

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Agava 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg от активното вещество лефлуномид (*leflunomide*).

За помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели до белезникави, кръгли филмирани таблетки с диаметър около 7 mm, с гравировка 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 псориатичен артрит.

Скорошно или едновременно лечение с хепатотоксични или хематотоксични БМАЛС (напр. метотрексат) може да доведе до увеличен риск от сериозни нежелани реакции; следователно, започването на лечението с лефлуномид трябва да бъде внимателно преценено по отношение на страните 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

Едновременно трябва да се определят АЛАТ (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. също точка 4.4).

Терапията с лефлуномид започва с натоварваща доза от 100 mg един път дневно в продължение на 3 дни.

- Препоръчителната поддържаща доза при ревматоиден артрит е 10 mg до 20 mg лефлуномид един път дневно. Пациентите могат да започнат с 10 mg или 20 mg лефлуномид в зависимост от тежестта (активността) на заболяването.
- Препоръчителната поддържаща доза е 20 mg лефлуномид един път дневно за пациенти с псориатичен артрит (вж. точка 5.1).

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	23.10.09 14593
702/08.08.09	<i>Ment</i>



Терапевтичният ефект обикновено започва след 4 до 6 седмици и може по-нататък да се подобри 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.

Агава не се препоръчва за употреба при пациенти под 18 години, тъй като неговата ефективност и безопасност при ювенилен ревматоиден артрит (ЮРА) не са установени. Лечението трябва да се започне и следи от специалисти с опит в лечението на ревматоиден артрит и псориатичен артрит.

Приложение

Таблетките Arava 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

Агава не трябва да се употребява при пациенти свръхчувствителни на лефлуномид (особено с предшествуващ синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе) или някое от помощните вещества в таблетките.

Лефлуномид е противопоказан при:

- 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 в детеродна възраст, 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. също точка 4.6). Преди започване на лечението с лефлуномид трябва да се изключи бременност.
- Жените не трябва да употребяват лефлуномид докато кърмят (вж. също точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Агава трябва да се прилага на пациентите само под внимателен лекарски контрол.

Успоредното приложение на хепатотоксични и хематотоксични БМАЛС (напр. метотрексат) не е препоръчително.

Активният метаболит на лефлуномид, A771726, има дълъг полу-живот, обикновено от 4 до 6 седмици. Могат да възникнат сериозни нежелани реакции (напр. хепатотоксичност, хематотоксичност, или алергични реакции, вж. по-долу), дори ако лечението с лефлуномид



било спряно. Следователно, когато възникнат подобни токсичности при смяна към друго БМАЛС (напр. метотрексат) след лечение с лефлуномид, трябва да се направи към очистващата процедура (вж по-долу).

За очистващата процедура и други препоръчителни мерки в случай на желана или непредвидена бременност вж. 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 възникнаха през първите 6 месеца на лечението. Често се наблюдава успоредна терапия с други хепатотоксични лекарствени продукти. Важно е да се следват точно препоръките за проследяване.

Трябва да се определи АЛАТ (СГПТ) преди започването 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, влиза в съображение намаляване на дозата от 20 mg на 10 mg и ежеседмично мониториране. 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 намаляване 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, A771726, е силно свързан с белтъците и се изчиства чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна секреция, плазмените нива на A771726 се очаква да бъдат повишени при пациенти с хипопротеинемия. Агава 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, а после да се изследват със същата честота преди започването на лечението с лефлуномид, а също 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 към подтискане на костния мозък, рискът от хематологични нарушения е увеличен. Ако се възникнат такива ефекти трябва да се вземе предвид очистване (вж. по-долу) за намаляване на плазмените нива на A771726.

В случай на тежки хематологични реакции, включително панцитопения, Агава и всяко едновременно миелосупресивно лечение трябва да се спре и да се започне очистваща процедура от лефлуномид.

Комбинация с други лечения

Употребата на лефлуномид с антималярии, използвани при ревматични заболявания (напр. хлороквин и хидроксихлороквин), интрамускулно или перорално злато, D-пенициламин, азатиоприн и други имunosупресивни агенти (с изключение на метотрексат, вж. точка 4.3) не е изследвано досега. 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 (примерно хепато-или хематотоксичност), комбинацията с друго БМАЛС (напр. метотрексат) не е препоръчителна.

Препоръчва се внимание, когато лефлуномид се дава с други лекарства, различни от НСПВС, които се метаболизират от CYP2C9, като фенитоин, варфарин, фенпрокумон и толбутамид.

Преминаване към друго лечение

Тъй като лефлуномид има дълго задържане в тялото, преминаването към друго БМАЛС (напр. метотрексат) без извършване на очистващата 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 лекарства (напр. метотрексат) може доведе до увеличени нежелани реакции; следователно, започването на лечението с лефлуномид трябва да бъде внимателно обмислено по отношение на тези страни 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 са съобщавани при пациенти лекувани лефлуномид. Щом като се наблюдават кожни и/или мукозни промени, което поражда подозрение за такива тежки реакции, Агава и всяко друго възможно свързано лечение трябва да бъде преустановено и да се започне незабавно очистващата процедура от лефлуномид. В такива случаи е необходимо пълно очистване. В такива случаи повторното приемане на лефлуномид е противопоказано (вж. точка 4.3).

Инфекции

Известно е че лекарства 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 могат да изискват ранно и енергично лечение. В случай, че възникне тежка неконтролируема инфекция, може да е необходимо да се прекъсне лечението с лефлуномид трябва да се прекъсне и се започне очистваща процедура, както е описано по-долу.

Пациенти с реакции на туберкулин трябва да се проследяват внимателно поради риск от активиране на туберкулозата.

Респираторни реакции

Съобщава се за интерстициално заболяване на белия дроб по време на лечение с лефлуномид (вж. точка 4.8). Интерстициалното заболяване на белия дроб 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.

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. Подходяща контрацепция по време на лечението с лефлуномид също трябва да бъде гарантирана.

Няма точни данни за риска от медираната от мъжа фетална токсичност. Изследвания на животни за оценка на този специфичен риск обаче, не са провеждани. За намаляване на всеки възможен риск, мъже искащи да бъдат бащи, трябва да вземат предвид преустановяване на употребата на лефлуномид и да приемат холестирамин 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

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

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да вземат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

При малко (n=30) проучване с едновременно приложение на лефлуномид (10 до 20 mg дневно) с метотрексат (10 до 25 mg седмично), от 2- до 3-кратно увеличение на чернодробните ензими беше наблюдавано у 5 от 30 пациенти. Всички увеличения отзвучаха, 2 с продължаване на двата продукта и 3 след преустановяване на лефлуномид. По-голямо от 3-кратно увеличение беше наблюдавано у други 5 пациента. Всички те също отзвучаха, 2 с продължаване на двете лекарства и 3 след преустановяване на лефлуномид.

При пациенти с ревматоиден артрит, никакви фармакокинетични взаимодействия между лефлуномид (10 до 20 mg дневно) и метотрексат (10 до 25 mg седмично) не бяха демонстрирани.

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. точка 5). Механизмът се счита, че се дължи на прекъсване на enteroхепаталния цикъл и/или на стомашно-чревното отделяне на A771726.

Ако пациентите вече приемат нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и/или кортикостероиди, то могат да ги продължат след започване на лефлуномид.



Ензимите, включени в метаболизма на лефлуномид и неговите метаболити, не са точно известни. Изследвания *in vivo* за взаимодействие със симетидин (неспецифичен инхибитор на цитохром P450) показва липса на значимо взаимодействие. След едновременното приемане на единична доза лефлуномид от пациенти, приемащи многократни дози рифампицин (неспецифичен цитохром P-450 индуктор), максималните нива на A771726 бяха увеличени с 40%, докато AUC не беше значително променена. Механизмът на този ефект е неясен.

Изследвания *in vitro* показват, че A771726 инхибира активността на цитохром P450C9 (CYP2C9). При клинични проучвания не бяха наблюдавани проблеми с безопасността, при едновременното приложение на лефлуномид и НСПВС метаболизиращи се от CYP2C9. Препоръчва се внимание, когато лефлуномид се дава заедно с други лекарства, освен НСПВС, метаболизиращи се от CYP2C9, като фенитоин, варфарин, фенпрокумон и толбутамид.

При изследване, в което лефлуномид се прилага заедно с трифазни орални контрацептиви, съдържащи 30 µg етинилестрадиол, на здрави жени доброволки, нямаше намаляване на контрацептивната активност на противозачатъчното средство, а фармакокинетиката на A771726 е била в предвижданите граници.

Ваксинирания

Няма клинични данни за ефикасността и безопасността на ваксинациите по време на лечение с лефлуномид. Ваксинирането с живи атенюирани ваксини обаче, не се препоръчва. Дългия полу-живот на лефлуномид трябва да се има предвид, когато се планува приложението на жива ваксина след спирането на Arava.

4.6 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 (вж. 4.3) по време на бременност.

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 мензеса 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 посредством ускоряване на елиминирането на лекарството описано по-долу, още при първото забавяне на мензеса може да се намали рискът за плода от лефлуномид.

При жени които приемат лефлуномид и искат да забременеят, се препоръчва една от следните процедури, за да се констатира, че плода 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 след около 2 години от спирането на лечението с лефлуномид.

След 2-годишен период на изчакване, плазмената концентрация на A771726 се измерва по пътя. След това плазмената концентрация на A771726 трябва да се определи отново след



интервал от поне 14 дни. Ако двете плазмените концентрации са под 0,02 mg/l, не се очаква тератогенен риск.

За допълнителна информация по отношение на тестирането, моля, обърнете се към Притежателя на Разрешението за Употреба или местния му представител (вж. точка 7).

Очистваща процедура:

След спирането на лечението с лефлуномид се приемат:

- холестирамин 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 за плазмена концентрация под 0,02 mg/l и оплождането.

На жени с детероден потенциал трябва да се каже, че се налага период на изчакване от 2 години след спиране на лечението преди да имат възможност да забременеят. Ако периода на изчакване до приблизително 2 години чрез приемането на надеждна контрацепция се прецени за непрактичен, може да се препоръча профилактично назначаване на почистваща процедура.

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

Кърмене

Експерименталите проучвания при животни показват, че лефлуномид или неговите метаболити преминават в майчиното мляко. Кърмещи жени следователно, не трябва да приемат лефлуномид.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Класификация на очакваните честоти:

Чести > 1/100, < 1/10; нечести > 1/1 000, < 1/100; редки > 1/10 000, < 1/1 000; много редки < 1/10 000.

Инфекции и паразитози

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

Както други агенти 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).

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи



- Чести: левкопения (левкоцити $> 2 \text{ g/l}$)
- Нечести: анемия, лека тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \text{ g/l}$)
- Редки: еозинофилия, левкопения (левкоцити $< 2 \text{ g/l}$), панцитопения (вероятно ължаща се на антипролиферативен механизъм)

Много редки: агранулоцитоза,

Скорошна, едновременна или последваща терапия с миелотоксични агенти може да бъде свързана с по-висок риск от хематологични реакции.

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

Нарушения на имунната система

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

Нарушения на метаболизма и храненето

- Чести: анорексия, загуба на тегло (обикновено незначително)
- Нечести: хипокалемия

Психични нарушения

- Нечести: тревожност

Нарушения на нервната система

- Чести: главоболие, световъртеж, парестезия
- Много редки: периферна невропатия

Сърдечни нарушения

- Чести: леко повишаване на кръвното налягане
- Редки: тежко повишаване на кръвното налягане

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

- Редки: интерстициално заболяване на белия дроб (включително интерстициален пневмонит), което може да бъде фатално.

Стомашно-чревни нарушения

- Чести: диария, гадене, повръщане, увреждане на устната лигавица (напр. афтозен стоматит, язви в устата), коремна болка
- Нередки: нарушения във вкуса



Много редки: панкреатит

Хепато-билиарни нарушения

Чести: повишаване на чернодробните показатели (трансаминази [особено АЛТ], по-рядко гама-GT, алкална фосфатаза, билирубин)

Редки: хепатит, жълтеница/холестаза и много рядко тежки чернодробни увреждане като чернодробна недостатъчност и остра чернодробна некроза, които могат да бъдат фатални

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: увеличен косопад, екзема, суха кожа, обрив (включително макулопапуларен обрив), сърбеж

Нечести: уртикария

Много редки: синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: теносиновит

Нечести: скъсване на сухожилие

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения

Може да се възникне лека хиперлипидемия. Нивата на пикочна киселина обикновено намаляват.

Лабораторните находки, за които не е установено клинично значение включват слаби повишения на LDH и СК. Леката хипофосфатемия е нечеста.

Маргинално (обратимо) намаление на концентрацията на спермата, общият брой на сперматозоидите и тяхната подвижност не могат да бъдат изключени.

Активният метаболит на лефлуномид, A771726, има дълъг полу-живот, обикновено от 1 до 4 седмици. Ако възникнат тежки нежелани реакции от лефлуномид или ако поради друга причина A771726 трябва да бъде бързо изчистен от тялото, трябва да се приложи почистващата процедура, описана в точка 4.4. Процедурата може да се повтори при клинична необходимост. При съмнения за тежки имунологични/алергични реакции като синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза, е необходимо цялостно почистване.

4.9 Предозиране

Симптоми

Има съобщения за случаи на хронично предозиране при пациенти вземащи Agava в дневни дози до пет пъти по-големи от препоръчителната дневна доза, и случаи на остро предозиране при възрастни и деца. Нямаше съобщения за нежелани явления при по-голямата част от случаите на предозиране. Нежеланите явления, 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 холестирамин или активен въглен, за ускоряване на елиминирането. Холестирамин, даден 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.

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

Изследвания и при хемодиализа, и ХАПД (хронична амбулаторна перитонеална диализа) показват, че A771726, основният метаболит на лефлуномид не е диализуем.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективен имуносупресивен агент, АТС код: L04AA13

Човешка фармакология

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 трансплантации, главно ако се приложи във фазата на сенсibiliзиране. Той има имуномодулиращи/имуносупресивни свойства, действа като антипролиферативен агент с противовъзпалителни свойства. Най-добър протективен ефект при животински модели на автоимунни заболявания той оказва при въвеждане във 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, активен метаболит на лефлуномид, потиска у човека ензима дихидрооротат дехидрогеназа и по този начин оказва антипролиферативно действие.

Ревматоиден артрит

Ефикасността на Агава при лечението на ревматоидния артрит е било показана при 4 контролни изследвания (1 фаза II и 3 във фаза III). При изследването фаза II (изследване YU203), са били включени рандомизирано 402 души с активен ревматоиден артрит, от които на плацебо 102 души, на лефлуномид 5 mg, 95 души, на 10 mg – 101 болни, на 25 mg/дневно – 104 болни. Лечението е продължило 6 месеца.

Всички пациенти в изследването фаза III са приели като начална доза 100 mg за три дни.

При изследването MN301 са рандомизирани 358 души с активен ревматоиден артрит с приемане на лефлуномид 20 mg дневно (n=133), сулфасалазин 2 g дневно (n=133) или плацебо (n=92). Лечението е продължило 6 месеца.



При изследването MN303 е било приложено сляпо 6 месечно продължение на изследване MN301 без плацебо, като по този начин при него се сравнява ефектът от 12 месечно приемане на лефлуномид и сулфасалазин.

При изследването MN302 са били рандомизирани 999 пациента с активен ревматоиден артрит на лечение с лефлуномид 20 mg/дневно (n=501) или метотрексат 7.5 mg/седмично до 15 mg/седмично (n=498). Добавянето на фолиева киселина се е наложило само при 10% от пациентите. Лечението е продължило 12 месеца.

При изследване US301 са рандомизирани 482 пациента с активен ревматоиден артрит на лечение с 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 междувременно 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 изследване YU203, 20 mg в 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 изследвания. Отговорите на лечението по класификацията на ACR(Американския колеж по ревматология) в изследване YU203 са били 27.7% при плацебо, 31.9% за 5 mg, 50.5% при 10 mg и 54.5% при 25 mg/дневна доза. При изследванията фаза III, тези отговори за лефлуномид 20 mg/дневно сравнени с плацебо са били 54.6%, съответно 28.6% (изследване MN302) и 49.4%, сравнени с 26.3% (изследване US301). След 12 месеца на активно лечение, отговорите към лефлуномид са били 52.3% (изследване MN301/303), 50.5% (изследване MN302) и 49.4% (изследване US301), сравнени с тези при пациентите на сулфасалазин – 53.8% (изследване MN301/303), и тези на метотрексат 64.8% (изследване MN302) и 43.9% (изследване US301). При изследване MN302 лефлуномид е бил значително по-слабо ефективен от метотрексат. Обаче при изследване US301 не са били установени значими различия между лефлуномид и метотрексат в първичните параметри за ефективност. Не са намерени значими различия и между ефекта на лефлуномид и сулфасалазин (изследване MN301). Ефектът от лечението с лефлуномид се е проявил след един месец, стабилизирай се е след 3 до 6 месеца и е продължил по време на цялия курс на лечение.

Рандомизирано, двойно-сляпо, non-inferiority проучване с паралелни групи, сравни съответната ефективност на две различни дневни поддържащи дози лефлуномид от 10 mg и 20 mg. От резултатите може да се заключи, че резултатите от ефективността на поддържаща доза от 20 mg бяха по-благоприятни, но от друга страна резултатите от безопасността бяха в полза на поддържащата доза от 10 mg.

Педиатрия

Лефлуномид беше изследван в отделно мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно-контролирано проучване при 94 пациенти (47 в рамо) с полиартикуларен тип ювенилен ревматоиден артрит. Пациентите бяха на възраст 3-17 години с активен полиартикуларен тип ЮРА, независимо от вида на началото и подложени на метотрексат или лефлуномид. В това проучване, натоварващата доза и поддържащата доза на лефлуномид бяха основани на три категории, в зависимост от теглото: < 20 kg, 20-40 kg и > 40 kg. След 16 седмици на лечение, разликата в нивата на отговор беше статистически значима в полза на метотрексат при ЮРА Definition of Improvement (DOI) $\geq 30\%$ (p=0,02). При реакиралите, този отговор беше поддържан в продължение на 48 седмици. (Вж. точка 4.2).

Характерът на нежеланите явления на лефлуномид и метотрексат изглеждаше сходен, но дозата, използвана при по-леките пациенти, доведе до относително ниска експозиция (вж. точка 5.2). Тези данни не позволяват ефективна и безопасна препоръка на дозата.

Псориазичен артрит

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



Лефлуномид 20 mg/ден беше значително по-добър от плацебо за намаляване на артритните симптоми при пациенти с псориатичен артрит: PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria – критерии за отговор към лечението на псориатичен артрит) реагиралите бяха 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 беше умерен.

5.2 Фармакокинетични свойства

Лефлуномид бързо се метаболизира до активния си метаболит, A771726, по време на първото си преминаване през чревната стена и черния дроб (т.нар. “first pass metabolism”), чрез отваряне на пръстена. При изследване с белязан по въглерода ^{14}C -лефлуномид при трима здрави доброволци, не е намерен непроменен лефлуномид в плазмата, урината или фекалиите. При други изследвания са били намерени много рядко количества от непроменен лефлуномид от порядъка на няколко ng/ml. Единственият радиоактивен метаболит в плазмата е A771726. Този метаболит е отговорен и за ефектите на A771726 *in vivo*.

Абсорбция

Данни от екскрецията на ^{14}C -метаболити показват, че най-малко 82 до 95% от дозата се абсорбира. Времето за достигане на максималната плазмена концентрация на A771726 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 дългото време на полуелеминиране на A771726 (около 2 седмици), при клиничните изследвания се прилага натоварваща доза от 100 mg за 3 дни за по-бързо достигане на равновесни стойности в плазмата. Без такава доза, за достигането на равновесни концентрации биха били необходими почти 2 месеца. При изследвания с многократно дозиране у пациенти с ревматоиден артрит, фармакокинетичните параметри на A771726 са били линейни в диапазона на дози от 5 до 25 mg. При тези изследвания, клиничният ефект е бил пряко свързан с плазмената концентрация на A771726 и на дневната доза на лефлуномид. При доза от 20 mg/дневно, средната плазмена концентрация на A771726 в равновесно състояние е приблизително 35 $\mu\text{g/ml}$. При равновесно състояние плазмените нива са по-високи от единичната доза с около 33-35 пъти.

Разпределение

В човешката плазма A771726 е свързан във висока степен с плазмения албумин. Несвързаната част е около 0,62%. Свързването на A771726 с плазмения албумин е линейно в рамките на терапевтичните плазмени концентрации. То е леко намалено и вариабилно при пациенти с ревматоиден артрит или хронична бъбречна недостатъчност. Високият процент на протеиново свързване на A771726 може да доведе до изместване на други лекарства от мястото им на свързване. Изследвания *in vitro* за взаимодействия на свързване на плазмените протеини с варфарин в клинично значими концентрации не са показали взаимодействия. Подобни изследвания с ибупрофен и диклофенак също не показват изместване на A771726 от мястото му на свързване, докато такива с толбутамид показват увеличение на несвързания A771726 от 2 до 3 пъти. A771726 измества ибупрофен, диклофенак и толбутамид, но несвързаната фракция на тези продукти се увеличава само с 10 до 50%. Няма данни за клинично значение на тези ефекти. Поради значителното си свързване с плазмените белтъци A771726 има нисък обем на разпределение (около 11 литра). Не е установено преференциално поемане от еритроцитите.

Метаболизъм

Лефлуномид се метаболизира до един основен (A771726) и много други второстепенни метаболити, включително TFMA (4-трифлуорометиланилин). Метаболизмът на лефлуномид до A771726 и последващият негов метаболитизъм не се контролира от единствен ензим, а извършва както микрозомалната, така и в цитозолната клетъчни фракции. Изследванията



взаимодействие със симетидин (неспецифичен инхибитор на цитохром P450) и рифампицин (неспецифичен цитохром P450 индуктор) показват, че *in vivo* CYP ензимите участвуват в метаболизма на лефлуномид само в малка степен.

Елиминиране

Елиминирането на A771726 е бавно и се характеризира с клирънс от порядъка на 3 l мл/час. Времето на полуелиминиране е от порядъка на 2 седмици. При приемане на радиоактивен лефлуномид е намерено, че радиоактивността е еднакво разпределена във фекалиите, вероятно чрез екскреция с жлъчката, и урината. A771726 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 A771726. Във фекалиите се открива главно A771726.

Установено е, че при хора приемането на орална суспензия на активен въглен или холестирамин води до бързо и значително ускоряване на екскрецията на A771726 и намаляване на плазмените нива. Това се дължи на стомашно-чревен механизъм на отделяне и/или поради прекъсване на ентеро-хепаталния цикъл.

Фармакокинетика при бъбречна недостатъчност

Лефлуномид е бил приложен в единична орална доза от 100 mg на 3 пациента на хемодиализа и 3 пациента на продължителна перитонеална диализа (ХАПД). Фармакокинетиката на A771726 при ХАПД пациентите изглеждаха сходни с тези на здрави доброволци. По-бързо елиминиране на A771726 беше наблюдавано при пациентите на хемодиализа, което не се дължеше на екстракция на лекарството в диализата.

Фармакокинетика при чернодробна недостатъчност

Няма данни относно лечение на пациенти с чернодробни увреждания. Активният метаболит A771726 е силно свързан с белтъците и се изчиства чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна секреция. Тези процеси могат да бъдат повлияни от чернодробната дисфункция.

Фармакокинетика при педиатрия

Фармакокинетиката на A771726 б след орално приложени на лефлуномид е изследвана при 73 педиатрични пациенти с полиартикуларен тип ювенилен ревматоиден артрит (ЮРА) на възраст от 3 до 17 години. Резултатите от фармакокинетичния анализ на популацията от тези проучвания показват, че педиатрични пациенти с телесно тегло ≤ 40 kg имат налалена системна експозиция (измерена чрез C_{ss}) на A771726, подобно на възрастните пациенти с ревматоиден артрит (вж. точка 4.2).

Фармакокинетика при лица в напреднала възраст

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лефлуномид, приложен орално и интраперитонеално беше изследван в изследвания за остра токсичност при мишки и плъхове. Изследвания на многократно орално приемане на лефлуномид от мишки за период от 3 месеца, плъхове и кучета до 6 месеца и маймуни до 1 месец показаха, че главните таргетни органи за токсично увреждане бяха костния мозък, кръвта, гастроинтестиналният тракт, кожата, далака, тимуса и лимфните възли. Главните ефекти бяха анемия, левкопения, намален брой на тромбоцитите и панмиелопатия и отразяваха основния механизъм на действие на продукта (подтискане на синтеза на ДНК). У плъховете



кучета бяха намерени телца на Heinz и/или Howell-Jolly. Другите ефекти, установени върху на сърцето, черния дроб, корнеята и респираторния тракт биха могли да се обяснят с инфекции вследствие на имunosупресията. Токсичност при животните беше установена в дози, равни на терапевтичните човешки дози.

Лефлуномид не беше мутагенен. Обаче, второстепенният метаболит TFMA (4-трифлуорометиланалин) предизвика кластогеничност и точкови мутации *in vitro*, докато нямаше достатъчно данни дали той може да предизвика този ефект *in vivo*.

При изследване за канцерогенност на плъхове, лефлуномид не показва канцерогенен потенциал. При изследване за канцерогенност у мишки беше наблюдавана по-висока честота на злокачествена лимфома у мъжките животни в групата с най-висока доза, най-вероятно дължащ се на имunosупресивния ефект на лефлуномид. У женски мишки беше отчетено дозозависимо увеличение на случаи с бронхо-алвеоларни аденоми и карцином на белия дроб. Значението на тези ефекти у мишки за клиничната употреба на лефлуномид е неустановено.

Лефлуномид нямаше антигенни свойства у животински модели.

Лефлуномид беше ембриотоксичен и тератогенен у плъхове и зайци в рамките на терапевтичните дози при човек и причини нежелани реакции върху мъжките репродуктивни органи в изследванията за токсичност с многократно дозиране. Фертилитетът не беше намален.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина: Царевично нишесте, повидон (E1201), кросповидон (E1202), анхидриден колоиден силикат, магнезиев стеарат (E470b), лактоза монохидрат.

покритие: Талк (E553b), хипромелоза (E464), титаниев диоксид (E171), макрогол 8000.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

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 Данни за опаковката

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

Бутилка: HDPE бутилка с широко гърло, 100 ml с капаче на винт с вграден контейнер за изсушаване. Опаковки: 30 и 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Указания за употреба и изхвърляне



Няма специални изисквания.

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

Дата на последно подновяване: 13 Октомври 2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

