

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

- Arava 20 mg филм-обложени таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 20 mg лефлуномид

Екципиенси со познат ефект: една таблета содржи 72 mg лактоза монохидрат.

За целата листа на ексципиенси, видете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Филм-обложена таблета со жолта до окер боја, триаголна форма, со втиснато ZBO на едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лефлуномид е индициран за третман на возрасни пациенти со:

- активен ревматоиден артритис како “disease-modifying antirheumatic drugs” (DMARDs);
- активен псоријатичен артритис.

Неодамнешен или истовремен третман со хепатотоксични или хематотоксични таканаречени “disease-modifying antirheumatic drugs” (DMARDs) како што е на пример, метотрексат, може да резултира со зголемен ризик од сериозни несакани дејства. Поради тоа, започнувањето на терапијата со лефлуномид кај овие пациенти треба да биде внимателно во поглед на односот корист/ризик.

Исто така, префрлањето од терапија со лефлуномид на терапија со други DMARD, без следење на постапката за елиминација на лефлуномид (видете дел 4.4), го зголемува ризикот од сериозни несакани дејства дури и по изминување на долг временски интервал по префрлањето.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Третманот со лефлуномид треба да се започне и спроведува под медицински надзор на стручни лица со искуство во областа на терапија на ревматоиден артритис и псоријатичен артритис.

Одредувањето на нивото на аланин аминокиселина трансфераза (ALT) или серумската глутамопируват трансфераза (SGPT) и бројот на крвните елементи, вклучувајќи диференцијација на белите крвни клетки и бројот на тромбоцити, мора да се врши истовремено и со иста фреквенција:

- пред започнувањето на терапијата со лефлуномид,
- на секои две недели во текот на првите шест месеци од терапијата и
- на секои 8 недели понатаму (видете дел 4.4).



Дозирање

- Ревматоиден артритис: терапијата обично се започнува со ударна почетна доза која изнесува 100 mg еднаш на ден, во текот на 3 дена.

Примената на ударна доза може да го намали ризикот од појава на несакани ефекти (видете дел 5.1).

Препорачана доза на одржување за лефлуномид е 10 до 20 mg, еднаш на ден, во зависност од тежината на болеста.

- Псоријатичен артритис: терапијата се започнува со ударна почетна доза од 100 mg, еднаш на ден, во текот на 3 дена. Препорачаната доза на одржување на лефлуномид изнесува 20 mg еднаш на ден (видете дел 5.1).

Подобрување на симптомите најчесто се забележува после 4 до 6 недели, а понатаму може да се очекува состојбата дополнително да се подобрува се до 4 до 6 месеци од почетокот на терапијата.

Кај пациенти со лесна бубрежна инсуфициенција нема потреба од прилагодување на дозата на лефлуномид.

Кај пациенти постари од 65 години не е потребно прилагодување на дозата на лефлуномид.

Педијатриски пациенти

Агава не се препорачува за употреба кај пациенти под 18-годишна возраст бидејќи не е докажана ефикасноста и безбедноста за третман на јувенилен ревматоиден артритис (видете дел 5.1 и 5.2).

Начин на употреба

Агава таблетите треба да се проголтаат цели, без да се цвакаат со доволна количина на течност. Тие може да се земаат независно од консумацијата на храна.

4.3 Контраиндикации

- преосетливост (особено кај пациенти кои претходно имале Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза, мултиформен еритем) кон активната супстанција, кон главниот активен метаболит терифлуномид или кон некој од екипиенсите наведени во дел 6.1;
- оштетена функција на црниот дроб;
- тежок дефицит на имуниот систем (на пр., СИДА);
- значајно оштетување на функцијата на коскената срж или изразита анемија, леукопенија, неутропенија или тромбоцитопенија, предизвикани од други фактори што не се поврзани со ревматоидниот или псоријатичниот артритис;
- тешки инфекции (видете дел 4.4);
- умерени до тешки ренални оштетувања, поради тоа што нема доволно клинички податоци за безбедноста од употреба на лефлуномид кај оваа група на пациенти;
- тешка хипопротеинемија, на пр., кај пациенти со нефротски синдром;
- жените кои се бремени, како и жените со репродуктивен потенцијал, а кои не користат соодветна контрацепција, не смеат да примаат лефлуномид се додека плазматските концентрации на активниот метаболит се повисоки од 0.02 mg/L (видете дел 4.6). Пред започнувањето на терапијата со лефлуномид треба да се исклучи бременост;
- во периодот на доење, жените не смеат да користат лефлуномид (видете дел 4.6).



4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Не се препорачува истовремена администрација на хепатотоксични или хематотоксични лекови (на пр., метотрексат).

Активниот метаболит на лефлуномид A771726 има долг полуживот на елиминација, најчесто 1 до 4 недели. Сериозни несакани дејства (на пр., хепатотоксичност, хематотоксичност или алергиски реакции, видете подолу) можат да се јават дури и по завршувањето на третманот со лефлуномид. Поради тоа, кога ќе се јават вакви несакани дејства, или ако заради некоја друга причина A771726 мора брзо да се отстрани од телото, потребно е да се направи елиминациона процедура. Елиминационата процедура може да се повтори доколку тоа е клинички потребно. За повеќе информации во врска со елиминационата процедура и други препорачани мерки во случај на непланирана бременост видете во дел 4.6.

Хепатални реакции

Во текот на третманот со лефлуномид ретко се опишани тешки хепатални оштетувања вклучително и случаи со фатален исход. Најголем број од овие случаи се регистрирани во текот на првите 6 месеци од терапијата, при што во поголем број случаи пациентите истовремено примале и други хепатотоксични лекови. Поради тоа, терапијата со лефлуномид налага внимателен медицински надзор.

Пред започнувањето на терапијата со лефлуномид, а потоа со иста фреквенција со контролата на белата крвна лоза (на секои две недели во текот на првите шест месеци од терапијата и на секои 8 недели понатаму), потребно е да се контролира нивото на ALT (SGPT).

Доколку нивото на ALT (SGPT) се зголеми за 2 или 3 пати над горната граница, дозата на лефлуномид треба да се намали од 20 на 10 mg и еднаш неделно да се врши внимателен мониторинг на пациентот. Доколку, и покрај тоа, вредностите на ALT (SGPT) останат повисоки од 2 пати над горната граница или ако пациентот има вредностите на ALT за 3 пати повисоки од горната граница, треба да се прекине употребата на лефлуномид и да се примени елиминациона процедура.

Препорачливо е контролата на хепаталните ензими да се врши и по прекинувањето на терапијата со лефлуномид, се додека не се нормализираат вредностите на хепаталните ензими.

Поради потенцијалната адитивна хепатотоксичност, не се препорачува консумација на алкохол во текот на третманот со лефлуномид.

Со оглед на тоа што активниот метаболит на лефлуномид A771726 во голем процент се врзува за плазматските протеини и се елиминира главно преку хепатален метаболизам и билијарна секреција, кај пациентите со хипопротеинемија се очекува да бидат зголемени плазматските нивоа на A771726.

Агава е контраиндицирана кај пациенти со тешка хипопротеинемија или оштетена функција на црниот дроб (видете дел 4.3.).

Хематолошки реакции

Пред започнувањето на терапијата со лефлуномид, како и на секои 2 недели во текот на првите 6 месеци од третманот, односно на секои 8 недели подоцна, заедно со одредувањето на нивото на ALT треба комплетно да се одреди и бројот на крвните



елементи, вклучувајќи и диференцијација на белите крвни клетки и бројот на тромбоцити.

Ризикот од хематолошки нарушувања е поголем кај пациенти со претходно постоечка анемија, леукопенија и/или тромбоцитопенија, како и кај пациентите со оштетена функција на коскената срж или со ризик од нејзина супресија.

Во случај да се појават вакви нарушувања, потребно е да се примени елиминациона процедура, како што е опишано погоре, за да се намали нивото на A771726.

Во случај на појава на тешки хематолошки реакции, вклучувајќи и панцитопенија, мора да се прекине со употребата на лефлуномид и кој било друг миелосупресивен лек и да се започне со елиминационата процедура.

Употреба во комбинација со други лекови

Досега не се изведени рандомизирани клинички студии за испитување на употребата на лефлуномид заедно со антималярици кои се користат за третман на ревматски заболувања (на пр., хлорокин и хидроксихлорокин), интрамускулно или перорално злато, D-пенициламин, азатиоприн и други имunosупресивни лекови вклучително инхибитори на TNF α (Tumor necrosis factor α) (со исклучок на метотрексат, видете дел 4.5.). Придружниот ризик од комбинираната терапија, главно при хроничен третман, не е познат. Меѓутоа, бидејќи може да се јави адитивна, па дури и синергистичка токсичност (на пр., хепатотоксичност или хематотоксичност), комбинираната терапија со други DMARD (на пр., метотрексат) треба да се избегнува.

Не се препорачува и ко-администрација на лефлуномид со терифлуномид бидејќи терифлуномид е главен активен метаболит на лефлуномид.

Префрлање на терапија со други лекови

Бидејќи лефлуномид долго се задржува во телото, префрлањето на пациентот на терапија со друг DMARD лек (на пр., метотрексат), без претходно да се спроведе елиминациона процедура, доведува до зголемен ризик (на пр. од кинетички интеракции, токсично дејство врз органите) подолго време по префрлањето на пациентот на другата терапија.

Слично на претходното, непосреден претходен третман со хепатотоксични или хематотоксични лекови (на пр., метотрексат) може да резултира со зголемување на несаканите дејства. Поради тоа, пред започнувањето на третманот со лефлуномид треба внимателно да се процени односот корист/ризик, а пациентот во почетната фаза на третманот и по префрлањето треба внимателно да се мониторира.

Кожни реакции

Во случај на појава на улцеративни инфламации на оралната мукоза (улцеративен стоматитис), терапијата со лефлуномид треба да се прекине.

Во текот на терапијата со лефлуномид, многу ретко е регистрирана и појава на Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза или реакции на лекот кои се асоцирани со појава на еозинофилија и системски симптоми (DRESS). Појавата на кожни и/или мукозни промени укажува на можноста од развој на вакви реакции; во такви случаи потребно е да се прекине терапијата со лефлуномид и веднаш да се примени елиминационата процедура. Притоа, неопходна е комплетна елиминација, а третманот со лефлуномид не смее да се повтори (видете дел 4.3).



По употреба на лефлуномид пријавена е појава на пустуларна псоријаза или егзацербација на симптомите на псоријаза. Во зависност од болеста на пациентот и неговата историја може да се земе во предвид прекин на третманот со лефлуномид.

Инфекции

Познато е дека лековите со имуносупресивни дејства, каков што е и лефлуномид, можат да ја зголемат осетливоста кон инфекции, вклучувајќи и опортунистички инфекции. Овие инфекции, според својата природа, можат да бидат тешки и да налагаат брза и појака антимикробна терапија. Во случај на појава на тешки, неконтролирани инфекции, терапијата со лефлуномид треба да се прекине и да се примени елиминационата процедура како што е опишано подолу.

Пријавени се ретки случаи на појава на прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија кај пациенти кои покрај останатите имуносупресивни лекови, биле на терапија со лефлуномид.

Пред почеток на терапијата сите пациенти треба да се испитаат за присуство на активна и неактивна (латентна) туберкулоза. Ова вклучува медицинска историја на пациентот, проверка за претходен ризичен контакт со болен од туберкулоза и/или соодветни тестови за скрининг како: рентген снимка на бели дробови, туберкулински тест и/или тест за ослободување на интерферон-гама, доколку е можно. Пациентите, особено тешко болните или имунокомпромитирани лица треба да се предупредат на можниот ризик од лажно негативни резултати на туберкулинскиот кожен тест. Пациентите со историја на туберкулоза треба внимателно да се следат заради можниот ризик од реактивација на инфекцијата.

Респираторни реакции

Во текот на третманот со лефлуномид опишана е појава на интерстицијални белодробни заболувања како и ретки случаи на белодробна хипертензија (видете дел 4.8). Кај пациентите со историја на интерстицијална белодробна болест постои повисок ризик од појава на овие ефекти. Интерстицијалните белодробни заболувања се потенцијално фатални заболувања кои можат да се појават акутно во текот на терапијата. Поради тоа, белодробните симптоми, како што се кашлица и диспнеа, можат да бидат причина за прекинување на терапијата и преземање на дополнителни испитувања.

Периферна невропатија

Пријавени се случаи на периферна невропатија кај пациенти кои биле на терапија со Arava. Кај повеќето пациенти симптомите се подобриле со прекин на третманот со лефлуномид. И покрај тоа, регистриран е варијабилан краен исход односно кај некои пациенти беше забележано целосно повлекување на симптомите додека пак кај други симптомите на невропатија перзистираа.

Фактори кои се асоцирани со зголемен ризик од појава на периферна невропатија се: возраст над 60 години, конкомитантна употреба на невротоксични лекови и дијабетес. Во случај на појава на симптоми на периферна невропатија, терапијата со Arava треба да се прекине и да се примени елиминационата процедура (видете дел 4.4).

Колитис

Кај пациентите третирани со лефлуномид била пријавена појава на колитис, вклучително микроскопски колитис. Кај оние пациенти кај кои за време на третманот ќе се јави хронична дијареа со непознато потекло треба да се преземат соодветни дијагностички мерки.



Крвен притисок

Пред почетокот на третманот со лефлуномид, а потоа периодично, мора да се проверува висината на крвниот притисок.

Прокреација (препораки за мажи)

Машките пациенти треба да се предупредат за можноста од фетална токсичност на лефлуномид посредувана преку мажи. Поради тоа, за време на третманот со лефлуномид треба да биде обезбедена адекватна контрацепција.

Досега сеуште нема специфични податоци за ризикот од фетална токсичност посредувана преку мажи, но не се спроведени студии врз животни за да може да се исклучи ризикот од малформации кај новороденчиња чии татковци примале лефлуномид. За да се минимизира можниот ризик, кај мажите коишто сакаат да имаат деца треба да се спроведе една од следните процедури: прекинување на употребата на лефлуномид и земање на 8 g холестирамин, 3 пати на ден во текот на 11 дена или 50 g активен јаглен 4 пати на ден во текот на 11 дена.

Период на чекање: најнапред се одредуваат плазматските концентрации на A771726. По временски интервал од најмалку 14 дена, повторно се одредуваат плазматските концентрации на A771726. Доколку и во двата случаи концентрациите на A771726 се под 0.02 mg/L и по период на дополнително чекање од најмалку 3 месеци, ризикот од фетална токсичност е многу мал.

Елиминациона постапка

Да се администрира холестирамин (8 mg три пати на ден) или алтернативно, активен јаглен (суспензија од прашок, 50 g четири пати на ден). Комплетната процедура обично треба да трае 11 дена, но може да се модифицира во зависност од клиничката слика и лабораториските тестови.

Лактоза

Arava содржи лактоза.

Пациентите со ретки херидитарни заболувања на неподносливост на галактоза, дефицит на Lapp лактаза или синдром на глукозо-галактозна малапсорпција, не треба да го употребуваат лекот.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Студии за интеракции се изведени само кај возрасни.

Претходна или истовремена употреба на хепатотоксични или хемотоксични лекови или, пак, употреба на овие лекови по терапијата со лефлуномид, пред тој да се елиминира од организмот, може да ја зголеми фреквенцијата и тежината на несаканите дејства (видете дел 4.4). Поради тоа, потребен е внимателен мониторинг на хепаталните ензими, во почетната фаза, после префрлањето на пациентот од терапија со лефлуномид на терапија со друг хепатотоксичен или хемотоксичен лек или обратно.

Метотрексат

Во малата (n=30) студија, во која лефлуномид (10 до 20 mg на ден) е применуван во комбинација со метотрексат (10 до 25 mg/недела), кај 5 од вкупно 30 пациенти било регистрирано зголемување на хепаталните ензими за 2 до 3 пати. Во сите случаи е регистрирано нормализирање на вредностите на хепаталните ензими, при што двајца пациенти продолжиле да ги примаат двата лека, а тројца пациенти ја прекинале



понатамошната употреба на лефлуномид. Кај други 5 пациенти, вредностите на хепаталните ензими биле зголемени за повеќе од 3 пати, но и кај овие случаи вредностите на хепаталните ензими комплетно се нормализирале, при што двајца пациенти продолжиле да ги примаат двата лека, а тројца пациенти ја прекинале понатамошната употреба на лефлуномид.

Кај пациентите со ревматоиден артритис не се регистрирани фармакокинетски интеракции помеѓу лефлуномид (10 до 20 mg на ден) и метотрексат (10 до 25 mg/недела).

Вакцини

Нема достапни клинички податоци за ефикасноста и безбедноста на пациентите кои се вакцинираат, а се на терапија со лефлуномид. Меѓутоа, не се препорачува вакцинирање со живи, атенуирани вакцини кај пациенти кои се на терапија со лефлуномид. Притоа, кога треба да се вакцинира пациентот по прекинување на терапијата со Arava треба да се земе во предвид и долгиот полуживот на елиминација на лефлуномид.

Варфарин и други кумарински антикоагулантни лекови

При ко-администрација на лефлуномид и варфарин било забележано продолжено протромбинско време. Податоците од една клиничка студија укажуваат на фармакодинамиски интеракции со варфарин (видете подолу); заради тоа, при конкомитантна употреба со варфарин или други кумарински анти-коагулантни лекови се препорачува пациентот да е под внимателен мониторинг и да се следи INR.

НСАИЛ/Кортикостероиди

Ако пациентот веќе е на терапија со други лекови кои почесто се користат во терапијата на ревматоиден артритис (нестероидни антиинфламаторни лекови-НСАИЛ) и/или кортикостероиди, терапијата може да ја продолжи по почеток на третманот со лефлуномид.

Ефектот на други медицински производи врз лефлуномид

Холестирамин или активен јаглен

Холестираминот и активниот јаглен брзо и сигнификантно ги намалуваат плазматските концентрации на активниот метаболит на лефлуномид A771726 (видете дел 5), а со тоа и ефикасноста на лефлуномид, поради што не се препорачува нивна употреба кај пациенти кои се на терапија со лефлуномид. Механизмот на оваа интеракција се смета дека се остварува преку прекинување на ентерохепаталната рециклизација и/или гастроинтестинална дијализа на A771726.

Инхибитори и индуктори на CYP 450

Резултатите од ин витро студиите за инхибиција кај хумани хепатални микросоми покажуваат дека во метаболизмот на лефлуномид учествуваат R450 (CYP) 1A2, 2C19 и 3A4. In vivo интеракционите студии со циметидин (неспецифичен слаб инхибитор на цитохром P450) не покажале клинички сигнификантно вилјание врз експозицијата на A771726. При истовремена еднократна администрација на лефлуномид кај пациенти кои примале повеќекратни дози на рифампицин (неспецифичен индуктор на цитохром P450), максималните концентрации на A771726 биле зголемени за приближно 40%, додека вредностите на AUC не биле сигнификантно променети. Механизмот на овој ефект не е познат.



Ефектот лефлуномид врз другите медицински производи

Перорални контрацептиви

Во студијата во која лефлуномид е администриран заедно со трифазните орални контрацептиви кои содржат 30 mcg етинилосетрадиол кај здрави испитаници од женски пол, не било забележано намалување на контрацептивното дејство а фармакокинетиката на A771726 била во очекуваниот опсег. Фармакокинетска интеракција била забележана помеѓу оралните контрацептиви и A771726 (видете подолу).

Биле изведени следните студии за фармакокинетски и фармакодинамиски интеракции со A771726 (главниот активен метаболит на лефлуномид).

Бидејќи при употреба на лефлуномид во препорачаните дози не може да се исклучи ризикот од појава на слични интеракции, кај сите пациенти кои се третираат со лекот треба да се земат во предвид следните резултати и препораки :

Ефект врз репаглинид (супстрат на CYP2C8)

По употреба на повеќекратни дози од A771726 бил забележан пораст на средната C_{max} и AUC на репаглинид (за 1.7- и 2.4-пати, соодветно) што укажува дека *in vivo* A771726 го инхибира CYP2C8. Пациентите кои истовремено употребуваат лекови кои се метаболизираат преку CYP2C8 (како репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон или росиглитазон) се препорачува да се следат заради можниот ризик од поголема изложеност на лекот.

Ефект врз кофеин(супстрат на CYP1A2)

Употребата на повеќекратни дози од A771726 резултирала со намалување на средната C_{max} и AUC на кофеин (за 18% и 55%, соодветно) Што укажува дека *in vivo* A771726 е слаб индуцер на CYP1A2. Заради тоа, лековите кои се метаболизираат преку CYP1A2 (како дулоксетин, алосетрон, теофин и тизанидин) треба внимателно да се употребуваат за време на третманот со лефлуномид заради можниот ризик од намалена ефикасност на овие медицински производи.

Ефект врз супстратите на транспортерот за органски анјони 3 (OAT3)

По употреба на повеќекратни дози од A771726 бил забележан пораст на средната C_{max} и AUC на цефаклор (за 1.43- и 1.54-пати, соодветно) што укажува дека *in vivo* A771726 го инхибира OAT3. Заради тоа, при ко-администрација со лекови кои се супстрати на OAT3 (како цефаклор, бензилпеницилин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фурсемид, циметидин, метотрексат, зидовудин) се препорачува да се превземат зголемени мерки на претпазливост.

Ефект врз BCRP-“breast cancer resistance protein” и/или супстрати на органските анјон транспортирачки полипептиди B1 и B3 (OATR1B1/B3)

По употреба на повеќекратни дози од A771726 бил забележан пораст на средната C_{max} и AUC на росувастатин (за 2.65- и 2.51-пати, соодветно).

Зголемената експозиција на росувастатин не резултирала со видлив ефект врз активноста на HMG-CoA редуктазата. При истовремена употреба не треба да се надмине дневната еднакратна доза од 10 mg росувастатин. Мерки на претпазливост треба да се превземат и при конкомитантна употреба со останатите супстрати на BCRP (на пр. метотрексат, топотекан, сулфасалазин, даунорубицин, доксорубицин) и лековите кои припаѓаат на OATP групата особено инхибиторите на HMG-CoA редуктаза (на пр. симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглинид,



репаглинид, рифампицин). Пациентите треба внимателно да се следат за знаци и симптоми на предозираност и доколку е потребно соодветно да се намали дозата.

Ефект врз пероралните контрацептиви (0.03 mg етинилестрадиол и 0.15 mg левоноргестрел)

Употребата на повеќекратни дози од A771726 довела до пораст на средната C_{max} и AUC₀₋₂₄ на етинилестрадиол (за 1.58- и 1.54-пати, соодветно) и C_{max} и AUC₀₋₂₄ на левоноргестрел (за 1.33- и 1.41-пати, соодветно). Оваа интеракција не се очекува да негативно да влијае врз ефикасноста на пероралните контрацептиви; и покрај тоа треба да се размисли за типот на перорална контрацептивна терапија што ќе се употреби.

Ефект врз варфарин (супстрат на CYP2C9)

Употребата на повеќекратни дози од A771726 немала ефект врз фармакокинетиката на С-варфарин што укажува дека A771726 не е ни инхибитор ниту индуцер на CYP2C9.

При ко-администрација на лефлуномид и варфарин било забележано намалување на INR за 25% споредено со варфарин применет како монотерапија; заради тоа, при конкомитантна употреба со варфарин се препорачува внимателен мониторинг на пациентот и следење на INR.

4.6 Употреба за време на бременост и доење

Бременост

Активниот метаболит на лефлуномид, A771726, може да предизвика тешки оштетувања на хуманите фетуси ако лекот се администрира за време на бременост. Arava е контраиндициран за време на бременост (видете дел 4.3).

Поради тоа, за жените кои се во репродуктивен период треба да превземат ефикасни мерки за контрацепција за време на/и 2 години по прекин на третманот со лефлуномид (видете подолу за период на чекање) или 11 дена по прекин на третманот со лефлуномид (видете подолу за постапка на елиминација).

Пациентката треба да се предупреди дека ако има закаснување на менструацијата или било каков друг знак суспектен за бременост, треба веднаш да направи тест за бременост и доколку резултатот е позитивен да се советува со својот доктор во врска со можниот ризик за плодот. Ризикот за фетално оштетување може да се намали со брзо опаѓање на концентрацијата на активен метаболит во крвта, со примена на елиминационата постапка опишана подолу при првиот знак на бременост (закасната менструација).

Резултатите од мала проспективна студија изведена кај жени (n=64) кои останале бремени за време на третманот со лефлуномид, го примале лекот до 3 недели по зачнувањето по што им била применета елиминациона постапка не укажуваат на значајна разлика (p=0.13) во целокупната стапка на појава на големи структурни нарушувања кај плодот (5.4%) во однос на групите за споредба (4.2% во групата со иста болест; n=108 и 4.2% регистрирани кај здрави трудници; n=78).

За жени кои сакаат да забременат а се на терапија со лефлуномид, се препорачува една од следните процедури, со цел фетусот да не се изложи на токсични концентрации на A77 1726 (над 0.02 mg/L):

- **Период на чекање:** плазматското ниво на A77 1726 може да се очекува да биде над 0.02 mg/L подолг временски период. Паѓањето на концентрациите под 0.02 mg/L може да се очекува приближно после 2 години од прекинувањето на терапијата со лефлуномид. После 2 години на период на чекање, плазматските концентрации на A77 1726 се мерат првпат. После најмалку 14 дена од првото мерење, плазматските



концентрации на A77 1726 се одредуваат вторпат. Во случај и во двете мерења концентрацијата на A77 1726 да е под 0.02 mg/L, може да се очекува дека не постои ризик од тератогени дејства.

За дополнителни информации, Ве молиме да го контактирате Носителот на одобрението за промет или неговиот локален претставник (видете дел 7).

▪ **Елиминациона процедура:** после прекинувањето на терапијата со лефлуномид: -холестирамин (8 mg три пати на ден) во времетраење од 11 дена или алтернативно, -активен јаглен (суспензија од прашок), 50 g четири пати на во текот на 11 дена. После тоа, потребна е да се изврши верификација во два наврати (во интервал од најмалку 14 дена) и да измине период на чекање од еден и пол месец помеѓу појава на плазматско ниво на A77 1726 од 0.02 mg/L и оплодување. Жените кои се во репродуктивен период треба да се информирани дека по прекин на третманот потребно е да измине период од 2 години за да може да забременат. Ако на пациентката не и одговара да чека 2 години, се препорачува да ја примени елиминационата постапка. Холестираминот и активниот јаглен влијаат врз апсорпцијата на естрогени и прогестерон и заради тоа за време на елиминационата постапка со холестирамин и активен јаглен наместо овој контрацептивен метод, се препорачува примена на алтернативен начин на контрацепција.

Лактација

Студиите кај експериментални животни покажуваат дека лефлуномид и неговите метаболити се излачуваат во мајчиното млеко. Поради тоа, во текот на доењето не смее да се прима лефлуномид.

Фертилитет

Податоците од студиите спроведени кај животни покажуваат дека лефлуномид не влијае врз плодноста кај мажи и жени но за време на студиите за токсичност при употреба на повеќекратни дози биле регистрирани несакани ефекти врз машките полови органи (видете дел 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Некои несакани дејства на лефлуномид, како што е вртоглавицата, можат да влијаат на психофизичките перформанси на пациентот и способноста за возење и управување на машини, за што пациентите треба да бидат предупредени.

4.8 Несакани дејства

Збирен приказ на безбедносниот профил на лекот

Најчесто пријавени несакани дејства на терапијата со лефлуномид се: слабо покачување на крвниот притисок, леукопенија, парестезија, главоболка, вртоглавица, дијареа, гадење, повраќање, оштетување на слузокожата во устата (на пр. афтозен стоматитис, улцерации), абдоминална болка, опаѓање на косата, екзем, раш (вклучувајќи макулопапулозен раш), пруритус, сува кожа, тендосиновитис, покачен СРК, анорексија, губиток на телесна тежина (обично незначителен), астенија, слаби алергиски реакции и покачени хепатални ензими (трансаминази, посебно ALT, а поретко гама-GT, алкална фосфатаза, билирубин).

Класификацијата на фреквенцијата на јавување на несаканите дејства е направена според следната градација :



Многу чести ($\geq 1/10$) ; чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; невообичаени ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$) ; ретки ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$) ; многу ретки ($\leq 1/10000$) ; не се познати (фреквенцијата на јавување не може да се пресмета од постоечките податоци).

Во секоја група, несаканите дејства се подредени според опаѓање на нивниот интензитет.

Инфекции и инфестации

Ретки: тешки инфекции, вклучувајќи сепса која може да биде фатална.

Слично на другите лекови со имуносупресивен потенцијал, лефлуномид може да ја зголеми осетливоста кон инфекции, вклучувајќи и опортунистички инфекции (видете дел 4.4). Поради тоа, вкупната инциденца на појава на инфекции во текот на третманот со лефлуномид може да биде зголемена (главно ринитис, бронхитис и пневмонија).

Бенигни неоплазми, малигни и неопределени (вклучувајќи цисти и полипи) неоплазми

Ризикот од малигнитет, главно лимфопролиферативни нарушувања, се зголемува со употребата на некои имуносупресивни лекови.

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Чести: леукопенија (леукоцити > 2 G/L).

Невообичаени: анемија, слаба тромбоцитопенија (тромбоцити < 100 G/L).

Ретки: панцитопенија (најверојатно заради антипролиферативното дејство), леукопенија (леукоцити < 2 G/L), еозинофилија.

Многу ретко: агранулоцитоза.

Честата, истовремена или последователна употреба на потенцијално миелотоксични лекови може да резултира со зголемен ризик од хематолошки несакани дејства.

Нарушувања во имунолошкиот систем:

Чести: благи алергиски реакции.

Многу ретки: тешки анафилактички/анафилктоидни реакции, васкулитис, вклучувајќи кожен некротизирачки васкулитис.

Нарушувања на метаболизмот и нутритивни нарушувања:

Чести: покачен СРК.

Невообичаени: хипокалиемија, хиперлипидемија, хипофосфатемија.

Ретки: покачен LDH

Непознати: хипоурикемија

Психијатриски нарушувања:

Невообичаени: анксиозност.

Нарушувања во нервниот систем:

Чести: парестезии, главоболка, вртоглавица, периферна невропатија.

Срцеви нарушувања:

Чести: благо зголемување на крвниот притисок.

Ретки: тешка хипертензија.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања:



Ретки: интерстицијски белодробни заболувања (вклучувајќи интерстицијски пневмонитис) кои може да бидат фатални.

Непознати: белодробна хипертензија.

Гастроинтестинални нарушувања:

Чести: колитис вклучително микроскопски колитис како лимфоцитичен колитис, колагенозен колитис, дијареа, гадење, орални мукозални нарушувања (на пр., афтозен стоматитис, улцерации во оралната шуплина), стомачна болка.

Невообичаени: нарушен вкус.

Многу ретки: панкреатитис.

Хепатобилијарни нарушувања:

Чести: зголемено ниво на хепаталните параметри (трансаминази, особено ALT, а во помала мера гама-GT, алкална фосфатаза, билирубин).

Ретки: хепатитис, жолтица/холестаза

Многу ретки : тешки хепатални оштетувања како што е хепатална инсуфициенција и акутна хепатална некроза која може да биде фатална.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво:

Чести: зголемено паѓање на коса, екцем, раш (вклучувајќи макулопапуларен раш), пруритус, сува кожа.

Невообичаени: уртикарија.

Многу ретки: токсична епидермална некролиза, Steven-Johnson-ов синдром, мултиформен еритем.

Непознати : кутан еритоматоиден лупус, пустуларна псоријаза или влошување на симптомите на псоријаза, реакција на лекот асоцирана со еозинофилија и системски симптоми (DRESS).

Мускулоскелетни нарушувања и нарушувања во сврзното ткиво

Чести: теносинувитис.

Невообичаени: руптура на тетиви.

Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем

Непознати : бубрежна слабост.

Нарушувања на репродуктивниот систем и градите

Непознати : гранично (реверзибилно) намалување на концентрацијата на спермата, вкупниот број на сперматозоиди и брзо, прогресивно намалување на мотилитетот на сперматозоидите.

Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација

Чести: анорексија, губиток на телесната тежина (обично незначителна), астенија.

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во Националниот центар за фармаковигиланца.



4.9 Предозирање

Симптоми: достапни се податоци за хронично предозирање со лефлуномид кај пациенти кои примале 5 пати повисоки дневни дози од лекот од препорачаните како и за акутна интоксикација кај возрасни и деца. Кај повеќето пријавени случаи на предозирање немало пријавени несакани дејства. Несакани дејства кои постојано се јавуваат и соодветствуваат на безбедносниот профил на лекот се: абдоминална болка, гадење, дијареа, покачени хепатални ензими, анемија, леукопенија, пруритус и исип.

Терапија: во случај на предозирање или интоксикација со лефлуномид се препорачува примена на холестирамин или активен јаглен, со цел да се забрза елиминацијата. Холестирамин, даден орално во доза од 8 mg три пати на ден, кај тројца здрави доброволци го намалил плазматското ниво на A77 1726 за приближно 40% после 24 часа, односно за 49-65% после 48 часа.

Администрацијата на активен јаглен (суспензија од прашок), орално или преку назогастрична сонда (50 g на секои 6 часа, во текот на 24 часа) го намалила плазматското ниво на A771726 за приближно 37% после 24 часа, односно за 48% после 48 часа.

Доколку е потребно елиминационата постапка може да се повтори.

Студиите со пациенти на хемодијализа и CAPD (хронична амбулантска перитонеална дијализа) укажуваат на тоа дека A771726, примарниот метаболит на лефлуномид, не може да се отстрани со дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Селективни имуносупресивни лекови

АТЦ Код: L04AA13

Хумана фармакологија

Лефлуномид припаѓа на групата DMARD лекови кои поседуваат антипролиферативно дејство.

Анимална фармакологија

Лефлуномид се покажал ефикасен во анималните модели на артритис и други автоимуни заболувања и трансплантација, главно при негова администрација во текот на сензитивната фаза.

Лефлуномид поседува имуномодулаторни/имуносупресивни карактеристики, делува како антипролиферативен лек и манифестира антиинфламаторно дејство. Во анималните модели на автоимуни заболувања, најдобри протективни ефекти лефлуномид манифестирал при негова администрација во раната фаза од прогресијата на болеста.

Во *in vivo* услови тој брзо и речиси комплетно се метаболизира во својот фармаколошки активен метаболит A77 1726, кој е активен *in vitro* и се смета за одговорен за речиси сите фармакодинамски дејства на лекот.

Механизам на дејство

Активниот метаболит на лефлуномид A771726 го инхибира хуманиот ензим dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) и манифестира антипролиферативна активност.



Клиничка ефикасност и безбедност од употреба

Ревматоиден артритис

Ефикасноста на Arava во третманот на ревматоиден артритис е покажана во 4 контролирани испитувања (1 од фаза II и 3 од фаза III). Фаза II клиничката студија (YU203) е изведена како рандомизирана студија кај 402 пациенти со активен ревматоиден артритис, во која се споредуваат лефлуномид 5 mg (n=95), лефлуномид 10 mg (n=101), лефлуномид 25 mg/ден (n=104) во однос на плацебо (n=102). Времетраењето на третманот изнесувало 6 месеци.

Кај сите пациенти во фаза III од клиничките студии кои примале лефлуномид, почетната доза на лекот изнесувала 100 mg во текот на 3 дена.

Во студијата MN301 со рандомизација биле вклучени 358 пациенти со активен ревматоиден артритис, од кои 133 примале лефлуномид 20 mg/ден, 133 сулфасалазин 2 g/ден, односно 92 пациенти примале плацебо. Времетраењето на третманот изнесувало 6 месеци.

Студијата MN303 била опциона 6-месечна слепа студија, која се изведувала како продолжување на студијата MN301, без примена на плацебо, во која во текот на 12 месеци е споредувана ефикасноста на лефлуномид во однос на сулфасалазин.

Во студијата MN302 со рандомизација биле вклучени 999 пациенти со активен ревматоиден артритис, од кои 501 примале лефлуномид 20 mg/ден, а 498 метотрексат 7.5 mg/неделно со зголемување на дозата до 15 mg/неделно. Суплементацијата со фолати била опционална и била користена само кај 10 пациенти. Времетраењето на третманот изнесувало 12 месеци.

Во студијата US301 со рандомизација биле вклучени 482 пациенти со активен ревматоиден артритис, од кои кај 182 пациенти е применуван лефлуномид во доза од 20 mg/ден, кај 182 метотрексат во доза од 7.5 mg/неделно, со постепено зголемување до 15 mg/неделно, а кај 118 пациенти плацебо. Сите пациенти примале фолати 1 mg двапати на ден. Времетраењето на третманот изнесувало 12 месеци.

Лефлуномид во дневна доза од најмалку 10 mg (10 до 25 mg во студијата YU203, 20 mg во студиите MN301 и US301) се покажал статистички сигнификантно супериорен во однос на плацебо во намалувањето на знаците и симптомите на ревматоидниот артритис во сите 3 плацебо-контролирани студии. ACR терапискиот одговор во студијата YU203 изнесувал 27.7% за плацебо, 31.9% за лефлуномид 5 mg, 50.5% за лефлуномид 10 mg и 54.5% за лефлуномид 25 mg/ден. Во фаза III студиите ACR терапискиот одговор за лефлуномид 20 mg/ден во однос на плацебо изнесувал 54.6%: 28.6% (MN301), односно 49.4%: 26.35 (US301). После 12 месеци на активен третман, процентот на ACR тераписки ефект кај пациентите кои примале лефлуномид изнесувал 52.3% (MN301 и MN303), 50.5% (MN302), односно 49.4% (US301), додека кај пациентите кои примале сулфасалазин, овој процент изнесувал 53.8% (MN301 MN303), а кај пациентите кои примале метотрексат, 64.8% (MN302) и 43.9% (US301). Во студијата MN302, лефлуномид бил сигнификантно послабо ефикасен отколку метотрексат, меѓутоа, во студијата US301 не е регистрирана сигнификантна разлика помеѓу лефлуномид и метотрексат во однос на примарните параметри за проценка на тераписката ефикасност. Исто така, не е регистрирана разлика помеѓу лефлуномид и сулфасалазин во студијата MN301.



Ефектот од третманот со лефлуномид бил манифестен по 1 месец од започнувањето на терапијата, а се стабилизирал помеѓу 3-от и 6-от месец од почетокот на терапијата и се одржувал во текот на студијата.

Во рандомизирана, двојно слепа, паралелна клиничка студија, компарирана е ефикасноста на две различни дневни дози на одржување на лефлуномид: 10 mg и 20 mg. Од добиените резултати може да се заклучи дека подобри резултати се постигнуваат со дневна доза од 20 mg, но, од друга страна, безбедноста на дозата од 10 mg се покажала подобра.

Педијатриски пациенти

Ефикасноста на лефлуномид е испитувана во мултицентрична, рандомизирана двојно слепа клиничка студија (активна контрола) кај 94 пациенти (по 47 во група) со полиартикуларен јувенилен ревматоиден артритис. Пациентите биле на возраст од 3 до 17 години со активен полиартикуларен јувенилен ревматоиден артритис, кај кои претходно не била применувана терапија со метотрексат или лефлуномид.

Во оваа студија, ударната доза и дозата на одржување на лефлуномид била базирана на телесната тежина, врз основа на која пациентите биле поделени во три групи: <20 kg, 20-40 kg и > 40 kg. После 16 недели третман, регистрирана е статистички сигнификантна разлика во корист на метотрексат според JRA дефиницијата за подобрување (Definition of Improvement-DOI) $\geq 30\%$ ($p=0.02$).

Во однос на несаканите дејства, лефлуномид и метотрексат имале сличен профил и тежина на несакани дејства, но дозите кои биле користени кај полесните пациенти резултирале со пониска експозиција кон лекот (видете дел 5.2). Ваквите резултати не дозволуваат да се извлечат препораки за ефикасно и безбедно дозирање кај оваа возрастна популација.

Псоријатичен артритис

Во контролирана, рандомизирана, двојно слепа клиничка студија 3L01 кај 188 пациенти со псоријатичен артритис, третирани со 20 mg/ден прикажана е ефикасноста на Arava. Времетраењето на третманот изнесувало 6 месеци.

Лефлуномид во доза од 20 mg/ден се покажал сигнификантно супериорен во однос на плацебо во намалувањето на симптомите на артритис кај пациенти со псоријатичен артритис: PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) изнесувал 59% кај пациентите кои примале лефлуномид, односно 29.7% во плацебо групата после 6 месеци ($p<0.0001$). Ефектот на лефлуномид во подобрувањето на функцијата и намалувањето на кожните лезии бил умерен.

Испитувања по пуштање на лекот во промет

Беше спроведена рандомизирана студија за проценка на клиничката ефикасност на лефлуномид кај 121 пациент со почетен стадиум на ревматоиден артритис кои претходно не биле на терапија со DMARD. За време на почетниот тридневен двојно слеп период пациентите беа поделени во две паралелни групи и примија 20 или 100 mg лефлуномид. Овој период беше проследен со тримесечен период на одржување на третманот за време на кој испитаниците од двете групи примаа по 20 mg лефлуномид, на ден.

Не беше регистрирано зголемување на вкупната корист од третманот при употреба на различни режими на дозирање за ударната доза од лефлуномид.



Податоците за безбедност на лекот регистрирани кај двете групи на пациенти соодветствуваа на познатите податоци за безбедност од употреба на лефлуномид. Сепак, во групата пациенти која прими ударна доза од 100 mg лефлуномид беше регистрирана повисока инциденца на гастроинтестинални несакани ефекти и зголемени хепатални ензими.

5.2 Фармакокинетски својства

Лефлуномид во гастроинтестиналната мукоза и хепарот брзо се метаболизира до својот фармаколошки активен метаболит A77 1726 преку метаболизам на прво минување. Во студија со употреба на радиоактивен ^{14}C кај три здрави доброволци не беше регистриран неметаболизиран лефлуномид во плазмата, урината или фецесот. Во други студии беше регистриран неметаболизиран лефлунамид во плазмата но во ретки случаи и во мала концентрација (ng/mL). Единствениот метаболит маркиран со радиоактивна супстанција кој беше регистриран во плазмата беше A77 1726. Овој метаболит во *in vivo* услови е одговорен за целото дејство на Arava.

Апсорпција

Податоците од студијата со радиоактивен ^{14}C укажуваат на тоа дека 82%-95% од дозата се апсорбира. Времето до постигнување на максимална плазматска концентрација на A77 1726 е варијабилно; по администрација на единечна доза, максимална концентрација во плазмата може да се постигне по 1-24 часа. Лефлуномид може да се администрира со храна бидејќи степенот на апсорпција е ист при јадење и гладување.

Заради многу долгиот полуживот на A77 1726 (околу 2 недели) најчесто, терапијата со лефлуномид се започнува со повисоки почетни дози (100 mg еднаш на ден во текот на 3 дена), со цел побрзо да се постигнат потребните steady-state плазматски концентрации. Проценето е дека без употреба на ударна почетна доза потребни се околу 2 месеци за постигнување на стабилна концентрација на лекот во плазмата.

Во студиите со употреба на мултипли дози на лефлуномид кај пациенти со ревматоиден артритис, фармакокинетичките параметри на A77 1726 се дозно пропорционални при употреба на дози од 5-25 mg. Во овие студии клиничката ефикасност е тесно поврзана со плазматската концентрација на A77 1726 и со внесената дневна доза на лефлуномид.

При примена на доза од 20 mg/ден, просечаната концентрација во плазмата на A77 1726 во "steady state" е околу 35 mcg/mL.

Во "steady state" плазматската концентрација е за околу 33-35 пати повисока одколку при администрација на единечна доза.

Дистрибуција

Во хуманата плазма, A77 1726 екстензивно се врзува за плазматските албумини. Фракцијата на неврзан A77 1726 е околу 0.62%. Врзувањето на A77 1726 за протеините од плазмата е пропорционално со неговата концентрација при примена на терапевтска доза.

Врзувањето на A77 1726 е нешто послабо и поваријабилно во плазмата на пациенти со ревматоиден артритис или со хронична бубрежна инсуфициенција. Високиот афинитет на A77 1726 кон плазматските протеини може да води до истиснување на други лекови од нивното место на врзување. *In vitro* изведените студии за интеракции при врзувањето за плазматските протеини, со примена на варфарин во терапевтски дози, не покажаа интеракција помеѓу лековите. Во слични студии беше докажано дека



ибупрофен и диклофенак не го истиснуваат A77 1726, додека пак концентрацијата на неврзаната фракција на A77 1726 е за 2-3 пати повисока во присуство на толбутамид. A77 1726 ги истиснува ибупрофен, диклофенак и толбутамид од нивните врзувачки места, но концентрацијата на неврзаната фракција на овие лекови се зголемува за само 10-50%.

Не постојат докази дека овие податоци имаат клиничка важност. Во согласност со екстензивното врзување за плазматските протеини, A77 1726 има низок волумен на дистрибуција (околу 11 литри). Нема превземање на лекот од страна на еритроцитите.

Метаболизам

Лефлуномид се метаболизира до еден главен (A77 1726) и повеќе други минорни метаболити (4-трифлуоро-метил-аланин). Метаболната биотрансформација на лефлуномид до A77 1726 и последователниот метаболизам на A77 1726 се одвива под контрола на повеќе ензими во цитозолните и митохондријалните целуларни фракции.

Студиите за интеракција со циметидин (неспецифичен инхибитор на CYP450) и рифампицин (неспецифичен стимулатор на CYP450) укажуваат дека во *in vivo* услови ензимите на CYP имаат мала улога во метаболизмот на лефлуномид.

Елиминација

Елиминацијата на A77 1726 е бавна и се карактеризира со клиренс од околу 31 mL/час. Полуживотот на елиминација е околу 2 недели. По администрација на радиоактивен лефлуномид, измерена е иста радиоактивност во фецесот (што најверојатно се должи на билијарна елиминација) и во урината. Мерливи концентрации на A77 1726 во фецесот и урината се присутни и до 36 дена по администрација на единечна доза.

Главни екскретирани метаболити во урината се глюкуронидни конјугати (потекнуваат од лефлуномид, во примероци добиено од 0-24 часа) и деривати на оксаниличната киселина (од A77 1726). A77 1726 бил главниот метаболит кој бил идентификуван во фецесот.

Докажано е дека, кај луѓе администрацијата на перорална суспензија на прашок на активен јаглен или холестирамин води до брзо и значајно зголемување на степенот на елиминација на A77 1726 и до опаѓање на неговата концентрација во плазмата (видете дел 4.9).

Ова најверојатно се должи на механизам на гастроинтестинална дијализа и/или прекин во ентерохепатичната реапсорпција.

Фармакокинетика кај пациенти со бубрежна инсуфициенција

Лефлуномид беше администриран како единечна перорална доза од 100 mg кај 3 пациенти на хемодијализа и 3 пациенти на континуирана перитонеална дијализа (CAPD). Фармакокинетиката на A771726 кај CAPD пациентите беше слична со таа кај здрави доброволци. Кај пациентите на хемодијализа забележана беше побрза елиминација на A771726 која не беше резултат на одстранување на метаболитот со хемодијализата.

Фармакокинетика кај пациенти со хепатално оштетување

Нема податоци за употреба на Arava кај пациенти со хепатално оштетување. Активниот метаболит на лефлуномид A771726 во голем процент се врзува за плазматските протеини и се елиминира главно преку хепатален метаболизам и билијарна секреција. Кај пациентите со оштетена функција на црниот дроб може да дојде до нарушување на овие процеси.



Фармакокинетика кај педијатриски пациенти

Фармакокинетиката на A771726 по перорална администрација на лефлуномид беше испитана кај 73 педијатриски пациенти на возраст од 3 до 17 години со активен полиартикуларен јувенилен ревматоиден артритис (JPA).

Според резултатите од фармакокинетичките анализи од овие испитувања, кај педијатриските пациенти со телесна тежина ≤ 40 kg беше регистрирана помала системска изложеност на A771726 (измерена преку ^{14}C) во однос на возрасни пациенти со ревматоиден артритис (видете дел 4.2).

Фармакокинетика кај постари пациенти

Фармакокинетичките податоци кај постари пациенти (> 65 години) се ограничени и слични со фармакокинетичките податоци кај помлади возрасни пациенти.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Лефлуномид администриран перорално и интраперитонеално е испитуван во акутни токсиколошки студии кај глувци и стаорци. Повеќекратната перорална апликација на лефлуномид кај глувци до 3 месеци, односно стаорци и кучиња до 6 месеци и мајмуни до 1 месец, покажала дека главни органи за манифестација на токсичност биле коскената срж, гастроинтестиналниот тракт, кожата, слезенката, тимусот и лимфните жлезди. Главните ефекти биле анемија, леукопенија, намален број на тромбоцити и панмиелопатија, што се резултат на главниот механизам на дејство на лефлуномид (инхибиција на синтезата на DNK). Кај стаорците и кучињата, најдено е присуство и на Heinz-ови тела и/или Howell-Jolly тела. Другите ефекти регистрирани на срцето, црниот дроб, корнеата и респираторниот тракт можат да се објаснат со инфекции поради имunosупресијата. Токсичноста кај животните била регистрирана со дози еквивалентни на хуманите терапевтски дози.

Лефлуномид не поседува мутаген потенцијал. Меѓутоа, неговиот минорен метаболит TFMA (4-trifluoromethylaniline) предизвикал кластогеност и точкасти мутации *in vitro*, но овие резултати се недоволни за да се извлече заклучок за неговиот *in vivo* мутаген потенцијал.

Во канцерогените студии спроведени кај стаорци, лефлуномид не покажал канцероген потенцијал. Во канцерогените студии спроведени кај глувци, регистрирана е зголемена инциденца на малигни лимфоми кај мажјаците при употреба на највисоката доза, ефект што се објаснува со имunosупресивната активност на лефлуномид. Кај женките-глувци, регистрирана е зголемена инциденца на дозно-зависни бронхо-алвеоларни аденома и карциноми на белите дробови. Не е познато значењето на овие наоди кај глувците во однос на клиничката употреба на лекот.

Во испитувањата спроведени кај животни лефлуномид не покажал антигени својства.

Лефлуномид се покажал како ембриотоксичен и тератоген кај стаорци и зајаци во дози кои се применуваат во терапевтски ранг кај луѓе и манифестирал несакани ефекти на машките репродуктивни органи во спроведените токсиколошки испитувања со повеќекратна администрација на лефлуномид. Фертилноста не била намалена.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ



6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

Пченкарен скроб,
Повидон (Е1201),
Кросповидон (Е1202),
Колидна безводна силика,
Магнезиум стеарат (Е470б),
Лактоза монохидрат.

Филм-обвивка:

Талк (Е553б),
Хипромелоза (Е464),
Титан диоксид (Е171),
Макрогол 8000,
Жолт железен оксид.

6.2 Инкомпатибилност

Не се познати.

6.3 Рок на траење

3 (три) години од датумот на производство.

6.4 Начин на чување

Блистер: да се чува во оригиналното пакување.

Шише: контејнерот да се чува добро затворен.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Блистер: алуминиумски блистер. Пакувања со 30 и 100 филм-обложени таблети.
Шише: HDPE шише од 100 mL, со широко грло, со капаче на завртување со интегриран контејнер. Пакувања со: 30, 50 или 100 филм-обложени таблети.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Не постојат посебни инструкции

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

САНОФИ-АВЕНТИС МАКЕДОНИЈА дооел, Луј Пастер 11/1/4
1000 Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ:

Април 2016

