин, симвастатин, аторвастатин, правастатин за хиперхолестеролемия (висок холестерол)
 - сулфасалазин за възпалително заболяване на червата или ревматоиден артрит
 - лекарство, наречено колестирамин (използвано за намаляване на високия холестерол) или активен въглен, тъй като тези лекарства могат да намалят количеството Arava, което се поема от организма.

Ако вече приемате **нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)** и/или **кортикостероиди**, можете да продължите да ги вземате след започване на лечението с Arava.

Ваксинации

Ако трябва да бъдете ваксинирани, попитайте Вашия лекар за съвет. Определени ваксинации не трябва да се прилагат докато приемате Arava и известно време след спиране на лечението.

Arava с храна, напитки и алкохол

Arava може да се приема със или без храна.

Не се препоръчва да се консумира алкохол по време на лечение с Arava. Консумацията на алкохол докато приемате Arava може да увеличи риска от увреждане на черния дроб.

Бременност и кърмене

Не приемайте Arava, ако сте или смятате, че може да сте **бременна**. Ако сте бременна, или забременеете, докато приемате Arava, рискът от раждане на бебе със сериозни вродени дефекти е повишен. Жените с детероден потенциал не трябва да приемат Arava, освен ако не използват надеждни мерки за предпазване от забременяване.

Информирайте Вашия лекар, ако възнамерявате да забременеете след спиране на лечението с Arava, тъй като е необходимо да се уверите, че не са останали следи от Arava в организма Ви преди да правите опити за забременяване. Това може да отнеме до 2 години. Това изчакване може да се съкрати до няколко седмици чрез приемането на лекарства, които ускоряват отстраняването на Arava от Вашия организъм.

Във всички случаи трябва да бъде потвърдено чрез кръвни изследвания, че Arava е отстранена в достатъчна степен от Вашия организъм, като Вие трябва да изчакате най-малко още един месец преди да забременеете.

За допълнителна информация за лабораторното изследване, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Ако имате съмнение, че сте забременяла по време на лечението с Arava или през 2-те години след неговото спиране, трябва **незабавно** да се свържете с Вашия лекар за тест за бременност. При положителен тест за бременност Вашият лекар може да Ви предложи лечение с определени лекарства за отстраняване на Arava бързо и в достатъчна степен от организма Ви, тъй като това може да намали риска за Вашето бебе.

Не приемайте Arava по време на кърмене, тъй като лефлуномид преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Arava може да Ви накара да се почувствате замаяни, което може да наруши способността Ви за концентрация и реагиране. Ако това Ви се случи, не шофирайте и не използвайте машини.

Arava съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Arava

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната начална доза на Arava е 100 mg лефлуномид един път дневно през първите три дни. След това повечето пациенти се нуждаят от доза от:

- За ревматоиден артрит: 10 или 20 mg Arava веднъж дневно, в зависимост от тежестта на заболяването.
- За псориаатичен артрит: 20 mg Arava веднъж дневно.

Поглъщайте таблетката **цяла** и с достатъчно **вода**.

Трябва да минат най-малко 4 седмици от започването на терапията, за да почувствате подобрене във Вашето състояние. Някои пациенти може дори да получат по-голямо подобрене след 4 до 6 месеца от лечението.

Обикновено Вие ще приемате Arava за продължително време.

Ако сте приели повече от необходимата доза Arava

Ако приемете повече от необходимата доза Arava, обърнете се към Вашия лекар или потърсете друг медицински съвет. Ако е възможно вземете със себе си таблетките или кутията, за да му ги покажете.

Ако сте пропуснали да приемете Arava

Ако забравите да вземете една доза, вземете я веднага след като си спомните, освен ако това не е близко до времето когато трябва да приемете следващата доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Уведомете Вашия лекар **незабавно** и спрете да вземате Arava:

- ако получите **слабост**, почувствате се замаяни и Ви прималее или имате **затруднено дишане**, тъй като това могат да бъдат признаци на сериозна алергична реакция,
- ако получите **кожен обрив** или **язви в устата**, тъй като те може да са проява на тежки, понякога животозастрашаващи реакции (напр. синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS]), вижте точка 2.

Уведомете Вашия лекар **незабавно**, ако получите:

- **бледа кожа, умора**, или **синини**, тъй като те може да са признак на нарушения на кръвта, причинени от нарушен баланс на различните видове кръвни клетки, които съставят кръвта,
- **умора, коремна болка** или **жълтеница** (жълто оцветяване на очите или кожата), тъй като те може да са признак на сериозни състояния като чернодробна недостъчност, която може да бъде фатална,
- всякакви симптоми на **инфекция** като **повишена температура, възпалено гърло** или **кашлица**, защото това лекарство може да увеличи риска от тежка инфекция, която може да бъде животозастрашаваща,
- **кашлица** или **затруднено дишане**, тъй като това може да означава проблеми с белия дроб (интерстициална белодробна болест или белодробна хипертония, или възел в белия дроб),
- необичайно изтръпване, слабост или болка в ръцете или стъпалата, тъй като това може да е признак на проблеми с нервите (периферна невропатия).

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- слабо намаляване на броя на белите кръвни клетки (левкопения),
- леки алергични реакции,
- загуба на апетит, загуба на тегло (обикновено незначително),
- умора (астения),
- главоболие, замаяване,
- необичайни кожни усещания, като изтръпване (парестезия),
- леко повишаване на кръвното налягане,
- колит,
- диария,
- гадене, повръщане,
- възпаление на устата или язви в устата,
- коремна болка,
- увеличение на някои резултати от чернодробни тестове,
- увеличен косопад,
- екзема, суха кожа, обрив, сърбеж,
- тендинит (болка, причинена от възпаление на мембраната, обвиваща сухожилията обикновено на краката или ръцете),
- повишаване на определени ензими в кръвта (креатин фосфокиназа),
- проблеми с нервите на ръцете или краката (периферна невропатия).

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- намаляване на броя на червените кръвни клетки (анемия) и намаляване на броя на тромбоцитите (тромбоцитопения),
- намаляване на нивото на калий в кръвта,
- тревожност,
- вкусови нарушения,
- уртикария (копривна треска),
- скъсване на сухожилие,
- повишаване на нивото на липидите в кръвта (холестерол и триглицериди),
- понижаване на нивото на фосфати в кръвта.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- увеличение на броя на кръвните клетки, наречени еозинофили (еозинофилия); леко намаляване на броя на белите кръвни клетки (левкопения); намаляване на броя на всички кръвни клетки (панцитопения),
- значително повишаване на кръвното налягане,
- възпаление на белия дроб (интерстициално заболяване на белия дроб),
- увеличение на някои резултати от чернодробни тестове, които могат да доведат до сериозни състояния като хепатит и жълтеница,
- тежки инфекции, наречени сепсис, които могат да бъдат фатални,
- повишаване на определени ензими в кръвта (лактат дехидрогеназа).

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- изразено намаление на някои бели кръвни клетки (агранулоцитоза),
- тежки и потенциално тежки алергични реакции,
- възпаление на кръвоносни съдове (васкулит, включително кожен некротизиращ васкулит),
- възпаление на панкреаса (панкреатит),
- тежко чернодробно увреждане като чернодробна недостатъчност или некроза, които могат да бъдат фатални,
- тежки, понякога животозастрашаващи реакции (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе).

Други нежелани реакции като бъбречна недостатъчност, намаление на нивото на пикочна киселина в кръвта, белодробна хипертония, безплодие при мъже (което е обратимо след като веднъж се спре лечението с това лекарство), кожен лупус (характеризиращ се с обрив/зачервяване на кожни участъци, които са изложени на светлина), псориазис (ново появил се или влошаващ се), DRESS и кожна язва (кръгла, отворена рана на кожата, през която могат да се видят подлежащите тъкани), също могат да се появят с неизвестна честота.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Arava

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Блистер: Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Бутилка: Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Agava

- Активното вещество е лефлуномид. Една филмирана таблетка съдържа 10 mg лефлуномид.
- Другите съставки са: царевично нишесте, повидон (E1201), кросповидон (E1202), колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат (E470b), и лактоза монохидрат в ядрото на таблетката, както и талк (E553b), хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171) и макрогол 8000 във филмовото покритие.

Как изглежда Agava и какво съдържа опаковката

Agava 10 mg филмирани таблетки са бели до почти бели и кръгли.

С отпечатано на едната страна: ZBN.

Таблетките са опаковани в блистери или бутилки.

Налични са опаковки от 30 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main,

Германия

Производител

Opella Healthcare International SAS

56, Route de Choisy

60200 Compiègne

Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Листовка: информация за потребителя

Agava 20 mg филмирани таблетки лефлуномид (leflunomide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Agava и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Agava
3. Как да приемате Agava
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Agava
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Agava и за какво се използва

Agava принадлежи към група лекарства, наречени антиревматични лекарства. Тя съдържа активното вещество лефлуномид.

Agava се използва за лечение на възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит или активен псориатичен артрит.

Симптомите на ревматоиден артрит включват възпаление на ставите, подуване, затруднено движение и болка. Други симптоми, които засягат цялото тяло включват загуба на апетит, повишена температура, загуба на енергия и анемия (липса на червени кръвни клетки).

Симптомите на активен псориатичен артрит включват възпаление на ставите, подуване, затруднено движение, болка и участъци на зачервена, лющеща се кожа (кожни изменения).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Agava

Не приемайте Agava:

- ако някога сте имали **алергична** реакция към лефлуномид (особено сериозна кожна реакция, често придружена с повишена температура, ставни болки, червени петна по кожата или мехури, напр. синдром на Стивънс Джонсън), или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6), или ако сте алергични към терифлуномид (използван за лечение на множествена склероза),
- ако имате някакви **чернодробни проблеми**,
- ако имате умерени до тежки **бъбречни проблеми**,
- ако имате силно понижение на **белтъците в кръвта** (хипопротеинемия),
- ако страдате от някакъв проблем, който засяга **имунната Ви система** (например СПИН),
- ако имате някакъв проблем с **костния мозък** или ако имате нисък брой червени или бели кръвни клетки в кръвта или намален брой тромбоцити в кръвта,

- ако страдате от **сериозна инфекция**,
- ако сте **бременна**, смятате че може да сте бременна или кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Agava

- ако сте боледували от възпаление на белия дроб (**интерстициална белодробна болест**).
- ако някога сте имали **туберкулоза** или сте били в близък контакт с някой, който има или е имал туберкулоза. Вашият лекар може да направи изследвания, за да провери дали имате туберкулоза.
- ако сте **мъж** и искате да станете баща. Тъй като не може да се изключи вероятността за преминаване на Agava в спермата, трябва да се използва сигурна контрацепция по време на лечението с Agava. Мъжете, желаещи да бъдат бащи, трябва да се обърнат към своя лекар, който може да ги посъветва да спрат приемането на Agava и да вземат някои лекарства, за да отстранят Agava бързо и в достатъчна степен от организма си. Ще е необходимо да Ви се направи изследване на кръвта, за да се потвърди, че Agava е отстранен в достатъчна степен от Вашия организъм и след това Вие трябва да изчакате най-малко още 3 месеца преди да се опитвате да създавате деца.
- трябва да Ви се направи определен вид изследване на кръвта (ниво на калций). Възможно е измерването да покаже фалшиво ниски нива на калций.
- ако Ви предстои или сте претърпели скорошна тежка операция или ако все още имате незараснала рана след операция. Agava може да бъде причина за трудно заздравяване на раните.

Agava може понякога да причини някои проблеми на кръвта, черния дроб, белите дробове или нервите на ръцете или краката. Може също да причини сериозни алергични реакции (включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS]), или да увеличи риска от тежка инфекция. За повече информация за това, моля, прочетете точка 4 (Възможни нежелани реакции).

DRESS се появява първоначално като грипоподобни симптоми и обрив по лицето, след това обширен обрив с висока температура, повишени нива на чернодробните ензими при изследване на кръвта, повишаване на един вид бели кръвни клетки (еозинофилия) и увеличени лимфни възли.

Вашият лекар ще извършва **кръвни изследвания** редовно, преди и по време на лечението с Agava, за да проследява кръвните Ви клетки и черния дроб. Вашият лекар също така ще проверява кръвното Ви налягане редовно, тъй като Agava може да причини повишаване на кръвното налягане.

Говорете с Вашия лекар, ако имате необяснима хронична диария. Вашият лекар може да извърши допълнителни изследвания за диференциална диагноза.

Уведомете Вашия лекар, ако развиете кожна язва по време на лечение с Agava (вижте също точка 4).

Деца и юноши

Agava не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Agava

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали, или е възможно да приемете други лекарства. Това включва и лекарства, отпускани без рецепта.

Това е особено важно, ако приемате:

- други лекарства за ревматоиден артрит като антималярийни лекарства (напр. хлорохин и хидроксихлорохин), злато, приложено интрамускулно или перорално, Д-пенициламин,

- азатиоприн и други имуносупресивни лекарства (напр. метотрексат), тъй като тези комбинации не са препоръчителни,
- варфарин и други перорални лекарства, използвани за разреждане на кръвта, тъй като е необходимо наблюдение, за да се намали рискът от поява на нежелани реакции на това лекарство
 - терифлуномид за множествена склероза
 - репаглинид, пиоглитазон, натеглинид или розиглитазон за диабет
 - даунорубицин, доксорубицин, паклитаксел или топотекан за рак
 - дулоксетин за депресия, инконтиненция на урината или бъбречно заболяване при диабетици
 - алосетрон за лечение на тежка диария
 - теофилин за астма
 - тизанидин, мускулен релаксант
 - орални контрацептиви (съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел)
 - цефаклор, бензилпеницилин (пеницилин G), ципрофлоксацин за инфекции
 - индометацин, кетопрофен за болка или възпаление
 - фуросемид за сърдечно заболяване (диуретик, отводняващо лекарство)
 - зидовудин за HIV инфекция
 - розувастатин, симвастатин, аторвастатин, правастатин за хиперхолестеролемиа (висок холестерол)
 - сулфасалазин за възпалително заболяване на червата или ревматоиден артрит
 - лекарство, наречено колестирамин (използвано за намаляване на високия холестерол) или активен въглен, тъй като тези лекарства могат да намалят количеството Arava, което се поема от организма.

Ако вече приемате **нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)** и/или **кортикостероиди**, можете да продължите да ги вземате след започване на лечението с Arava.

Ваксинации

Ако трябва да бъдете ваксинирани, попитайте Вашия лекар за съвет. Определени ваксинации не трябва да се прилагат докато приемате Arava и известно време след спиране на лечението.

Arava с храна, напитки и алкохол

Arava може да се приема със или без храна.

Не се препоръчва да се консумира алкохол по време на лечение с Arava. Консумацията на алкохол докато приемате Arava може да увеличи риска от увреждане на черния дроб.

Бременност и кърмене

Не приемайте Arava, ако сте или смятате, че може да сте **бременна**. Ако сте бременна, или забременеете, докато приемате Arava, рискът от раждане на бебе със сериозни вродени дефекти е повишен. Жените с детероден потенциал не трябва да приемат Arava, освен ако не използват надеждни мерки за предпазване от забременяване.

Информирайте Вашия лекар, ако възнамерявате да забременеете след спиране на лечението с Arava, тъй като е необходимо да се уверите, че не са останали следи от Arava в организма Ви преди да правите опити за забременяване. Това може да отнеме до 2 години. Това изчакване може да се съкрати до няколко седмици чрез приемането на лекарства, които ускоряват отстраняването на Arava от Вашия организъм.

Във всички случаи трябва да бъде потвърдено чрез кръвни изследвания, че Arava е отстранена в достатъчна степен от Вашия организъм, като Вие трябва да изчакате най-малко още един месец преди да забременеете.

За допълнителна информация за лабораторното изследване, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Ако имате съмнение, че сте забременяла по време на лечението с Arava или през 2-те години след неговото спиране, трябва **незабавно** да се свържете с Вашия лекар за тест за бременност. При положителен тест за бременност Вашият лекар може да Ви предложи лечение с определени лекарства за отстраняване на Arava бързо и в достатъчна степен от организма Ви, тъй като това може да намали риска за Вашето бебе.

Не приемайте Arava по време на кърмене, тъй като лефлуномид преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Arava може да Ви накара да се почувствате замаяни, което може да наруши способността Ви за концентрация и реагиране. Ако това Ви се случи, не шофирайте и не използвайте машини.

Arava съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Arava

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната начална доза на Arava е 100 mg лефлуномид един път дневно през първите три дни. След това повечето пациенти се нуждаят от доза от:

- За ревматоиден артрит: 10 или 20 mg Arava веднъж дневно, в зависимост от тежестта на заболяването.
- За псориаатичен артрит: 20 mg Arava веднъж дневно.

Поглъщайте таблетката **цяла** и с достатъчно **вода**.

Трябва да минат най-малко 4 седмици от започването на терапията, за да почувствате подобрене във Вашето състояние. Някои пациенти може дори да получат по-голямо подобрене след 4 до 6 месеца от лечението.

Обикновено Вие ще приемате Arava за продължително време.

Ако сте приели повече от необходимата доза Arava

Ако приемете повече от необходимата доза Arava, обърнете се за съвет към Вашия лекар или потърсете друг медицински съвет. Ако е възможно вземете със себе си таблетките или кутията, за да му ги покажете.

Ако сте пропуснали да приемете Arava

Ако забравите да вземете една доза, вземете я веднага след като си спомните, освен ако това не е близко до времето когато трябва да приемете следващата доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Уведомете Вашия лекар **незабавно** и спрете да вземате Arava:

- ако получите **слабост**, почувствате се замаяни и Ви прималее или имате **затруднено дишане**, тъй като това могат да бъдат признаци на сериозна алергична реакция,
- ако получите **кожен обрив** или **язви в устата**, тъй като те може да са проява на тежки, понякога животозастрашаващи реакции (напр. синдром на Стивънс Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS]), вижте точка 2.

Уведомете Вашия лекар **незабавно**, ако получите:

- **бледа кожа, умора**, или **синини**, тъй като те може да са признак на нарушения на кръвта, причинени от нарушен баланс на различните видове кръвни клетки, които съставят кръвта,
- **умора, коремна болка** или **жълтеница** (жълто оцветяване на очите или кожата), тъй като те може да са признак на сериозни състояния като чернодробна недостъчност, която може да бъде фатална,
- всякакви симптоми на **инфекция** като **повишена температура, възпалено гърло** или **кашлица**, защото това лекарство може да увеличи риска от тежка инфекция, която може да бъде животозастрашаваща,
- **кашлица** или **затруднено дишане**, тъй като това може да означава проблеми с белия дроб (интерстициална белодробна болест или белодробна хипертония, или възел в белия дроб),
- необичайно изтръпване, слабост или болка в ръцете или стъпалата, тъй като това може да е признак на проблеми с нервите (периферна невропатия).

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- слабо намаляване на броя на белите кръвни клетки (левкопения),
- леки алергични реакции,
- загуба на апетит, загуба на тегло (обикновено незначително),
- умора (астения),
- главоболие, замаяване,
- необичайни кожни усещания, като изтръпване (парестезия),
- леко повишаване на кръвното налягане,
- колит,
- диария,
- гадене, повръщане,
- възпаление на устата или язви в устата,
- коремна болка,
- увеличение на някои резултати от чернодробни тестове,
- увеличен косопад,
- екзема, суха кожа, обрив, сърбеж,
- тендинит (болка, причинена от възпаление на мембраната, обвиваща сухожилията обикновено на краката или ръцете),
- повишаване на определени ензими в кръвта (креатин фосфокиназа),
- проблеми с нервите на ръцете или краката (периферна невропатия).

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- намаляване на броя на червените кръвни клетки (анемия) и намаляване на броя на тромбоцитите (тромбоцитопения),
- намаляване на нивото на калий в кръвта,
- тревожност,
- вкусови нарушения,
- уртикария (копривна треска),
- скъсване на сухожилие,
- повишаване на нивото на липидите в кръвта (холестерол и триглицериди),
- понижаване на нивото на фосфати в кръвта.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- увеличение на броя на кръвните клетки, наречени еозинофили (еозинофилия); леко намаляване на броя на белите кръвни клетки (левкопения); намаляване на броя на всички кръвни клетки (панцитопения),
- значително повишаване на кръвното налягане,
- възпаление на белия дроб (интерстициално заболяване на белия дроб),
- увеличение на някои резултати от чернодробни тестове, които могат да доведат до сериозни състояния като хепатит и жълтеница,
- тежки инфекции, наречени сепсис, които могат да бъдат фатални,
- повишаване на определени ензими в кръвта (лактат дехидрогеназа).

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- изразено намаление на някои бели кръвни клетки (агранулоцитоза),
- тежки и потенциално тежки алергични реакции,
- възпаление на кръвоносни съдове (васкулит, включително кожен некротизиращ васкулит),
- възпаление на панкреаса (панкреатит),
- тежко чернодробно увреждане като чернодробна недостатъчност или некроза, които могат да бъдат фатални,
- тежки, понякога животозастрашаващи реакции (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе).

Други нежелани реакции като бъбречна недостатъчност, намаление на нивото на пикочна киселина в кръвта, белодробна хипертония, безплодие при мъже (което е обратимо след като веднъж се спре лечението с това лекарство), кожен лупус (характеризиращ се с обрив/зачервяване на кожни участъци, които са изложени на светлина), псориазис (ново появил се или влошаващ се), DRESS и кожна язва (кръгла, отворена рана на кожата, през която могат да се видят подлежащите тъкани), също могат да се появят с неизвестна честота.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Agava

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Блистер: Да се съхранява в оригиналната опаковка

Бутилка: Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Agava

- Активното вещество е лефлуномид. Една филмирана таблетка съдържа 20 mg лефлуномид.
- Другите съставки са: царевично нишесте, повидон (E1201), кросповидон (E1202), колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат (E470b), и лактоза монохидрат в ядрото на таблетката, както и талк (E553b), хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), макрогол 8000 и жълт железен оксид (E172) във филмовото покритие.

Как изглежда Agava и какво съдържа опаковката

Agava 20 mg филмирани таблетки са жълтеникави до охра и триъгълни.

С отпечатано на едната страна: ZBO.

Таблетките са опаковани в блистери или бутилки.

Налични са опаковки от 30, 50 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main,

Германия

Производител

Opella Healthcare International SAS

56, Route de Choisy

60200 Compiègne

Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Листовка: информация за потребителя

Agava 100 mg филмирани таблетки лефлуномид (leflunomide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Agava и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Agava
3. Как да приемате Agava
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Agava
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Agava и за какво се използва

Agava принадлежи към група лекарства, наречени антиревматични лекарства. Тя съдържа активното вещество лефлуномид.

Agava се използва за лечение на възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит или активен псориатичен артрит.

Симптомите на ревматоиден артрит включват възпаление на ставите, подуване, затруднено движение и болка. Други симптоми, които засягат цялото тяло включват загуба на апетит, повишена температура, загуба на енергия и анемия (липса на червени кръвни клетки).

Симптомите на активен псориатичен артрит включват възпаление на ставите, подуване, затруднено движение, болка и участъци на зачервена, лющеща се кожа (кожни изменения).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Agava

Не приемайте Agava:

- ако някога сте имали **алергична** реакция към лефлуномид (особено сериозна кожна реакция, често придружена с повишена температура, ставни болки, червени петна по кожата или мехури, напр. синдром на Стивънс Джонсън), или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6), или ако сте алергични към терифлуномид (използван за лечение на множествена склероза),
- ако имате някакви **чернодробни проблеми**,
- ако имате умерени до тежки **бъбречни проблеми**,
- ако имате силно понижаване на **белтъците в кръвта** (хипопротеинемия),
- ако страдате от някакъв проблем, който засяга **имунната Ви система** (например СПИН),
- ако имате някакъв проблем с **костния мозък** или ако имате нисък брой червени или бели кръвни клетки в кръвта или намален брой тромбоцити в кръвта,

- ако страдате от **сериозна инфекция**,
- ако сте **бременна**, смятате че може да сте бременна или кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Agava

- ако сте боледували от възпаление на белия дроб (**интерстициална белодробна болест**).
- ако някога сте имали **туберкулоза** или сте били в близък контакт с някой, който има или е имал туберкулоза. Вашият лекар може да направи изследвания, за да провери дали имате туберкулоза.
- ако сте **мъж** и искате да станете баща. Тъй като не може да се изключи вероятността за преминаване на Agava в спермата, трябва да се използва сигурна контрацепция по време на лечението с Agava. Мъжете, желаещи да бъдат бащи, трябва да се обърнат към своя лекар, който може да ги посъветва да спрат приемането на Agava и да вземат някои лекарства, за да отстранят Agava бързо и в достатъчна степен от организма си. Ще е необходимо да Ви се направи изследване на кръвта, за да се потвърди, че Agava е отстранен в достатъчна степен от Вашия организъм и след това Вие трябва да изчакате най-малко още 3 месеца преди да се опитвате да създавате деца.
- трябва да Ви се направи определен вид изследване на кръвта (ниво на калций). Възможно е измерването да покаже фалшиво ниски нива на калций.
- ако Ви предстои или сте претърпели скорошна тежка операция или ако все още имате незараснала рана след операция. Agava може да бъде причина за трудно заздравяване на раните.

Agava може понякога да причини някои проблеми на кръвта, черния дроб, белите дробове или нервите на ръцете или краката. Може също да причини сериозни алергични реакции (включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS]), или да увеличи риска от тежка инфекция. За повече информация за това, моля, прочетете точка 4 (Възможни нежелани реакции).

DRESS се появява първоначално като грипоподобни симптоми и обрив по лицето, след това обширен обрив с висока температура, повишени нива на чернодробните ензими при изследване на кръвта, повишаване на един вид бели кръвни клетки (еозинофилия) и увеличени лимфни възли.

Вашият лекар ще извършва **кръвни изследвания** редовно, преди и по време на лечението с Agava, за да проследява кръвните Ви клетки и черния дроб. Вашият лекар също така ще проверява кръвното Ви налягане редовно, тъй като Agava може да причини повишаване на кръвното налягане.

Говорете с Вашия лекар, ако имате необяснима хронична диария. Вашият лекар може да извърши допълнителни изследвания за диференциална диагноза.

Уведомете Вашия лекар, ако развиете кожна язва по време на лечение с Agava (вижте също точка 4).

Деца и юноши

Agava не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Agava

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали, или е възможно да приемете други лекарства. Това включва и лекарства, отпускани без рецепта.

Това е особено важно, ако приемате:

- други лекарства за ревматоиден артрит като антималярийни лекарства (напр. хлорохин и хидроксихлорохин), злато, приложено интрамускулно или перорално, Д-пенициламин,

- азатиоприн и други имуносупресивни лекарства (напр. метотрексат), тъй като тези комбинации не са препоръчителни,
- варфарин и други перорални лекарства, използвани за разреждане на кръвта, тъй като е необходимо наблюдение, за да се намали рискът от поява на нежелани реакции на това лекарство
 - терифлуномид за множествена склероза
 - репаглинид, пиоглитазон, натеглинид или розиглитазон за диабет
 - даунорубицин, доксорубицин, паклитаксел или топотекан за рак
 - дулоксетин за депресия, инконтиненция на урината или бъбречно заболяване при диабетици
 - алосетрон за лечение на тежка диария
 - теофилин за астма
 - тизанидин, мускулен релаксант
 - орални контрацептиви (съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел)
 - цефаклор, бензилпеницилин (пеницилин G), ципрофлоксацин за инфекции
 - индометацин, кетопрофен за болка или възпаление
 - фуросемид за сърдечно заболяване (диуретик, отводняващо лекарство)
 - зидовудин за HIV инфекция
 - розувастатин, симвастатин, аторвастатин, правастатин за хиперхолестеролемиа (висок холестерол)
 - сулфасалазин за възпалително заболяване на червата или ревматоиден артрит
 - лекарство, наречено колестирамин (използвано за намаляване на високия холестерол) или активен въглен, тъй като тези лекарства могат да намалят количеството Arava, което се поема от организма.

Ако вече приемате **нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)** и/или **кортикостероиди**, можете да продължите да ги вземате след започване на лечението с Arava.

Ваксинации

Ако трябва да бъдете ваксинирани, попитайте Вашия лекар за съвет. Определени ваксинации не трябва да се прилагат докато приемате Arava и известно време след спиране на лечението.

Arava с храна, напитки и алкохол

Arava може да се приема със или без храна.

Не се препоръчва да се консумира алкохол по време на лечение с Arava. Консумацията на алкохол докато приемате Arava може да увеличи риска от увреждане на черния дроб.

Бременност и кърмене

Не приемайте Arava, ако сте или смятате, че може да сте **бременна**. Ако сте бременна, или забременеете, докато приемате Arava, рискът от раждане на бебе със сериозни вродени дефекти е повишен. Жените с детероден потенциал не трябва да приемат Arava, освен ако не използват надеждни мерки за предпазване от забременяване.

Информирайте Вашия лекар, ако възнамерявате да забременеете след спиране на лечението с Arava, тъй като е необходимо да се уверите, че не са останали следи от Arava в организма Ви преди да правите опити за забременяване. Това може да отнеме до 2 години. Това изчакване може да се съкрати до няколко седмици чрез приемането на лекарства, които ускоряват отстраняването на Arava от Вашия организъм.

Във всички случаи трябва да бъде потвърдено чрез кръвни изследвания, че Arava е отстранена в достатъчна степен от Вашия организъм, като Вие трябва да изчакате най-малко още един месец преди да забременеете.

За допълнителна информация за лабораторното изследване, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Ако имате съмнение, че сте забременяла по време на лечението с Arava или през 2-те години след неговото спиране, трябва **незабавно** да се свържете с Вашия лекар за тест за бременност. При положителен тест за бременност Вашият лекар може да Ви предложи лечение с определени лекарства за отстраняване на Arava бързо и в достатъчна степен от организма Ви, тъй като това може да намали риска за Вашето бебе.

Не приемайте Arava по време на кърмене, тъй като лефлуномид преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Arava може да Ви накара да се почувствате замаяни, което може да наруши способността Ви за концентрация и реагиране. Ако това Ви се случи, не шофирайте и не използвайте машини.

Arava съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Arava

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната начална доза на Arava е 100 mg лефлуномид един път дневно през първите три дни. След това повечето пациенти се нуждаят от доза от:

- За ревматоиден артрит: 10 или 20 mg Arava веднъж дневно, в зависимост от тежестта на заболяването.
- За псориаичен артрит: 20 mg Arava веднъж дневно.

Поглъщайте таблетката **цяла** и с достатъчно **вода**.

Трябва да минат най-малко 4 седмици от започването на терапията, за да почувствате подобрене във Вашето състояние. Някои пациенти може дори да получат по-голямо подобрене след 4 до 6 месеца от лечението.

Обикновено Вие ще приемате Arava за продължително време.

Ако сте приели повече от необходимата доза Arava

Ако приемете повече от необходимата доза Arava, обърнете се за съвет към Вашия лекар или потърсете друг медицински съвет. Ако е възможно вземете със себе си таблетките или кутията, за да му ги покажете.

Ако сте пропуснали да приемете Arava

Ако забравите да вземете една доза, вземете я веднага след като си спомните, освен ако това не е близко до времето когато трябва да приемете следващата доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Уведомете Вашия лекар **незабавно** и спрете да вземате Arava:

- ако получите **слабост**, почувствате се замаяни и Ви прималее или имате **затруднено дишане**, тъй като това могат да бъдат признаци на сериозна алергична реакция,
- ако получите **кожен обрив** или **язви в устата**, тъй като те може да са проява на тежки, понякога животозастрашаващи реакции (напр. синдром на Стивънс Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS]), вижте точка 2.

Уведомете Вашия лекар **незабавно**, ако получите:

- **бледа кожа, умора**, или **синини**, тъй като те може да са признак на нарушения на кръвта, причинени от нарушен баланс на различните видове кръвни клетки, които съставят кръвта,
- **умора, коремна болка** или **жълтеница** (жълто оцветяване на очите или кожата), тъй като те може да са признак на сериозни състояния като чернодробна недостъчност, която може да бъде фатална,
- всякакви симптоми на **инфекция** като **повишена температура, възпалено гърло** или **кашлица**, защото това лекарство може да увеличи риска от тежка инфекция, която може да бъде животозастрашаваща,
- **кашлица** или **затруднено дишане**, тъй като това може да означава проблеми с белия дроб (интерстициална белодробна болест или белодробна хипертония, или възел в белия дроб),
- необичайно изтръпване, слабост или болка в ръцете или стъпалата, тъй като това може да е признак на проблеми с нервите (периферна невропатия).

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- слабо намаляване на броя на белите кръвни клетки (левкопения),
- леки алергични реакции,
- загуба на апетит, загуба на тегло (обикновено незначително),
- умора (астения),
- главоболие, замаяване,
- необичайни кожни усещания, като изтръпване (парестезия),
- леко повишаване на кръвното налягане,
- колит,
- диария,
- гадене, повръщане,
- възпаление на устата или язви в устата,
- коремна болка,
- увеличение на някои резултати от чернодробни тестове,
- увеличен косопад,
- екзема, суха кожа, обрив, сърбеж,
- тендинит (болка, причинена от възпаление на мембраната, обвиваща сухожилията обикновено на краката или ръцете),
- повишаване на определени ензими в кръвта (креатин фосфокиназа),
- проблеми с нервите на ръцете или краката (периферна невропатия).

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- намаляване на броя на червените кръвни клетки (анемия) и намаляване на броя на тромбоцитите (тромбоцитопения),
- намаляване на нивото на калий в кръвта,
- тревожност,
- вкусови нарушения,
- уртикария (копривна треска),
- скъсване на сухожилие,
- повишаване на нивото на липидите в кръвта (холестерол и триглицериди),
- понижаване на нивото на фосфати в кръвта.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- увеличение на броя на кръвните клетки, наречени еозинофили (еозинофилия); леко намаляване на броя на белите кръвни клетки (левкопения); намаляване на броя на всички кръвни клетки (панцитопения),
- значително повишаване на кръвното налягане,
- възпаление на белия дроб (интерстициално заболяване на белия дроб),
- увеличение на някои резултати от чернодробни тестове, които могат да доведат до сериозни състояния като хепатит и жълтеница,
- тежки инфекции, наречени сепсис, които могат да бъдат фатални,
- повишаване на определени ензими в кръвта (лактат дехидрогеназа).

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- изразено намаление на някои бели кръвни клетки (агранулоцитоза),
- тежки и потенциално тежки алергични реакции,
- възпаление на кръвоносни съдове (васкулит, включително кожен некротизиращ васкулит),
- възпаление на панкреаса (панкреатит),
- тежко чернодробно увреждане като чернодробна недостатъчност или некроза, които могат да бъдат фатални,
- тежки, понякога животозастрашаващи реакции (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе).

Други нежелани реакции като бъбречна недостатъчност, намаление на нивото на пикочна киселина в кръвта, белодробна хипертония, безплодие при мъже (което е обратимо след като веднъж се спре лечението с това лекарство), кожен лупус (характеризиращ се с обрив/зачервяване на кожни участъци, които са изложени на светлина), псориазис (ново появил се или влошаващ се), DRESS и кожна язва (кръгла, отворена рана на кожата, през която могат да се видят подлежащите тъкани), също могат да се появят с неизвестна честота.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Agava

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Agava

- Активното вещество е лефлуномид. Една филмирана таблетка съдържа 100 mg лефлуномид.
- Другите съставки са: царевично нишесте, повидон (E1201), кросповидон (E1202), талк (E553b), колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат (E470b), и лактоза монохидрат в ядрото на таблетката, както и талк (E553b), хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171) и макрогол 8000 във филмовото покритие.

Как изглежда Agava и какво съдържа опаковката

Agava 100 mg филмирани таблетки са бели до почти бели и кръгли.

С отпечатано на едната страна: ZBP.

Таблетките са опаковани в блистери.

Налична е опаковка от 3 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main,
Германия

Производител

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.