

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arava 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 10 mg leflunomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga tablett sisaldab 78 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge või peaaegu valge ümar õhukese polümeerikattega tablett sissepressitud kirjaga ZBN tableti ühel küljel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Leflunomiid on näidustatud täiskasvanud patsientidel:

- aktiivse reumatoidartriidi raviks haigust moduleeriva ravimina (HMR),
- aktiivse psoriaatilise artriidi raviks.

Hiljutine või samaaegne ravi hepatotoksiliste või hematotoksiliste HMR-idega (nt metotreksaat) võib suurendada tõsiste kõrvaltoimete riski, mistõttu ravi alustamist leflunomiidiga tuleb hoolikalt kaaluda, arvestades kasu/riski aspekte.

Ka üleminek leflunomiidilt mõnele teisele HMR-ile ilma puhastusperioodi reegleid järgimata (vt lõik 4.4) võib suurendada kõrvaltoimete riski isegi pikka aega pärast ravimivahetust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi ravis kogenud spetsialist.

Alaniinaminotransferaasi (ALAT) või seerumi glutamopüruvaattransferaasi (SGPT) ja hemogrammi, sh leukogrammi ja trombotsüütide arvu tuleb kontrollida samal ajal ja sama sagedusega:

- enne leflunomiidiga ravi alustamist,
- iga kahe nädala järel esimese kuue ravikuu jooksul ja
- edasi iga 8 nädala järel (vt lõik 4.4).

Annustamine

- Reumatoidartriit: ravi leflunomiidiga alustatakse tavaliselt küllastusannusega 100 mg üks kord päevas esimese 3 päeva vältel. Küllastusannuse ärajätmine võib vähendada kõrvaltoimete tekkeriski (vt lõik 5.1).
Leflunomiidi soovitatav säilitusannus on 10...20 mg üks kord päevas, sõltuvalt haiguse raskusastmest (aktiivsusest).
- Psoriaatiline artriit: ravi leflunomiidiga alustatakse küllastusannusega 100 mg üks kord päevas esimese 3 päeva vältel.

Leflunomiidi soovitatav säilitusannus on 20 mg üks kord päevas (vt lõik 5.1).

Ravitoime algab tavaliselt 4...6 nädala pärast ja võib veelgi paraneda 4...6 kuud.

Kergekujulise neerupuudulikkusega patsientidele ei ole annuse kohandamine vajalik.

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Arava't ei soovitata alla 18-aastaste patsientide raviks, sest efektiivsust ja ohutust juveniilse reumatoidartriidi (JRA) korral ei ole kindlaks tehtud (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Arava tabletid on suukaudseks manustamiseks. Tabletid tuleb alla neelata tervetena piisava koguse veega. Ravimi võtmine koos toiduga ei mõjuta leflunomiidi imendumist.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, peamise aktiivse metaboliidi, teriflunomiidi, või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes (eriti varasem Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs, multiiformne erüteem).
- Maksafunktsiooni häirega patsiendid.
- Raskekujulise immuunpuudulikkusega, nt AIDS-i põdevad patsiendid.
- Patsiendid, kellel on oluliselt häiritud luuüdi funktsioon või väljendunud aneemia, leukopeenia, neutropeenias või trombotsütopeenias, mis ei ole põhjustatud reumatoidartriidist ega psoriaatilisest artriidist.
- Raskete infektsioonidega patsiendid (vt lõik 4.4).
- Mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsiendid, sest selle patsiendirühmas osas puudub piisav kliiniline kogemus.
- Raskekujulise hüpoproteineemiaga patsiendid, nt. nefrootilise sündroomi korral.
- Rasedad või fertiilses eas naised, kes ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid leflunomiidiga ravi ajal ning selle järel niikaua, kuni aktiivse metaboliidi sisaldus vereplasmas on üle 0,02 mg/l (vt ka lõik 4.6). Enne ravi alustamist leflunomiidiga tuleb rasedus välistada.
- Imetavad naised (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Samaaegne ravi hepatotoksilise või hematotoksilise HMR-iga (nt metotreksaat) pole soovitatav.

Leflunomiidi aktiivse metaboliidi A771726 poolväärtusaeg on tavaliselt 1...4 nädalat. Tõsised kõrvaltoimed (nt hepatotoksilisus, hematotoksilisus või allergilised reaktsioonid, vt allpool) võivad ilmnedas isegi siis, kui ravi leflunomiidiga on lõpetatud. Seetõttu, kui nimetatud toksilisus ilmneb või mõnel muul põhjusel on vajalik A771726 kiire eemaldamine organismist, tuleb teostada puhastusprotseduur. Sõltuvalt kliinilisest vajadusest võib protseduuri korrata..

Puhastusprotseduuri ja teiste soovitatavate protseduuride kohta enne planeeritud või planeerimata rasedust vt lõik 4.6.

Maksareaktsioonid

Leflunomiidravi ajal on esinenud üksikuid tõsiseid maksakahjustusi, sealhulgas surmaga lõppenud juhte. Enamus juhtudest tekkis esimese 6 ravikuu jooksul. Sageli oli tegu samaaegse raviga teiste hepatotoksiliste ravimitega. Soovitusi patsiendi jälgimiseks tuleb rangelt järgida.

ALAT (SGPT) väärtusi tuleb kontrollida enne ravi alustamist leflunomiidiga ning esimese 6 ravikuu jooksul sama sagedusega kui hemogrammigi (iga 2 nädala järel) ja edaspidi iga 8 nädala järel.

Kui ALAT (SGPT) väärtus ületab 2...3 korda normi ülemise piiri, võib kaaluda annuse vähendamist 20 mg-lt 10 mg-le ning analüüse tuleb nädalase intervalliga korrata. Ravi leflunomiidiga tuleb katkestada ning alustada puhastusprotseduuri juhul, kui ALAT (SGPT) aktiivsuse väärtused on püsivalt enam kui 2 korda üle normi ülemise piiri või kui ALAT aktiivsuse väärtused on enam kui 3 korda üle normi ülemise piiri. Leflunomiidravi lõppedes on soovitatav maksaensüümide kontrollimist jätkata kuni nende väärtuste normaliseerumiseni.

Võimaliku lisanduva hepatotoksilise toime tõttu soovitatakse vältida alkoholi tarbimist ravi ajal leflunomiidiga.

Kuna leflunomiidi aktiivne metaboliit A771726 seondub ulatuslikult verevalkudega ning elimineerub metaboliseerudes maksas ja eritudes sapiga, võib A771726 plasmakontsentratsioon olla hüpoproteineemilistel patsientidel suurenenud. Arava on vastunäidustatud raskekujulise hüpoproteineemiaga või maksafunktsiooni häirega patsientidel (vt lõik 4.3).

Hematoloogilised reaktsioonid

Koos ALAT väärtustega tuleb kontrollida ka hemogrammi, sealhulgas leukogrammi ja trombotsüüte enne leflunomiidiga ravi alustamist, samuti iga 2 nädala järel esimesel 6 ravikuul ning seejärel iga 8 nädala järel.

Aneemia, leukopeenia ja/või trombotsütopeeniaga patsientidel, samuti luuüdi funktsiooni kahjustatuse või luuüdi supressiooni riskiga patsientidel on hematoloogiliste häirete risk suurenenud. Selliste toimete ilmnemisel tuleb kaaluda puhastusprotseduuri (vt allpool) läbiviimist A771726 plasmakontsentratsiooni langetamiseks.

Raskekujuliste hematoloogiliste reaktsioonide, kaasaarvatud pantsütopeenia korral tuleb ravi Arava'ga ja igasugune samaaegne müelosupressiivne ravi katkestada ning alustada leflunomiidi puhastusprotseduuri.

Kombinatsioonid teiste ravimitega

Leflunomiidi kasutamist koos reumaatiliste haiguste raviks kasutatavate malaariavastaste ravimitega (nt klorokviin ja hüdroksüklorokviin), lihasesse või suu kaudu manustatavate kullapreparaatidega, D-penitsillamiiniga, asatiopriiniga ning teiste immunosupressantidega, sh kasvaja nekroosifaktor alfa inhibiitorid, ei ole randomiseeritud uuringutes adekvaatselt siiani uuritud (va metotreksaat, vt lõik 4.5). Kombineeritud ravi ning eriti pikaajalise raviga seotud riski suurus on teadmata. Leflunomiidi kombinatsioon mõne teise HMR-iga iga (nt metotreksaat) pole soovitatav, kuna see võib põhjustada lisa- või sünergistlikku toksilisust (nt hepato- või hematotoksilisust).

Teriflunomiidi ei ole soovitatav manustada koos leflunomiidiga, sest leflunomiid on teriflunomiidi lähteaine.

Ravimi vahetus

Kuna leflunomiid püsib organismis pikka aega, võib üleminek leflunomiidilt mõnele teisele HMR-ile (nt metotreksaat) ilma puhastusprotseduurita (vt allpool) suurendada täiendava riski tõenäosust ka pikka aega pärast vahetamist (nt kineetiline koostoime, organtoksilisus).

Samamoodi võib hiljutine ravi hepatotoksiliste või hematotoksiliste preparaatidega (nt metotreksaat) põhjustada enam kõrvaltoimeid, seetõttu tuleb ravi alustamist leflunomiidiga nimetatud kasu/riski aspektist hoolikalt kaaluda ja pärast ravimi vahetust patsiendi seisundit sagedamini jälgida.

Nahareaktsioonid

Haavandilise stomatiidi korral tuleb leflunomiidravi katkestada.

Väga harva on leflunomiidiga ravitud patsientidel esinenud Stevens-Johnsoni sündroomi või toksilist epidermolüüsi ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (DRESS). Selliste naha ja/või limaskestareaktsioonide ilmnemisel, mis annavad alust kahtlustada ülalnimetatud raskekujulisi reaktsioone, tuleb Arava ja muu võimalikult seotud ravi katkestada ning alustada leflunomiidi puhastusprotseduuriga. Vajalik on täielik puhastusprotseduur. Leflunomiidravi kordamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Leflunomiidi kasutamise järgselt on täheldatud mädavillilist psoriaasi ja psoriaasi süvenemist. Arvestades patsiendi haigust ja eelnevat kulgu võiks kaaluda ravi katkestamist.

Leflunomiidiga ravi ajal võivad patsientidel tekkida nahahaavandid. Kui kahtlustatakse leflunomiidiga seotud nahahaavandit või kui nahahaavandid püsivad hoolimata asjakohasest ravist, tuleb kaaluda leflunomiidi ärajätmist ja täielikku puhastusprotseduur. Otsus jätkata ravi leflunomiidiga pärast nahahaavandeid peab põhinema kliinilisel hinnangul haava piisava paranemise kohta.

Leflunomiidiga ravi ajal võib patsientidel tekkida operatsioonijärgne haavade paranemise häire. Individuaalse hindamise põhjal võib kaaluda leflunomiidiga ravi katkestamist perioperatiivsel perioodil ja rakendada allpool kirjeldatud puhastusprotseduur. Katkestamise korral peab otsus jätkata ravi leflunomiidiga põhinema kliinilisel hinnangul haava piisava paranemise kohta.

Infektsioonid

Teadaolevalt võib immuunsupressiivne ravi – nt leflunomiid – põhjustada patsientide suuremat vastuvõtlikkust infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide suhtes. Infektsioonid võivad oma kulult olla raskemad, nõudes seetõttu varast ja hoolikat ravi. Raskekujuliste kontrollimatute infektsioonide tekkimisel võib olla vajalik leflunomiidi manustamise peatamine ja puhastusprotseduur alustamine nagu allpool kirjeldatud.

Harvadel juhtudel on patsientidel, kes saavad leflunomiid-ravi koos teiste immunosupressantidega, täheldatud progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat (PML).

Enne ravi alustamist tuleb kõiki patsiente kontrollida aktiivse ja inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes vastavalt kohalikele nõuetele. See võib hõlmata haiguse anamneesi, võimalikku varasemat kontakti tuberkuloosiga ja/või asjakohast sõeluuringut, nt kopsude röntgenuuring, tuberkuliiniproov ja/või gamma-interferooni vabanemise analüüs, vastavalt nõuetele. Arstid peavad meeles pidama tuberkuliini nahaproovi valenegatiivse tulemuse võimalust, eriti raskes seisundis või immuunpuudulikkusega patsientidel. Patsiente, kes on põdenud tuberkuloosi, tuleb hoolikalt jälgida infektsiooni võimaliku taastekke tõttu.

Respiratoorsed reaktsioonid

Ravi ajal leflunomiidiga on teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest ja harvadel juhtudel pulmonaarsest hüpertensioonist (vt lõik 4.8). Varasema interstitsiaalse kopsuhaigusega patsientidel võib nende haiguste tekkerisk olla suurem. Interstitsiaalne kopsuhaigus on potentsiaalselt surmaga lõppev haigus, mis võib ravi ajal ägedal kujul esineda. Pulmonaarsete sümptomite, nagu köha ja düspnoe, tekkimisel võib olla vajalik lõpetada ravi lõpetamise ning viia läbi põhjalikumad uuringud.

Perifeerne neuropaatia

Arava'ga ravitavatel patsientidel on teatatud perifeerse neuropaatia juhtudest. Enamik patsientidest paranes pärast ravi katkestamist Arava'ga. Lõpptulemused varieerusid siiski suuresti: st mõnedel patsientidel neuropaatia taandus ja mõnedel patsientidel sümptomid püsisid. Perifeerse neuropaatia tekkeriski suurendavad vanus üle 60 aasta, kaasuv ravi neurotoksiliste ravimitega ja diabeet. Kui Arava'ga ravitaval patsiendil tekib perifeerne neuropaatia, tuleb kaaluda ravi katkestamist Arava'ga ja ravimi puhastusprotseduuri tegemist (vt lõik 4.4).

Koliit

Leflunomiidiga ravitud patsientidel on teatatud koliidi, sh mikroskoopilise koliidi juhtudest. Leflunomiidiga ravitavatel patsientidel, kellel on seletamatu krooniline kõhulahtisus, tuleb teha asjakohased diagnostilised protseduurid.

Vererõhk

Enne ravi alustamist leflunomiidiga ning hiljem regulaarselt ravi ajal tuleb kontrollida vererõhku.

Lapse eostamine (soovitused meestele)

Meespatsiendid peavad olema teadlikud võimalikust isalt lähtuvast lootetoksilisusest. Ravi ajal leflunomiidiga peab olema tagatud usaldusväärne rasestumisvastane kaitse.

Isalt lähtuva lootetoksilisuse riski kohta andmed puuduvad. Vastavaid loomkatseid ei ole läbi viidud. Võimaliku riski minimeerimiseks peaksid meespatsiendid, kes soovivad last eostada, katkestama ravi leflunomiidiga ning võtma 8 g kolestüramiini 3 korda päevas 11 päeva jooksul või 50 g aktiivsöepulbrit 4 korda päevas 11 päeva jooksul.

Kummalgi juhul määratakse seejärel esimest korda A771726 kontsentratsioon vereplasmas. Seejärel, vähemalt 14 päeva möödudes, määratakse A771726 kontsentratsioon vereplasmas uuesti. Kui mõlemal korral on metaboliidi plasmakontsentratsioon alla 0,02 mg/l ning oodatakse veel vähemalt 3 kuud, on lootetoksilisuse risk väga madal.

Puhastusprotseduur

8 g kolestüramiini manustatakse 3 korda päevas. Alternatiivselt manustatakse 50 g aktiivsöe pulbrit 4 korda päevas. Täielikuks puhastumiseks kulub tavaliselt 11 päeva. Protseduuri kestust võib muuta sõltuvalt kliinilistest või laboratoorsetest parameetritest.

Laktoos

Arava sisaldab laktoosi. Seda ravimit ei ohi võtta patsiendid harvaesinevate pärilike haigustega nagu galaktoositalumatus, Lappi laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäired.

Mõju ioniseeritud kaltsiumi sisalduse määramisele

Sõltuvalt kasutatavast ioniseeritud kaltsiumi analüsaatorist (nt vere gaasianalüsaator) võib ioniseeritud kaltsiumi sisalduse mõõtetulemus ravi ajal leflunomiidi ja/või teriflunomiidiga (leflunomiidi aktiivne metaboliit) olla väärtelt liiga madal. Seetõttu tuleb leflunomiidi või teriflunomiidiga ravitavatel patsientidel täheldatud ioniseeritud kaltsiumi sisalduse languse usaldusväärsusesse suhtuda kahtlevalt. Kaheldavate mõõtetulemuste korral on soovitatav määrata albumiinkorrigeeritud seerumi kaltsiumi kogusisaldus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Hiljutine või samaaegne hepatotoksiliste või hematotoksiliste ravimite manustamine, samuti selliste ravimite manustamine pärast ravi leflunomiidiga ilma järgneva puhastusperioodita, võib lisada kõrvaltoimete teket (vt ka juhendit kombinatsioonide kohta teiste ravimitega, lõik 4.4). Seetõttu on vahetult pärast preparaadi vahetust soovitatav hoolikas maksaensüümide ja verenäitajate kontrollimine.

Metotreksaat

Väikeses uuringus (n=30), mille käigus manustati leflunomiidi (10...20 mg päevas) koos metotreksaadiga (10...25 mg nädalas), leiti viiel patsiendil 30-st 2...3-kordne maksaensüümide aktiivsuse tõus. Ensüümide aktiivsus normaliseerus kõigil juhtudel: kahel juhul ravi jätkudes mõlema ravimiga ning kolmel juhul leflunomiidi manustamise katkestamise järgselt. Enam kui 3-kordset tõusu täheldati veel 5 patsiendil. Ka need muutused normaliseerusid, 2 patsiendil ravi jätkamisel mõlema ravimiga ja 3 patsiendil pärast leflunomiidravi katkestamist.

Reumatoidartriidi patsientidel ei täheldatud leflunomiidi (10...20 mg päevas) ja metotreksaadi (10...25 mg päevas) vahelist farmakokineetilist koostoimet.

Vaktsineerimine

Kliinilised andmed vaktsineerimise efektiivsuse ja ohutuse kohta ravi ajal leflunomiidiga puuduvad. Elusvaktsiinidega vaktsineerimine ei ole soovitatav. Elusvaktsiinidega vaktsineerimise planeerimisel pärast ravi lõpetamist Leflunomide Winthrop'iga, tuleb arvestada leflunomiidi pika poolväärtusajaga.

Varfariin ja teised kumariini tüüpi antikoagulandid

Leflunomiidi ja varfariini koosmanustamisel on teatatud protrombiini aja pikenemise üksikjuhtudest. Kliinilise farmakoloogia uuringus (vt allpool) täheldati A771726 ja varfariini farmakodünaamilist koostoimet. Varfariini või teiste kumariini tüüpi antikoagulantide samaaegsel manustamisel on soovitatav rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) hoolikas jälgimine ja monitooring.

MSPVA/kortikosteroidid

Juhul kui patsient juba kasutab mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA) ja/või kortikosteroide, võib ta seda jätkata ka pärast ravi alustamist leflunomiidiga.

Teiste ravimite toime leflunomiidile:

Kolestüramiin või aktiivsüsi

Leflunomiidiga ravitavatele patsientidele ei ole soovitatav samaaegselt manustada kolestüramiini või aktiivsöepulbrit, kuna see põhjustab A771726 (leflunomiidi aktiivne metaboliit; vt ka lõik 5) plasmakontsentratsiooni kiiret ja olulist langust. Selle mehhanismiks arvatakse olevat enterohepaatilise ringe katkemine ja/või A771726 gastrointestinaalne dialüüs.

CYP450 inhibiitorid ja indutseerijad

In vitro inhibeermisuurinud inimese maksa mikrosoomidega näitavad, et tsütokroom P450(CYP) 1A2, 2C19 ja 3A4 osalevad leflunomiidi biotransformatsioonis. *In vivo* läbiviidud koostoime uuring leflunomiidi ja tsimetidiiniga (mittespetsiifiline tsütokroom P450 (CYP) inhibiitor) on näidanud olulise toime puudumist A771726-le. Leflunomiidi ühekordse annuse samaaegsel manustamisel rifampitsiini (mittespetsiifiline tsütokroom P450 indutseerija) korduvaid annuseid saavatele isikutele suurenesid A771726 plasmaväärtused umbes 40%, samal ajal kui AUC ei muutunud oluliselt. Nimetatud efekti mehhanism on ebaselge.

Leflunomiidi toime teistele ravimitele

Suukaudsed kontratseptiivid

Uuringus, mille käigus manustati leflunomiidi tervetele naissoost vabatahtlikele üheaegselt kolmefaasilise suukaudse kontratseptiiviga, mis sisaldas 30 µg etinüülöstradiooli, ei leitud kontratseptiivide toime vähenemist ega A771726 farmakokineetika muutust. Täheldati farmakokineetilist koostoimet A771726 ja suukaudsete kontratseptiividega (vt allpool).

On tehtud järgnevad A771726 (leflunomiidi peamine aktiivne metaboliit) farmakokineetilised ja farmakodünaamilised koostoimeuuringud. Leflunomiidi soovituslike annuste kasutamisel ei saa välistada koostoimeid sarnaste ravimitega, mistõttu leflunomiidiga ravitaval patsientidel tuleb arvestada uuringu tulemuste ja soovustega alljärgnevalt:

Toime repagliniidile (CYP2C8 substraat)

A771726 korduval manustamisel täheldati repagliniidi keskmise C_{max} ja AUC tõusu (vastavalt 1,7 ja 2,4 korda), A771726 inhibeerib eeldatavasti CYP2C8 *in vivo*. Seetõttu on soovitatav jälgida patsiente, kellele samaaegselt manustatakse ravimeid, mis biotransformeeruvad CYP2C8 vahendusel nt repagliniid, paklitakseel, pioglitason või rosiglitason, sest süsteemne saadavus võib suurened.

Toime kofeiinile (CYP1A2 substraat)

A771726 korduval manustamisel täheldati kofeiini keskmise C_{max} ja AUC langust (CYP1A2 substraat) vastavalt 18% ja 55%, A771726 on eeldatavasti CYP2A2 nõrk indutseerija *in vivo*. Seetõttu tuleb ravi ajal ettevaatusega kasutada ravimeid, mis biotransformeeruvad CYP1A2 vahendusel (nt duloksetiin, alosetroon, teofülliin ja tisanidiin), kuna see võib põhjustada nende ravimite efektiivsuse vähenemist.

Toime orgaaniliste anioonide transporter 3 (OAT3) substraatidele

A771726 korduval manustamisel täheldati tsefakloori keskmise C_{max} ja AUC tõusu (vastavalt 1,43 ja 1,54 korda), A771726 inhibeerib eeldatavasti OAT3 *in vivo*. Seetõttu on vaja ettevaatlik olla kui manustatakse samaaegselt OAT3 substraatidega nagu tsefakloor, bensüülpenitsilliin, tsiprofloksatsiin, indometatsiin, ketoprofeen, furosemiid, tsimetidiin, metotreksaat, zidovudiin.

Toime rinnavähi resistentsusvalgule (ingl *Breast Cancer Resistance Protein*, BRCP) ja/või orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide B1 ja B3 (OATP1B1/B3) substraatidele

A771726 korduval manustamisel täheldati rosuvastatiini keskmise C_{max} ja AUC tõusu (vastavalt 2,65 ja 2,51 korda). Rosuvastatiini sisalduse suurenemine vereplasmas ei mõjutanud HMG-CoA reduktaasi aktiivsust. Samaaegsel kasutamisel ei tohi rosuvastatiini annus ületada 10 mg üks kord ööpäevas. BRCP teiste substraatide (nt metotreksaat, topotekaan, sulfasalasiin, daunorubitsiin, doksorubitsiin) ja OATP substraatide, eriti HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (nt simvastatiin, atorvastatiin, pravastatiin, metotreksaat, nategliniid, repagliniid, rifampitsiin), samaaegsel manustamisel tuleb olla ettevaatlik. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida nähtude ja sümptomite suhtes, mis viitavad nende ravimite süsteemse saadavuse suurenemisele ja kaaluda nende ravimite annuse vähendamist.

Toime suukaudsele kontratseptiivile (0,03 mg etinüülöstradiooli ja 0,15 mg levonorgestreeli)

A771726 korduval manustamisel täheldati etinüülöstradiooli keskmise C_{max} ja AUC_{0...24} tõusu (vastavalt 1,58 ja 1,54 korda) ja levonorgestreeli keskmise C_{max} ja AUC_{0...24} tõusu (vastavalt 1,58 ja 1,54 korda). Kuigi taoline koostoime ei oma oodatavasti kõrvaltoimet suukaudsete kontratseptiivide efektiivsusele, tuleb sellega arvestada suukaudse kontratseptiivi valikul.

Toime varfariinile (CYP2C9 substraat)

A771726 korduv manustamine ei mõjutanud S-varfariini farmakokineetikat, mis näitab, et A771726 ei ole CYP2C9 inhibiitor või indutseerija. A771726 ja varfariini koosmanustamisel täheldati rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) maksimaalse väärtuse vähenemist 25%, võrreldes ainult varfariini manustamisega. Varfariiniga koosmanustamisel on soovitatav hoolikalt jälgida ja monitoorida INR-i väärtust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse ajal kasutatuna võib leflunomiidi aktiivne metaboliit A771726 põhjustada tõsiseid vääraenguid. Raseduse ajal on Arava vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni 2 aastat pärast ravi lõpetamist (vt “ooteperiood” allpool) või kuni 11 päeva pärast ravi lõppu (vt lühendatud “puhastusperiood” allpool) kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Patsienti tuleb informeerida, et menstruatsiooni hilinemisel või muude rasedusele viitavate sümptomite korral tuleb sellest viivitamatult oma arsti teavitada võimaliku raseduse tuvastamiseks. Raseduse korral peavad arst ja patsient rasedust ohustavaid riske arutama. On võimalik, et aktiivse metaboliidi taseme kiirel vähendamisel veres koheselt pärast menstruatsiooni hilinemist, kasutades allpool kirjeldatud ravimi elimineerimise protseduuri, saab leflunomiidist tekkivat riski lootele vähendada.

Väikesemahulises prospektiivses uuringus osalenud naistel (n=64), kes rasestusid tahtmatult, jätkates ravi leflunomiidiga kuni kolm nädalat pärast rasestumist, millele järgnes ravimi elimineerimisprotseduur, ei täheldatud märkimisväärsed erinevusi ($p=0,13$) suurte struktuursete arenguhäirete üldises esinemissageduses (5,4%), võrreldes võrdlusrühmadega (4,2% sarnase haigusega rühmas (n=108) ja 4,2% tervetel rasedatel (n=78)).

Naistele, kes on leflunomiidi ravil ning soovivad rasestuda, soovitatakse ühte järgmistest protseduuridest, et kindlustada, et loode ei oleks eksponeeritud A771726 toksilistele kontsentratsioonidele (eesmärgiks on plasmakontsentratsioon alla 0,02 mg/l):

Ooteperiood

A771726 kontsentratsioon vereplasmas püsib pikaajakselt kõrgemana kui 0,02 mg/l. Kontsentratsioon langeb alla 0,02 mg/l eeldatavasti ligikaudu 2 aastat pärast ravi lõpetamist leflunomiidiga.

Pärast 2 aastat kestnud ooteperioodi mõõdetakse esimest korda A771726 kontsentratsiooni plasmas. Seejärel määratakse A771726 plasmakontsentratsioon uuesti vähemalt 14 päeva möödudes. Kui mõlemal korral on metaboliidi plasmakontsentratsioonid alla 0,02 mg/l, ei ole eeldatavasti teratogeensuse ohtu.

Lisainformatsiooni saamiseks kontsentratsiooni määramise kohta pöörduge müügiloa hoidja või selle kohaliku esindaja poole (vt lõik 7).

Puhastusprotseduur

Pärast ravi lõpetamist leflunomiidiga:

- manustatakse 8 g kolestüramiini 3 korda päevas 11 päeva jooksul.
- alternatiivselt manustatakse 50 g aktiivsöepulbrit 4 korda päevas 11 päeva jooksul.

Enne eostamist on kummagi puhastusprotseduuri järgselt siiski nõutav kontsentratsiooni langus vereplasmas allapoole 0,02 mg/l, tuvastatuna kahes laboratoorses analüüsis vähemalt 14-päevase intervalliga ning pooleteisekuune ooteperiood pärast nõutava kontsentratsiooni esmakordset tuvastamist.

Naisi, kes soovivad rasestuda, tuleb teavitada, et enne rasestumist ja pärast ravi katkestamist on nõutav 2-aastane ooteperiood. Juhul, kui kuni 2-aastane ooteperiood usaldusväärseid kontratseptiive kasutades tundub ebapraktiline, on soovitatav profülaktiline puhastusprotseduur.

Nii kolestüramiin kui ka aktiivsöepulber võivad mõjutada östrogeenide ja gestageenide imendumist sedavõrd, et suukaudsed rasestumisvastased ravimid ei taga usaldusväärset kontratseptsiooni puhastusperioodi vältel, mil kasutatakse kolestüramiini või aktiivsöepulbrit. Soovitav on kasutada alternatiivseid kontratseptsioonimeetodeid.

Imetamine

Loomkatsed on näidanud, et leflunomiid ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Seetõttu ei tohi imetavad naised leflunomiidi kasutada.

Fertiilsus

Fertiilsuse loomkatsed ei ole näidanud toimet isas- ja emasloomade fertiilsusele, kuid korduvtoksilisuse uuringutes täheldati kõrvaltoimeid isasloomade suguorganites (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Selliste kõrvaltoimete, nagu pearingluse esinemisel võivad patsiendi kontsentreerumisvõime ja reaktsioonikiirus olla häiritud. Sellistel juhtudel tuleb autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest loobuda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud leflunomiidi kõrvalnähud on: kergekujuline vererõhu tõus, leukopeenia, paresteesia, peavalu, peapööritus, diarröa, iiveldus, oksendamine, suu limaskesta kahjustused (nt aftoosne stomatiit, suuhaavandid), kõhuvalu, juuste suurenenud väljalangemine, ekseem, lööve (sealhulgas makulopapuloosne lööve), pruuritus, kuiv nahk, tenosünoviit, CPK tõus, anoreksia, kehakaalu langus (tavaliselt mitteoluline), asteenia, kerged allergilised reaktsioonid ja maksanäitajate tõus (transaminaasid (eriti ALAT), harvem gamma-GT, alkaalne fosfataas, bilirubiin)).

Kõrvaltoimete oodatava sageduse klassifikatsioon:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Harv: tõsised infektsioonid, kaasa arvatud sepsis, mis võib osutuda fataalseks.

Sarnaselt teiste immunosupressiivsete ravimitega võib leflunomiid suurendada vastuvõtlikkust infektsioonidele, kaasa arvatud oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4). Seega võib infektsioonide üldine esinemissagedus tõusta (eriti riniit, bronhiit ja pneumoonia).

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Mõnede immunosupressantide kasutamisel suureneb malignisatsiooni, eriti lümfoproliferatiivsete häirete oht.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: leukopeenia (leukotsüüdid $< 2 \times 10^9/l$)

Aeg-ajalt: aneemia, kerge trombotsütopeenia (trombotsüüdid $< 100 \times 10^9/l$)

Harv: pantsütopeenia (võimalik antiproliferatiivne tekkemehhanism), leukopeenia (leukotsüüdid $< 2 \times 10^9/l$), eosinofiilia

Väga harv: agranulotsütoos

Müelotoksiliste ravimite vahetult eelnev, samaaegne või järgnev kasutamine võib olla seotud hematoloogilise riski tõusuga.

Immuunsüsteemi häired

Sage: kerged allergilised reaktsioonid
Väga harv: tõsised anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid, vaskuliit, kaasa arvatud nahaveresoonte nekrotiseeriv vaskuliit

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: CPK tõus
Aeg-ajalt: hüpokaleemia, hüperlipideemia, hüpofosfateemia
Harv: LDH tõus
Teadmata: hüpourikeemia

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: ärevus

Närvisüsteemi häired

Sage: paresteesia, peavalu, pööratustunne, perifeerne neuropaatia

Südame häired

Sage: vererõhu kerge tõus
Harv: vererõhu tõsine tõus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: interstitsiaalne kopsuhaigus (kaasa arvatud interstitsiaalne pneumoniit), mis võib osutada fataalseks
Teadmata: pulmonaarne hüpertensioon

Seedetrakti häired

Sage: koliit, sh mikroskoopiline koliit, nt lümfotsütaarne koliit, kollageenkoliit, diarröa, iiveldus, oksendamine, suu limaskesta kahjustus (nt aftoosne stomatiit, haavandid suus), kõhuvalu
Aeg-ajalt: maitsetundlikkuse häired
Väga harv: pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

Sage: maksanäitajate tõus (transaminaasid, eriti ALAT, vähem sageli gamma-GT, alkaalne fosfataas, bilirubiin)
Harv: hepatiit, ikterus/kolestaas
Väga harv: tõsine maksakahjustus, nt maksapuudulikkus ja äge maksanekroos, mis võib osutada fataalseks

Naha ja nahaaluskoe kahjutused

Sage: juuste suurenenud väljalangemine, ekseem, lööve (sh makulopapulaarne lööve), sügelus, kuiv nahk
Aeg-ajalt: urtikaaria
Väga harv: toksiline epidermolüüs, Stevens-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
Teadmata: naha erütematoosluupus, mädavilliline psoriaas või psoriaasi süvenemine, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS), nahahaavand

Lihaskoe ja sidekoe häired

Sage: tenosünoviit
Aeg-ajalt: kõõlusrebend

Neerude ja kuseteede häired

Teadmata: neerupuudulikkus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Teadmata: marginaalne (pöörduv) sperma kontsentratsiooni, spermarakkude arvu ja kiire progressiivse liikumisvõime langus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: anoreksia, kaalukaotus (tavaliselt väheoluline), asteenia

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Teatatud on kroonilistest üleannustamistest patsientidel, kes võtsid Arava't soovitatavast päevaannusest kuni viis korda suuremates annustes ning ägedast üleannustamisest täiskasvanutel ja lastel. Enamusel üleannustamise juhtudest ei teatatud kõrvaltoimetest. Esines järgmisi kõrvaltoimeid, mis vastasid leflunomiidi ohutusprofiilile: kõhuvalu, iiveldus, diarröa, maksaensüümide aktiivsuse tõus, aneemia, leukopeenia, sügelus ja lööve.

Ravi

Üleannustamise või mürgistuse korral on eliminatsiooni kiirendamiseks soovitatav manustada kolestüramiini või aktiivsütt. Kolmele tervele vabatahtlikule suukaudselt manustatud kolestüramiini annuses 8 g kolm korda päevas 24 tunni vältel vähendas A771726 plasmakontsentratsiooni ligikaudu 40% võrra 24 tunni jooksul ning 49%...65% võrra 48 tunni jooksul.

Aktiivsöe (pulbrist valmistatud suspensioon) manustamine suukaudselt või nasogastraalsondiga (50 g iga 6 tunni järgi 24 tunni vältel) vähendas aktiivse metaboliidi A771726 plasmakontsentratsiooni 37% 24 tunni jooksul ning 48% 48 tunni jooksul.

Kliinilisel vajadusel võib nimetatud puhastusprotseduure korrata.

Hemodialüüsi ja kroonilise ambulatoorse peritoneaaldialüüsi (CAPD) uuringud on näidanud, et leflunomiidi peamine metaboliit, A771726, ei ole dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AK01.

Farmakoloogilised andmed inimestel

Leflunomiid on antiproliferatiivsete omadustega haiguse kulgu modifitseeriv reumavastane ravim.

Farmakoloogilised andmed loomadel

Leflunomiid on efektiivne artriidi ja teiste autoimmuunsete haiguste ning siirdamise loomudelites peamiselt sensitisatsioonifaasis manustatuna. Ravimil on immunomoduleerivad/immunosupressiivsed omadused; see toimib antiproliferatiivselt ning põletikuvastaselt. Autoimmuunsete haiguste

loomudelites saavutati leflunomiidiga parim kaitseefekt siis, kui seda manustati haiguse progresseerumise varases faasis.

In vivo metaboliseerub toimeaine kiiresti ja peaaegu täielikult A771726-ks, mis on *in vitro* aktiivne ning ilmselt on aluseks terapeutilisele toimele.

Toimemehhanism

Leflunomiidi aktiivne metaboliit A771726 inhibeerib inimese ensüümi dihidroorotaat dehüdrogenaasi (DHODH) ning on antiproliferatiivselt aktiivne.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit

Arava efektiivsust reumatoidartriidi ravis demonstreeriti neljas kontrollrühmaga (ühes II faasi ning kolmes III faasi) uuringus. II faasi uuringus YU203 osales 402 aktiivse reumatoidartriidiga isikut, kellele manustati juhuvaliku alusel kas platseebot (n=102) või leflunomiidi 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) või 25 mg (n=104) päevas. Ravi kestus oli 6 kuud.

III faasi uuringutes manustati kõigile leflunomiidi rühma patsientidele algannusena 100 mg 3 päeva jooksul.

Uuringus MN301 manustati 358 aktiivse reumatoidartriidiga isikule randomiseeritult kas leflunomiidi 20 mg/päevas (n=133), sulfasalasiini 2 g/päevas (n=133) või platseebot (n=92). Ravi kestus oli 6 kuud.

Uuring MN303 oli vabatahtlik 6-kuuline uuringu MN301 pimendatud jätku-uuring ilma platseebovõrdlusgrupita, mille tulemuseks oli 12-kuulise leflunomiid- ja sulfasalasiinravi võrdlus.

Uuringus MN302 manustati 999 aktiivse reumatoidartriidiga isikule juhuvaliku alusel kas leflunomiidi 20 mg/päevas (n=501) või metotreksaati suurenevas annuses 7,5 mg/nädalas kuni 15 mg/nädalas (n=498). Folaadi lisamine oli vabatahtlik, seda kasutati ainult 10% patsientidest. Ravi kestus oli 12 kuud.

Uuringus US301 manustati 482 aktiivse reumatoidartriidiga isikule juhuvaliku alusel kas leflunomiidi 20 mg/päevas (n=182), metotreksaati suurenevas annuses 7,5 mg/nädalas kuni 15 mg/nädalas (n=182) või platseebot (n=118). Kõik patsiendid said lisaks 1 mg folaati kaks korda päevas. Ravi kestus oli 12 kuud.

Kõigis 3 platseebokontrolliga uuringus oli leflunomiid, manustatuna vähemalt 10 mg/päevas (10...25 mg uuringus YU203, 20 mg uuringutes MN301 ja US301), reumatoidartriidi nähtude ja sümptomite vähendamisel platseebost statistiliselt oluliselt efektiivsem. ACR (*American College of Rheumatology*) poolt läbi viidud uuringus YU203 saavutati platseeborühmas ravivastus 27,7% ning leflunomiidi rühmas annusega 5 mg/päevas 31,9%, 10 mg/päevas 50,5% ja 25 mg/päevas 54,5%. III faasi uuringutes olid ACR ravivastuse näitajad ravirühmas, mille patsientidele manustati leflunomiidi 20 mg/päevas, 54,6% ja platseeborühmas 28,6% (uuring MN301), ning uuringus US301 vastavalt 49,4% ja 26,3%. 12-kuulise aktiivse ravi järgselt oli ACR ravivastuse näitaja leflunomiidiga ravitud patsientidel 52,3% (uuringud MN301/303), 50,5% (uuring MN302) ja 49,4% (uuring US301), võrreldes 53,8% sulfasalasiiniga ravitud patsientidel (uuring MN301/303) ning 64,8% (uuring MN302) ja 43,9% (uuring US301) metotreksaadiga ravitud patsientidel. Uuringus MN302 osutus leflunomiid oluliselt vähem efektiivseks kui metotreksaat. Siiski ei täheldatud uuringus US301 leflunomiidi ja metotreksaadi vahel esmastes efektiivsusnäitajates olulisi erinevusi. Leflunomiidi ja sulfasalasiini vahel ei täheldatud erinevust (uuring MN301). Leflunomiidi ravitoime ilmnis 1 kuu jooksul, stabiliseerus 3...6 kuu vältel ja kestis kogu raviperioodi.

Randomiseeritud, topeltpimemeetodil teostatud paralleelgruppidega samaväärsuse uuringus võrreldi kahe erineva leflunomiidi säilitusannuse, 10 mg ja 20 mg, suhtelist efektiivsust. Tulemuste põhjal võib järeldada, et säilitusannusega 20 mg päevas saavutati parem efektiivsus; teisalt, ohutustulemused olid paremad säilitusannusega 10 mg päevas.

Lapsed

Leflunomiidi uuriti ühes paljukeskuselises randomiseeritud topeltpimemeetodil teostatud aktiivse kontrollrühmaga uuringus, milles osales 94 (47 ravihaara kohta) polüartikulaarse kuluga juveniilse reumatoidartriidiga patsienti. 3...17 aasta vanustel patsientidel oli aktiivne polüartikulaarse kuluga

JRA, sõltumata selle algustüübist; patsiente ei olnud varem ravitud metotreksaadi või leflunomiidiga. Selles uuringus põhinesid leflunomiidi küllastus- ja säilitusannus kolmel kaalukategoorial: <20 kg, 20...40 kg ja >40 kg. Pärast 16-nädalast ravi oli JRA paranemisena defineeritud ravivastus (*Definition of Improvement, DOI*) statistiliselt olulisel määral metotreksaadi kasuks ($DOI \geq 30\%$ ($p=0,02$)). Ravile allunud isikutel püsis ravivastus 48 nädalat (vt lõik 4.2). Leflunomiidi ja metotreksaadi põhjustatud kõrvaltoimete esinemine näib olevat sarnane, kuid madalama kehakaaluga isikutel kasutatud annustamise tulemusel jäi ravimkoormus suhteliselt madalaks (vt lõik 5.2). Nende andmete põhjal ei saa anda soovitusi efektiivse ja ohutu annuse kohta.

Psoriaatiline artriit

Kontrollitud randomiseeritud topeltpime uuring 3L01 kinnitas Arava toimet 188 psoriaatilise artriidi patsiendil, kellele manustati leflunomiidi 20 mg päevas. Ravi kestis 6 kuud.

Leflunomiid 20 mg/päevas vähendas psoriaatilise artriidiga patsientide artriidi sümptomeid platseeboga võrreldes oluliselt enam: leflunomiidi grupis oli PsARC (*Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria* – psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumid) ravivastus 59% ja platseebogrupis 29,7% ($p < 0,0001$). Leflunomiidi funktsiooni parandav ning nahakoldeid vähendav toime oli mõõdukas.

Turustamisjärgsed uuringud

Randomiseeritud uuringus hinnati kliinilist ravivastust DMARD-ravi varem mittesaanud varase RA-ga patsientidel ($n=121$), kellele kahes pralleelrühmas manustati kas 20 mg või 100 mg leflunomiidi algse kolmepäevase topeltpimeda perioodi vältel. Algele perioodile järgnes kolmekuuline avatud, säilitusravi periood, mille käigus mõlemas rühmas manustati 20 mg leflunomiidi päevas. Uuringupopulatsioonis ei täheldatud küllastusannuse manustamisest tulenevat täiendavat üldist kasu. Mõlema ravirühma ohutusandmed olid vastavuses leflunomiidi ohutusprofiiliga, kuid patsientidel, kellele manustati leflunomiidi 100 mg küllastusannus, oli suundumus seedetrakti kõrvaltoimete ja maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissageduse suurenemisele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Leflunomiid muundub esmase metabolismi käigus sooleseinas ja maksas kiiresti aktiivseks metaboliidiks A771726 (molekulringi avanemine). Uuringus radioaktiivse ^{14}C -leflunomiidiga kolmel tervel vabatahtlikul ei leitud leflunomiidi muutumatul kujul plasmas, uriinis ega väljaheites. Teistes uuringutes on väga harva plasmas leitud muutumatut leflunomiidi, sedagi vaid kontsentratsioonis suurusjärguga ng/ml. Ainuke plasmas leitav radioaktiivne metaboliit oli A771726. See metaboliit on aluseks praktiliselt kogu Arava toimele *in vivo*.

Imendumine

^{14}C -uuringu ekskretsiooni andmed näitasid, et vähemalt 82%...95% annusest imendub. A771726 maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on väga erinev: see võib ilmned 1...24 tunni jooksul pärast ühekordse annuse manustamist. Leflunomiidi võib võtta koos toiduga, kuna imendumise määr on sama nii täis kui tühja kõhu korral. A771726 väga pika poolväärtusaja (umbes 2 nädalat) tõttu kasutati kliinilistes uuringutes metaboliidi stabiilse plasmakontsentratsiooni kiireks saavutamiseks 100 mg küllastusannuseid 3 päeva vältel. Ilma küllastusannusteta võib püsivate plasmaväärtuste saavutamine aega võtta kuni 2 kuud. Korduvannuste manustamisel uuringutes reumatoidartriidi patsientidele olid 5...25 mg annusvahemikus A771726 farmakokineetilised parameetrid lineaarsed. Nendes uuringutes oli ravimi kliiniline toime tihedalt seotud A771726 plasmakontsentratsiooni ja leflunomiidi päevase annusega. Leflunomiidi 20 mg päevase annuse juures on A771726 keskmine plasmakontsentratsioon püsitasakaalu tingimustes ligikaudu 35 µg/ml. Püsitasakaalu tingimustes on plasmakontsentratsioon ligikaudu 33...35 korda kõrgem kui üksikannuse manustamise järgselt.

Jaotumine

Inimese vereplasmas seondub A771726 ulatuslikult valguga (albumiiniga). Seondumata fraktsioon moodustab ligikaudu 0,62%. Terapeutilises kontsentratsioonivahemikus on A771726 seondumine valguga lineaarne. Reumatoidartriidi või kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel on A771726 seondumine valkudega vereplasmas veidi piiratum ja varieeruvam. A771726 ulatuslik seondumine valguga võib põhjustada teiste kõrge valguseonduvusega ravimite väljatõrjumist. Valguga seondumise koostoime uuringutes *in vitro* nimetatud koostoimet varfariiniga selle kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides siiski ei leitud. Sarnased uuringud näitasid, et ibuprofeen ja diklofenak A771726 seonduvust valkudega ei mõjutanud, ent tolbutamiidiga koosmanustamisel muutus A771726 vaba fraktsioon 2...3-kordseks. A771726 tõrjus sidumiskohtadelt ibuprofeeni, diklofenaki ja tolbutamiidi, kuid nende ravimite seondumata fraktsioonid suurenesid ainult 10%...50%. Ei ole teada, et koostoimel oleks kliinilist tähtsust. Seoses ulatusliku valkudega seondumisega on A771726 näiline jaotusruumala väike (umbes 11 liitrit). Ravim ei kogune eelistatult erütrotsüütidesse.

Biotransformatsioon

Leflunomiid muutub ainevahetuse käigus üheks peamiseks (A771726) ning paljudeks vähemtähtsateks metaboliitideks, sh TFMA (4-trifluorometüülaniilin). Leflunomiidi metaboolset biotransformatsiooni A771726-ks ning A771726 edasist metaboliseerumist ei kontrolli üks ensüüm, selle toimumist on täheldatud mikrosomaalsetes ja tsütosoolsetes tsellulaarsetes fraktsioonides. Koostoime uuringud tsimetidiini (mittespetsiifiline tsütokroom P450 inhibiitor) ja rifampitsiiniga (mittespetsiifiline tsütokroom P450 indutseerija) näitavad, et *in vivo* on CYP ensüümid leflunomiidi metabolismiga seotud ainult vähesel määral.

Eritumine

A771726 eliminatsioon on aeglane, mida iseloomustab ka täheldatav kliirens ligikaudu 31 ml/t. Eliminatsiooni poolväärtusaeg patsientidel on umbes 2 nädalat. Leflunomiidi radioaktiivse annuse manustamise järgselt leiti radioaktiivsust võrdselt väljaheites, arvatavasti sapiga eritumise tõttu, ning uriinis. A771726 leidis uriinis ja väljaheites veel 36 päeva pärast ravimi ühekordset manustamist. Põhilised uriinis leiduvad metaboliidid olid leflunomiidi glükuroniidid (peamiselt 0...24 tunni proovides) ja A771726 oksaniliinhappe derivaat. Peamine väljaheites leiduv komponent oli A771726.

On kindlaks tehtud, et aktiivsõe pulbri suspensiooni või kolestüramiini suukaudne manustamine inimesele viib A771726 eliminatsioonitaseme kiirele ja olulisele tõusule ning plasmakontsentratsiooni alanemisele (vt lõik 4.9). Arvatavasti saavutatakse see gastrointestinaalse dialüüsi ja/või enterohepaatilise ringe katkestamisega.

Neerukahjustus

Leflunomiidi on manustatud 100 mg ühekordse suukaudse annusena 3 hemodialüüsi ja 3 pideva peritoneaalse dialüüsiga (CAPD) patsientidele. Selgus, et A77126 farmakokineetika CAPD patsientidel on sarnane tervete vabatahtlike omaga. Hemodialüüsi korral oli A771726 eliminatsioon kiirem, kuid see polnud tingitud ravimi eemaldamisest dialüsaadiga.

Maksakahjustus

Maksapuudulikkusega patsientide ravi osas andmed puuduvad. Aktiivne metaboliit A771726 seotakse suures osas valguga, metaboliseerub maksas ja elimineerub sapiga eritudes. Maksafunktsiooni häire võib neid protsesse mõjutada.

Lapsed

A771726 farmakokineetikat pärast leflunomiidi suukaudset manustamist uuriti 73 pediaatrilisel patsiendil vanuses 3...17 aastat, kellel oli polüartikulaarse kuluga juveniilne reumatoidartriit (JRA).

Nende uuringuandmete põhjal teostatud populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et pediaatrilistel patsientidel kehakaaluga ≤ 40 kg on A771726 süsteemne ravimkoormus (C_{ss} põhjal mõõdetuna) madalam kui täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel (vt lõik 4.2).

Eakad

Farmakokineetilised andmed vanemaealiste kohta (>65 a.) on piiratud, kuid on kooskõlas nooremate täiskasvanute vastavate näitajatega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suukaudselt ja intraperitoneaalselt manustatud leflunomiidi toimet on uuritud ägeda mürgistuse uuringutes hiirtel ja rottidel. Leflunomiidi korduval suukaudsel manustamisel hiirtele kuni 3 kuu, rottidele ja koertele kuni 6 kuu ning ahvidele kuni 1 kuu vältel ilmnas, et peamisteks toksilisuse märklaudelunditeks olid luuüdi, veri, seedetrakt, nahk, põrn, harknääre ja lümfisõlmed. Peamisteks toimeteks olid aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia ja panmüelopaatia, väljendades aine põhilist toimemehhanismi (DNA sünteesi inhibeerimine). Rottidel ja koertel leiti Heinzi kehakesi ja/või Howell-Jolly kehakesi. Teised toimed südamele, maksale, sarvkestale ja hingamisteedele olid seletatavad immuunsupressioonist tingitud infektsioonidega. Toksilisus avaldus loomadel annuste puhul, mis olid ekvivalentsed inimestel kasutatavate terapeutiliste annustega.

Leflunomiid ei olnud mutageenne. Vähemolulisem metaboliit TFMA (4-trifluorometüülaniin) põhjustas siiski *in vitro* klastogeensust ja punktmutatsioone, ent selle toime avaldumise kohta *in vivo* ei ole piisavalt teavet.

Kartsinogeensuse uuringutes rottidel ei omanud leflunomiid kartsinogeenset toimet. Samalaadses uuringus hiirtega suurenes kõrgeimat annust saanud isaste hiirte grupis maliigse lümfoomi esinemissagedus, arvatavasti leflunomiidi immunosupressiivse toime tõttu. Emaste hiirte grupis täheldati annusest sõltuvat bronhiolo-alveolaarse adenoomi ja kopsukartsinoomi esinemissageduse tõusu. Hiirtel tehtud uuringu tulemuste tähtsus leflunomiidi kliinilise kasutamise seisukohalt ei ole selge.

Loomudelites uurituna puudusid leflunomiidil antigeensed omadused.

Leflunomiid osutus inimestel kasutatavas terapeutilises annusevahemikus rottidele ja küülikutele embrüotoksiliseks ja teratogeenseks ning korduvannustamise toksilisuse uuringutes ilmnasid kõrvaltoimed meessuguelunditele. Viljakus ei vähenenud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Maisitärklis

Povidoon (E1201)

Krospovidoon (E1202)

Veevaba kolloidne räni

Magneesiumstearaat (E470b)

Laktoosmonohüdraat.

Tableti kate:

Talk (E553b)

Hüpromelloos (E464)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 8000.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Blisterpakend: Hoida originaalpakendis.

Pudel: Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend: Alumiinium/Alumiiniumblister. Pakendi suurused: 30 ja 100 kaetud tabletti.

Pudel: 100 ml laiasuudmeline HDPE-pudel keeratava korgi ja niiskuseemaldiga; sisaldab kas 30 või 100 kaetud tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/99/118/001-004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02. september 1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01. juuli 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arava 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 20 mg leflunomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga tablett sisaldab 72 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollakas kuni ookerivärvi kolmnurkne õhukese polümeerikattega tablett, sissepressitud kirjaga ZBO tableti ühel küljel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Leflunomiid on näidustatud täiskasvanud patsientidel:

- aktiivse reumatoidartriidi raviks haigust moduleeriva ravimina (HMR),
- aktiivse psoriaatilise artriidi raviks.

Hiljutine või samaaegne ravi hepatotoksiliste või hematotoksiliste HMR-idega (nt metotreksaat) võib suurendada tõsiste kõrvaltoimete riski, mistõttu ravi alustamist leflunomiidiga tuleb hoolikalt kaaluda, arvestades kasu/riski aspekte.

Ka üleminek leflunomiidilt mõnele teisele HMR-ile ilma puhastusperioodi reegleid järgimata (vt lõik 4.4) võib suurendada kõrvaltoimete riski isegi pikka aega pärast ravimivahetust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi ravis kogenud spetsialist.

Alaniinaminotransferaasi (ALAT) või seerumi glutamopüruvaattransferaasi (SGPT) ja hemogrammi, sh leukogrammi ja trombotsüütide arvu tuleb kontrollida samal ajal ja sama sagedusega:

- enne leflunomiidiga ravi alustamist,
- iga kahe nädala järel esimese kuue ravikuu jooksul ja
- edasi iga 8 nädala järel (vt lõik 4.4).

Annustamine

- Reumatoidartriit: ravi leflunomiidiga alustatakse tavaliselt küllastusannusega 100 mg üks kord päevas esimese 3 päeva vältel. Küllastusannuse ärajätmine võib vähendada kõrvaltoimete tekkeriski (vt lõik 5.1).
Leflunomiidi soovitatav säilitusannus on 10...20 mg üks kord päevas, sõltuvalt haiguse raskusastmest (aktiivsusest).
- Psoriaatiline artriit: ravi leflunomiidiga alustatakse küllastusannusega 100 mg üks kord päevas esimese 3 päeva vältel.

Leflunomiidi soovitatav säilitusannus on 20 mg üks kord päevas (vt lõik 5.1).

Ravitoime algab tavaliselt 4...6 nädala pärast ja võib veelgi paraneda 4...6 kuud.

Kergekujulise neerupuudulikkusega patsientidele ei ole annuse kohandamine vajalik.

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Arava't ei soovitata alla 18-aastaste patsientide raviks, sest efektiivsust ja ohutust juveniilse reumatoidartriidi (JRA) korral ei ole kindlaks tehtud (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Arava tabletid on suukaudseks manustamiseks. Tabletid tuleb alla neelata tervetena piisava koguse veega. Ravimi võtmine koos toiduga ei mõjuta leflunomiidi imendumist.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, peamise aktiivse metaboliidi, teriflunomiidi, või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainetes suhtes (eriti varasem Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs, multiiformne erüteem).
- Maksafunktsiooni häirega patsiendid.
- Raskekujulise immuunpuudulikkusega, nt AIDS-i põdevad patsiendid.
- Patsiendid, kellel on oluliselt häiritud luuüdi funktsioon või väljendunud aneemia, leukopeenia, neutropeenias või trombotsütopeenias, mis ei ole põhjustatud reumatoidartriidist ega psoriaatilisest artriidist.
- Raskete infektsioonidega patsiendid (vt lõik 4.4).
- Mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsiendid, sest selle patsiendirühmas osas puudub piisav kliiniline kogemus.
- Raskekujulise hüpoproteineemiaga patsiendid, nt. nefrootilise sündroomi korral.
- Rasedad või fertiilses eas naised, kes ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid leflunomiidiga ravi ajal ning selle järel niikaua, kuni aktiivse metaboliidi sisaldus vereplasmas on üle 0,02 mg/l (vt ka lõik 4.6). Enne ravi alustamist leflunomiidiga tuleb rasedus välistada.
- Imetavad naised (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Samaaegne ravi hepatotoksilise või hematotoksilise HMR-iga (nt metotreksaat) pole soovitatav.

Leflunomiidi aktiivse metaboliidi A771726 poolväärtusaeg on tavaliselt 1...4 nädalat. Tõsised kõrvaltoimed (nt hepatotoksilisus, hematotoksilisus või allergilised reaktsioonid, vt allpool) võivad ilmuda isegi siis, kui ravi leflunomiidiga on lõpetatud. Seetõttu, kui nimetatud toksilisus ilmneb või mõnel muul põhjusel on vajalik A771726 kiire eemaldamine organismist, tuleb teostada puhastusprotseduur. Sõltuvalt kliinilisest vajadusest võib protseduuri korrata.

Puhastusprotseduuri ja teiste soovitatavate protseduuride kohta enne planeeritud või planeerimata rasedust vt lõik 4.6.

Maksareaktsioonid

Leflunomiidravi ajal on esinenud üksikuid tõsiseid maksakahjustusi, sealhulgas surmaga lõppenud juhte. Enamus juhtudest tekkis esimese 6 ravikuu jooksul. Sageli oli tegu samaaegse raviga teiste hepatotoksiliste ravimitega. Soovitusi patsiendi jälgimiseks tuleb rangelt järgida.

ALAT (SGPT) väärtusi tuleb kontrollida enne ravi alustamist leflunomiidiga ning esimese 6 ravikuu jooksul sama sagedusega kui hemogrammigi (iga 2 nädala järel) ja edaspidi iga 8 nädala järel.

Kui ALAT (SGPT) väärtus ületab 2...3 korda normi ülemise piiri, võib kaaluda annuse vähendamist 20 mg-lt 10 mg-le ning analüüse tuleb nädalase intervalliga korrata. Ravi leflunomiidiga tuleb katkestada ning alustada puhastusprotseduuri juhul kui ALAT (SGPT) aktiivsuse väärtused on püsivalt enam kui 2 korda üle normi ülemise piiri või kui ALAT aktiivsuse väärtused on enam kui 3 korda üle normi ülemise piiri. Leflunomiidravi lõppedes on soovitatav maksaensüümide kontrollimist jätkata kuni nende väärtuste normaliseerumiseni.

Võimaliku lisanduva hepatotoksilise toime tõttu soovitatakse vältida alkoholi tarbimist ravi ajal leflunomiidiga.

Kuna leflunomiidi aktiivne metaboliit A771726 seondub ulatuslikult verevalkudega ning elimineerub metaboliseerudes maksas ja eritudes sapiga, võib A771726 plasmakontsentratsioon olla hüpoproteineemilistel patsientidel suurenenud. Arava on vastunäidustatud raskekujulise hüpoproteineemiaga või maksafunktsiooni häirega patsientidel (vt lõik 4.3).

Hematoloogilised reaktsioonid

Koos ALAT väärtustega tuleb kontrollida ka hemogrammi, sealhulgas leukogrammi ja trombotsüüte enne leflunomiidiga ravi alustamist, samuti iga 2 nädala järel esimesel 6 ravikuul ning seejärel iga 8 nädala järel.

Aneemia, leukopeenia ja/või trombotsütopeeniaga patsientidel, samuti luuüdi funktsiooni kahjustatuse või luuüdi supressiooni riskiga patsientidel on hematoloogiliste häirete risk suurenenud. Selliste toimete ilmnemisel tuleb kaaluda puhastusprotseduuri (vt allpool) läbiviimist A771726 plasmakontsentratsiooni langetamiseks.

Raskekujuliste hematoloogiliste reaktsioonide, kaasaarvatud pantsütopeenia korral tuleb ravi Arava'ga ja igasugune samaaegne müelosupressiivne ravi katkestada ning alustada leflunomiidi puhastusprotseduuri.

Kombinatsioonid teiste ravimitega

Leflunomiidi kasutamist koos reumaatiliste haiguste raviks kasutatavate malaariavastaste ravimitega (nt klorokviin ja hüdroksüklorokviin), lihasesse või suu kaudu manustatavate kullapreparaatidega, D-penitsillamiiniga, asatiopriiniga ning teiste immunosupressantidega, sh kasvaja nekroosifaktor alfa inhibiitorid, ei ole randomiseeritud uuringutes adekvaatselt siiani uuritud (va metotreksaat, vt lõik 4.5). Kombineeritud ravi ning eriti pikaajalise raviga seotud riski suurus on teadmata. Leflunomiidi kombinatsioon mõne teise HMRiga iga (nt metotreksaat) pole soovitatav, kuna see võib põhjustada lisa- või sünergistlikku toksilisust (nt hepato- või hematotoksilisust).

Teriflunomiidi ei ole soovitatav manustada koos leflunomiidiga, sest leflunomiid on teriflunomiidi lähteaine.

Ravimi vahetus

Kuna leflunomiid püsib organismis pikka aega, võib üleminek leflunomiidilt mõnele teisele HMR-ile (nt metotreksaat) ilma puhastusprotseduurita (vt allpool) suurendada täiendava riski tõenäosust ka pikka aega pärast vahetamist (nt kineetiline koostoime, organtoksilisust).

Samamoodi võib hiljutine ravi hepatotoksiliste või hematotoksiliste preparaatidega (nt metotreksaat) põhjustada enam kõrvaltoimeid, seetõttu tuleb ravi alustamist leflunomiidiga nimetatud kasu/riski ohu aspektist hoolikalt kaaluda ja pärast ravimi vahetust patsiendi seisundit sagedamini jälgida.

Nahareaktsioonid

Haavandilise stomatiidi korral tuleb leflunomiidravi katkestada.

Väga harva on leflunomiidiga ravitud patsientidel esinenud Stevens-Johnsoni sündroomi või toksilist epidermolüüsi ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (DRESS). Selliste naha ja/või limaskestareaktsioonide ilmnemisel, mis annavad alust kahtlustada ülalnimetatud raskekujulisi reaktsioone, tuleb Arava ja muu võimalikult seotud ravi katkestada ning alustada leflunomiidi puhastusprotseduuriga. Vajalik on täielik puhastusprotseduur. Leflunomiidravi kordamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Leflunomiidi kasutamise järgselt on täheldatud mädavillilist psoriaasi ja psoriaasi süvenemist. Arvestades patsiendi haigust ja eelnevat kulgu võiks kaaluda ravi katkestamist.

Leflunomiidiga ravi ajal võivad patsientidel tekkida nahahaavandid. Kui kahtlustatakse leflunomiidiga seotud nahahaavandit või kui nahahaavandid püsivad hoolimata asjakohasest ravist, tuleb kaaluda leflunomiidi ärajätmist ja täielikku puhastusprotseduur. Otsus jätkata ravi leflunomiidiga pärast nahahaavandeid peab põhinema kliinilisel hinnangul haava piisava paranemise kohta.

Leflunomiidiga ravi ajal võib patsientidel tekkida operatsioonijärgne haavade paranemise häire. Individuaalse hindamise põhjal võib kaaluda leflunomiidiga ravi katkestamist perioperatiivsel perioodil ja rakendada allpool kirjeldatud puhastusprotseduur. Katkestamise korral peab otsus jätkata ravi leflunomiidiga põhinema kliinilisel hinnangul haava piisava paranemise kohta.

Infektsioonid

Teadaolevalt võib immuunsupressiivne ravi – nt leflunomiid – põhjustada patsientide suuremat vastuvõtlikkust infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide suhtes. Infektsioonid võivad oma kulult olla raskemad, nõudes seetõttu varast ja hoolikat ravi. Raskekujuliste kontrollimatute infektsioonide tekkimisel võib olla vajalik leflunomiidi manustamise peatamine ja puhastusprotseduur alustamine nagu allpool kirjeldatud.

Harvadel juhtudel on patsientidel, kes saavad leflunomiid-ravi koos teiste immunosupressantidega, täheldatud progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat (PML).

Enne ravi alustamist tuleb kõiki patsiente kontrollida aktiivse ja inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes vastavalt kohalikele nõuetele. See võib hõlmata haiguse anamneesi, võimalikku varasemat kontakti tuberkuloosiga ja/või asjakohast sõeluuringut, nt kopsude röntgenuuring, tuberkuliiniproov ja/või gamma-interferooni vabanemise analüüs, vastavalt nõuetele. Arstid peavad meeles pidama tuberkuliini nahaproovi valenegatiivse tulemuse võimalust, eriti raskes seisundis või immuunpuudulikkusega patsientidel. Patsiente, kes on põdenud tuberkuloosi, tuleb hoolikalt jälgida infektsiooni võimaliku taastekke tõttu.

Respiratoorsed reaktsioonid

Ravi ajal leflunomiidiga on teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest ja harvadel juhtudel pulmonaarsest hüpertensioonist (vt lõik 4.8). Varasema interstitsiaalse kopsuhaigusega patsientidel võib nende haiguste tekkerisk olla suurem. Interstitsiaalne kopsuhaigus on potentsiaalselt surmaga lõppev haigus, mis võib ravi ajal ägedal kujul esineda. Pulmonaarsete sümptomite, nagu köha ja düspnoe, tekkimisel võib olla vajalik lõpetada ravi lõpetamise ning viia läbi põhjalikumad uuringud.

Perifeerne neuropaatia

Arava'ga ravitavatel patsientidel on teatatud perifeerse neuropaatia juhtudest. Enamik patsientidest paranes pärast ravi katkestamist Arava'ga. Lõpptulemused varieerusid siiski suuresti: st mõnedel patsientidel neuropaatia taandus ja mõnedel patsientidel sümptomid püsisid. Perifeerse neuropaatia tekkeriski suurendavad vanus üle 60 aasta, kaasuv ravi neurotoksiliste ravimitega ja diabeet. Kui Arava'ga ravitava patsiendil tekib perifeerne neuropaatia, tuleb kaaluda ravi katkestamist Arava'ga ja ravimi puhastusprotseduuri tegemist (vt lõik 4.4).

Koliit

Leflunomiidiga ravitud patsientidel on teatatud koliidi, sh mikroskoopilise koliidi juhtudest. Leflunomiidiga ravitavatel patsientidel, kellel on seletamatu krooniline kõhulahtisus, tuleb teha asjakohased diagnostilised protseduurid.

Vererõhk

Enne ravi alustamist leflunomiidiga ning hiljem regulaarselt ravi ajal tuleb kontrollida vererõhku.

Lapse eostamine (soovitused meestele)

Meespatsiendid peavad olema teadlikud võimalikust isalt lähtuvast lootetoksilisusest. Ravi ajal leflunomiidiga peab olema tagatud usaldusväärne rasestumisvastane kaitse. Isalt lähtuva lootetoksilisuse riski kohta andmed puuduvad. Vastavaid loomkatseid ei ole läbi viidud. Võimaliku riski minimeerimiseks peaksid meespatsiendid, kes soovivad last eostada, katkestama ravi leflunomiidiga ning võtma 8 g kolestüramiini 3 korda päevas 11 päeva jooksul või 50 g aktiivsöepulbrit 4 korda päevas 11 päeva jooksul.

Kummalgi juhul määratakse seejärel esimest korda A771726 kontsentratsioon vereplasmas. Seejärel, vähemalt 14 päeva möödudes, määratakse A771726 kontsentratsioon vereplasmas uuesti. Kui mõlemal korral on metaboliidi plasmakontsentratsioon alla 0,02 mg/l ning oodatakse veel vähemalt 3 kuud, on lootetoksilisuse risk väga madal.

Puhastusprotseduur

8 g kolestüramiini manustatakse 3 korda päevas. Alternatiivselt manustatakse 50 g aktiivsöe pulbrit 4 korda päevas. Täieliku puhastumiseks kulub tavaliselt 11 päeva. Protseduuri kestust võib muuta sõltuvalt kliinilistest või laboratoorsetest parameetritest.

Laktoos

Arava sisaldab laktoosi. Seda ravimit ei tohi võtta patsiendid harvaesinevate pärilike haigustega nagu galaktoositalumatus, Lappi laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäired.

Mõju ioniseeritud kaltsiumi sisalduse määramisele

Sõltuvalt kasutatavast ioniseeritud kaltsiumi analüsaatorist (nt vere gaasianalüsaator) võib ioniseeritud kaltsiumi sisalduse mõõtetulemus ravi ajal leflunomiidi ja/või teriflunomiidiga (leflunomiidi aktiivne metaboliit) olla väärtelt liiga madal. Seetõttu tuleb leflunomiidi või teriflunomiidiga ravitavatel patsientidel täheldatud ioniseeritud kaltsiumi sisalduse languse usaldusväärsusesse suhtuda kahtlevalt. Kaheldavate mõõtetulemuste korral on soovitatav määrata albumiinkorrigeeritud seerumi kaltsiumi kogusisaldus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Hiljutine või samaaegne hepatotoksiliste või hematotoksiliste ravimite manustamine, samuti selliste ravimite manustamine pärast ravi leflunomiidiga ilma järgneva puhastusperioodita võib lisada

kõrvaltoimete teket (vt ka juhendit kombinatsioonide kohtateiste ravimitega, lõik 4.4). Seetõttu on vahetult pärast preparaadi vahetust soovitatav hoolikas maksa- ja verenäitajate kontrollimine.

Metotreksaat

Väikeses uuringus (n=30), mille käigus manustati leflunomiidi (10...20 mg päevas) koos metotreksaadiga (10...25 mg nädalas), leiti viiel patsiendil 30-st 2...3-kordne maksaensüümide aktiivsuse tõus. Ensüümide aktiivsus normaliseerus kõigil juhtudel: kahel juhul ravi jätkudes mõlema ravimiga ning kolmel juhul leflunomiidi manustamise katkestamise järgselt. Enam kui 3-kordset tõusu täheldati veel 5 patsiendil. Ka need muutused normaliseerusid, 2 patsiendil ravi jätkamisel mõlema ravimiga ja 3 patsiendil pärast leflunomiidravi katkestamist.

Reumatoidartriidi patsientidel ei täheldatud leflunomiidi (10...20 mg päevas) ja metotreksaadi (10...25 mg päevas) vahelist farmakokineetilist koostoimet.

Vaktsineerimine

Kliinilised andmed vaktsineerimise efektiivsuse ja ohutuse kohta ravi ajal leflunomiidiga puuduvad. Elusvaktsiinidega vaktsineerimine ei ole soovitatav. Elusvaktsiinidega vaktsineerimise planeerimisel pärast ravi lõpetamist Leflunomide Winthrop'iga, tuleb arvestada leflunomiidi pika poolväärtusajaga.

Varfariin ja teised kumariini tüüpi antikoagulandid

Leflunomiidi ja varfariini koosmanustamisel on teatatud protrombiini aja pikenemise üksikjuhtudest. Kliinilise farmakoloogia uuringus (vt allpool) täheldati A771726 ja varfariini farmakodünaamilist koostoimet. Varfariini või teiste kumariini tüüpi antikoagulantide samaaegsel manustamisel on soovitatav rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) hoolikas jälgimine ja monitooring.

MSPVA/kortikosteroidid

Juhul kui patsient juba kasutab mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA) ja/või kortikosteroide, võib ta seda jätkata ka pärast ravi alustamist leflunomiidiga.

Teiste ravimite toime leflunomiidile:

Kolestüramiin või aktiivsüsi

Leflunomiidiga ravitavatele patsientidele ei ole soovitatav samaaegselt manustada kolestüramiini või aktiivsöepulbrit, kuna see põhjustab A771726 (leflunomiidi aktiivne metaboliit; vt ka lõik 5) plasmakontsentratsiooni kiiret ja olulist langust. Selle mehhanismiks arvatakse olevat enterohepaatilise ringe katkemine ja/või A771726 gastrointestinaalne dialüüs.

CYP450 inhibiitorid ja indutseerijad

In vitro inhibeerimisuurinud inimese maksa mikrosoomidega näitavad, et tsütokroom P450(CYP) 1A2, 2C19 ja 3A4 osalevad leflunomiidi biotransformatsioonis. *In vivo* läbiviidud koostoime uuring leflunomiidi ja tsimetidiiniga (mittespetsiifiline tsütokroom P450 (CYP) inhibiitor) on näidanud olulise toime puudumist A771726-le. Leflunomiidi ühekordse annuse samaaegsel manustamisel rifampitsiini (mittespetsiifiline tsütokroom P450 indutseerija) korduvaid annuseid saavatele isikutele suurenesid A771726 plasmaväärtused umbes 40%, samal ajal kui AUC ei muutunud oluliselt. Nimetatud efekti mehhanism on ebaselge.

Leflunomiidi toime teistele ravimitele

Suukaudsed kontratseptiivid

Uuringus, mille käigus manustati leflunomiidi tervetele naissoost vabatahtlikele üheaegselt kolmefaasilise suukaudse kontratseptiiviga, mis sisaldas 30 µg etinüülöstradiooli, ei leitud kontratseptiivide toime vähenemist ega A771726 farmakokineetika muutust. Täheldati farmakokineetilist koostoimet A771726 ja suukaudsete kontratseptiividega (vt allpool).

On tehtud järgnevad A771726 (leflunomiidi peamine aktiivne metaboliit) farmakokineetilised ja farmakodünaamilised koostoimeuuringud. Leflunomiidi soovituslike annuste kasutamisel ei saa välistada koostoimeid sarnaste ravimitega, mistõttu leflunomiidiga ravitaval patsientidel tuleb arvestada uuringu tulemuste ja soovitustega alljärgnevalt:

Toime repagliniidile (CYP2C8 substraat)

A771726 korduval manustamisel täheldati repagliniidi keskmise C_{max} ja AUC tõusu (vastavalt 1,7 ja 2,4 korda), A771726 inhibeerib eeldatavasti CYP2C8 *in vivo*. Seetõttu on soovitatav jälgida patsiente, kellele samaaegselt manustatakse ravimeid, mis biotransformeeruvad CYP2C8 vahendusel nt repagliniid, paklitakseel, pioglitason või rosiglitason, sest süsteemne saadavus võib suurened.

Toime kofeiinile (CYP1A2 substraat)

A771726 korduval manustamisel täheldati kofeiini keskmise C_{max} ja AUC langust (CYP1A2 substraat) vastavalt 18% ja 55%, A771726 on eeldatavasti CYP2A2 nõrk indutseerija *in vivo*. Seetõttu tuleb ravi ajal ettevaatusega kasutada ravimeid, mis biotransformeeruvad CYP1A2 vahendusel (nt duloksetiin, alosetroon, teofülliin ja tisanidiin), kuna see võib põhjustada nende ravimite efektiivsuse vähenemist.

Toime orgaaniliste anioonide transporter 3 (OAT3) substraatidele

A771726 korduval manustamisel täheldati tsefakloori keskmise C_{max} ja AUC tõusu (vastavalt 1,43 ja 1,54 korda), A771726 inhibeerib eeldatavasti OAT3 *in vivo*. Seetõttu on vaja ettevaatlik olla kui manustatakse samaaegselt OAT3 substraatidega nagu tsefakloor, bensüülpenitsilliin, tsiprofloksatsiin, indometatsiin, ketoprofeen, furosemiid, tsimetidiin, metotreksaat, zidovudiin.

Toime rinnavähi resistentsusvalgule (ingl *Breast Cancer Resistance Protein*, BRCP) ja/või orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide B1 ja B3 (OATP1B1/B3) substraatidele

A771726 korduval manustamisel täheldati rosuvastatiini keskmise C_{max} ja AUC tõusu (vastavalt 2,65 ja 2,51 korda). Rosuvastatiini sisalduse suurenemine vereplasmas ei mõjutanud HMG-CoA reduktaasi aktiivsust. Samaaegsel kasutamisel ei tohi rosuvastatiini annus ületada 10 mg üks kord ööpäevas. BRCP teiste substraatide (nt metotreksaat, topotekaan, sulfasalasiin, daunorubitsiin, doksorubitsiin) ja OATP substraatide, eriti HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (nt simvastatiin, atorvastatiin, pravastatiin, metotreksaat, nategliniid, repagliniid, rifampitsiin), samaaegsel manustamisel tuleb olla ettevaatlik. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida nähtude ja sümptomite suhtes, mis viitavad nende ravimite süsteemse saadavuse suurenemisele ja kaaluda nende ravimite annuse vähendamist.

Toime suukaudsele kontratseptiivile (0,03 mg etinüülöstradiooli ja 0,15 mg levonorgestreeli)

A771726 korduval manustamisel täheldati etinüülöstradiooli keskmise C_{max} ja AUC_{0...24} tõusu (vastavalt 1,58 ja 1,54 korda) ja levonorgestreeli keskmise C_{max} ja AUC_{0...24} tõusu (vastavalt 1,58 ja 1,54 korda). Kuigi taoline koostoime ei oma oodatavasti kõrvaltoimet suukaudsete kontratseptiivide efektiivsusele, tuleb sellega arvestada suukaudse kontratseptiivi valikul.

Toime varfariinile (CYP2C9 substraat)

A771726 korduv manustamine ei mõjutanud S-varfariini farmakokineetikat, mis näitab, et A771726 ei ole CYP2C9 inhibiitor või indutseerija. A771726 ja varfariini koosmanustamisel täheldati rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) maksimaalse väärtuse vähenemist 25%, võrreldes ainult varfariini manustamisega. Varfariiniga koosmanustamisel on soovitatav hoolikalt jälgida ja monitoorida INR-i väärtust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse ajal kasutatuna võib leflunomiidi aktiivne metaboliit A771726 põhjustada tõsiseid väärenguid.

Raseduse ajal on Arava vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni 2 aastat pärast ravi lõpetamist (vt “ooteperiood” allpool) või kuni 11 päeva pärast ravi lõppu (vt lühendatud “puhastusperiood” allpool) kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Patsienti tuleb informeerida, et menstruatsiooni hilinemisel või muude rasedusele viitavate sümptomite korral tuleb sellest viivitamatult oma arsti teavitada võimaliku raseduse tuvastamiseks. Raseduse korral peavad arst ja patsient rasedust ohustavaid riske arutama. On võimalik, et aktiivse metaboliidi taseme kiirel vähendamisel veres koheselt pärast menstruatsiooni hilinemist, kasutades allpool kirjeldatud ravimi elimineerimise protseduuri, saab leflunomiidist tekkivat riski lootele vähendada.

Väikesemahulises prospektiivses uuringus osalenud naistel (n=64), kes rasestusid tahtmatult, jätkates ravi leflunomiidiga kuni kolm nädalat pärast rasestumist, millele järgnes ravimi elimineerimisprotseduur, ei täheldatud märkimisväärsed erinevusi ($p=0,13$) suurte struktuursete arenguhäirete üldises esinemissageduses (5,4%), võrreldes võrdlusrühmadega (4,2% sarnase haigusega rühmas (n=108) ja 4,2% tervetel rasedatel (n=78)).

Naistele, kes on leflunomiidi ravil ning soovivad rasestuda, soovitatakse ühte järgmistest protseduuridest, et kindlustada, et loode ei oleks eksponeeritud A771726 toksilistele kontsentratsioonidele (eesmärgiks on plasmakontsentratsioon alla 0,02 mg/l):

Ooteperiood

A771726 kontsentratsioon vereplasmas püsib pikaajaseks kõrgemana kui 0,02 mg/l. Kontsentratsioon langeb alla 0,02 mg/l eeldatavasti ligikaudu 2 aastat pärast ravi lõpetamist leflunomiidiga.

Pärast 2 aastat kestnud ooteperioodi mõõdetakse esimest korda A771726 kontsentratsiooni plasmas. Seejärel määratakse A771726 plasmakontsentratsioon uuesti vähemalt 14 päeva möödudes. Kui mõlemal korral on metaboliidi plasmakontsentratsioonid alla 0,02 mg/l, ei ole eeldatavasti teratogeensuse ohtu.

Lisainformatsiooni saamiseks kontsentratsiooni määramise kohta pöörduge müügiloa hoidja või selle kohaliku esindaja poole (vt lõik 7).

Puhastusprotseduur

Pärast ravi lõpetamist leflunomiidiga:

- manustatakse 8 g kolestüramiini 3 korda päevas 11 päeva jooksul.
- alternatiivselt manustatakse 50 g aktiivsöepulbrit 4 korda päevas 11 päeva jooksul.

Enne eostamist on kummagi puhastusprotseduuri järgselt siiski nõutav kontsentratsiooni langus vereplasmas allapoole 0,02 mg/l, tuvastatuna kahes laboratoorses analüüsis vähemalt 14-päevase intervalliga ning pooleteisekuune ooteperiood pärast nõutava kontsentratsiooni esmakordset tuvastamist.

Naisi, kes soovivad rasestuda, tuleb teavitada, et enne rasestumist ja pärast ravi katkestamist on nõutav 2-aastane ooteperiood. Juhul, kui kuni 2-aastane ooteperiood usaldusväärseid kontratseptiive kasutades tundub ebapraktiline, on soovitatav profülaktiline puhastusprotseduur.

Nii kolestüramiin kui ka aktiivsöepulber võivad mõjutada östrogeenide ja gestageenide imendumist sedavõrd, et suukaudsed rasestumisvastased ravimid ei taga usaldusväärset kontratseptsiooni puhastusperioodi vältel, mil kasutatakse kolestüramiini või aktiivsöepulbrit. Soovitav on kasutada alternatiivseid kontratseptsioonimeetodeid.

Imetamine

Loomkatsed on näidanud, et leflunomiid ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Seetõttu ei tohi imetavad naised leflunomiidi kasutada.

Fertiilsus

Fertiilsuse loomkatsed ei ole näidanud toimet isas- ja emasloomade fertiilsusele, kuid korduvtoksilisuse uuringutes täheldati kõrvaltoimeid isasloomade suguorganites (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Selliste kõrvaltoimete, nagu pearingluse esinemisel võivad patsiendi kontsentreerumisvõime ja reaktsioonikiirus olla häiritud. Sellistel juhtudel tuleb autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest loobuda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud leflunomiidi kõrvalnähud on: kergekujuline vererõhu tõus, leukopeenia, paresteesia, peavalu, peapööritus, diarröa, iiveldus, oksendamine, suu limaskesta kahjustused (nt aftoosne stomatiit, suuhaavandid), kõhuvalu, juuste suurenenud väljalangemine, ekseem, lööve (sealhulgas makulopapuloosne lööve), pruuritus, kuiv nahk, tenosünooviit, CPK tõus, anoreksia, kehakaalu langus (tavaliselt mitteoluline), asteenia, kerged allergilised reaktsioonid ja maksanäitajate tõus (transaminaasid (eriti ALAT), harvem gamma-GT, alkaalne fosfataas, bilirubiin)).

Kõrvaltoimete oodatava sageduse klassifikatsioon:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Harv: tõsised infektsioonid, kaasa arvatud sepsis, mis võib osutuda fataalseks.

Sarnaselt teiste immunosupressiivsete ravimitega võib leflunomiid suurendada vastuvõtlikkust infektsioonidele, kaasa arvatud oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4). Seega võib infektsioonide üldine esinemissagedus tõusta (eriti riniit, bronhiit ja pneumoonia).

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Mõnede immunosupressantide kasutamisel suureneb malignisatsiooni, eriti lümfoproliferatiivsete häirete oht.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: leukopeenia (leukotsüüdid $< 2 \times 10^9/l$)

Aeg-ajalt: aneemia, kerge trombotsütopeenia (trombotsüüdid $< 100 \times 10^9/l$)

Harv: pantsütopeenia (võimalik antiproliferatiivne tekkemehhanism), leukopeenia (leukotsüüdid $< 2 \times 10^9/l$), eosinofiilia

Väga harv: agranulotsütoos

Müelotoksiliste ravimite vahetult eelnev, samaaegne või järgnev kasutamine võib olla seotud hematoloogilise riski tõusuga.

Immuunsüsteemi häired

Sage: kerged allergilised reaktsioonid
Väga harv: tõsised anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid, vaskuliit, kaasa arvatud nahaveresoonte nekrotiseeriv vaskuliit

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: CPK tõus
Aeg-ajalt: hüpokaleemia, hüperlipideemia, hüpofosfateemia
Harv: LDH tõus
Teadmata: hüpourikeemia

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: ärevus

Närvisüsteemi häired

Sage: paresteesia, peavalu, pööratustunne, perifeerne neuropaatia.

Südame häired

Sage: vererõhu kerge tõus
Harv: vererõhu tõsine tõus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: interstitsiaalne kopsuhaigus (kaasa arvatud interstitsiaalne pneumoniit), mis võib osutada fataalseks
Teadmata: pulmonaarne hüpertensioon

Seedetrakti häired

Sage: koliit, sh mikroskoopiline koliit, nt lümfotsütaarne koliit, kollageenkoliit, diarröa, iiveldus, oksendamine, suu limaskestast kahjustus (nt aftoosne stomatiit, haavandid suus), kõhuvalu
Aeg-ajalt: maitsetundlikkuse häired
Väga harv: pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

Sage: maksanäitajate tõus (transaminaasid, eriti ALAT, vähem sageli gamma-GT, alkaalne fosfataas, bilirubiin)
Harv: hepatiit, ikterus/kolestaas
Väga harv: tõsine maksakahjustus, nt maksapuudulikkus ja äge maksanekroos, mis võib osutada fataalseks

Naha ja nahaaluskoe kahjutused

Sage: juuste suurenemine väljalangemine, ekseem, lööve (sh makulopapulaarne lööve), sügelus, kuiv nahk
Aeg-ajalt: urtikaaria
Väga harv: toksiline epidermolüüs, Stevens-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
Teadmata: naha erütematoosluupus, mädavilliline psoriaas või psoriaasi süvenemine, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS), nahahaavand

Lihaskoe ja sidekoe häired

Sage: tenosünooviit
Aeg-ajalt: kõõlusrebend

Neerude ja kuseteede häired

Teadmata: neerupuudulikkus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Teadmata: marginaalne (pöörduv) sperma kontsentratsiooni, spermarakkude arvu ja kiire progressiivse liikumisvõime langus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: anoreksia, kaalukaotus (tavaliselt väheoluline), astenia

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Teatatud on kroonilistest üleannustamistest patsientidel, kes võtsid Arava't soovitatavast päevaannusest kuni viis korda suuremates annustes ning ägedast üleannustamisest täiskasvanutel ja lastel. Enamusel üleannustamise juhtudest ei teatatud kõrvaltoimetest. Esines järgmisi kõrvaltoimeid, mis vastasid leflunomiidi ohutusprofiilile: kõhuvalu, iiveldus, diarröa, maksaensüümide aktiivsuse tõus, aneemia, leukopeenia, sügelus ja lööve.

Ravi

Üleannustamise või mürgistuse korral on eliminatsiooni kiirendamiseks soovitatav manustada kolestüramiini või aktiivsütt. Kolmele tervele vabatahtlikule suukaudselt manustatud kolestüramiini annuses 8 g kolm korda päevas 24 tunni vältel vähendas A771726 plasmakontsentratsiooni ligikaudu 40% võrra 24 tunni jooksul ning 49%...65% võrra 48 tunni jooksul.

Aktiivsöe (pulbrist valmistatud suspensioon) manustamine suukaudselt või nasogastraalsondiga (50 g iga 6 tunni järgi 24 tunni vältel) vähendas aktiivse metaboliidi A771726 plasmakontsentratsiooni 37% 24 tunni jooksul ning 48% 48 tunni jooksul.

Kliinilisel vajadusel võib nimetatud puhastusprotseduure korrata.

Hemodialüüsi ja kroonilise ambulatoorse peritoneaaldialüüsi (CAPD) uuringud on näidanud, et leflunomiidi peamine metaboliit, A771726, ei ole dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AK01.

Farmakoloogilised andmed inimestel

Leflunomiid on antiproliferatiivsete omadustega haiguse kulgu modifitseeriv reumavastane ravim.

Farmakoloogilised andmed loomadel

Leflunomiid on efektiivne artriidi ja teiste autoimmuunsete haiguste ning siirdamise loomudelites, peamiselt sensitisatsioonifaasis manustatuna. Ravimil on immunomoduleerivad/immunosupressiivsed omadused: see toimib antiproliferatiivselt ning põletikuvastaselt. Autoimmuunsete haiguste

loomudelites saavutati leflunomiidiga parim kaitseefekt siis, kui seda manustati haiguse progresseerumise varases faasis.

In vivo metaboliseerub toimeaine kiiresti ja peaaegu täielikult A771726-ks, mis on *in vitro* aktiivne ning ilmselt on aluseks terapeutilisele toimele.

Toimemehhanism

Leflunomiidi aktiivne metaboliit A771726 inhibeerib inimese ensüümi dihidroorotaat dehüdrogenaasi (DHODH) ning on antiproliferatiivselt aktiivne.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit

Arava efektiivsust reumatoidartriidi ravis demonstreeriti neljas kontrollrühmaga (ühes II faasi ning kolmes III faasi) uuringus. II faasi uuringus YU203 osales 402 aktiivse reumatoidartriidiga isikut, kellele manustati juhuvaliku alusel kas platseebot (n=102) või leflunomiidi 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) või 25 mg (n=104) päevas. Ravi kestus oli 6 kuud.

III faasi uuringutes manustati kõigile leflunomiidi saavatele patsientidele algannusena 100 mg 3 päeva jooksul.

Uuringus MN301 manustati 358 aktiivse reumatoidartriidiga isikule randomiseeritult kas leflunomiidi 20 mg/päevas (n=133), sulfasalasiini 2 g/päevas (n=133) või platseebot (n=92). Ravi kestus oli 6 kuud.

Uuring MN303 oli vabatahtlik 6-kuuline uuringu MN301 pimendatud jätku-uuring ilma platseebovõrdlusgrupita, mille tulemuseks oli 12-kuulise leflunomiid- ja sulfasalasiinravi võrdlus.

Uuringus MN302 manustati 999 aktiivse reumatoidartriidiga isikule juhuvaliku alusel kas leflunomiidi 20 mg/päevas (n=501) või metotreksaati suurenevas annuses 7,5 mg/nädalas kuni 15 mg/nädalas (n=498). Folaadi lisamine oli vabatahtlik, seda kasutati ainult 10% patsientidest. Ravi kestus oli 12 kuud.

Uuringus US301 manustati 482 aktiivse reumatoidartriidiga isikule juhuvaliku alusel kas leflunomiidi 20 mg/päevas (n=182), metotreksaati suurenevas annuses 7,5 mg/nädalas kuni 15 mg/nädalas (n=182) või platseebot (n=118). Kõik patsiendid said lisaks 1 mg folaati kaks korda päevas. Ravi kestus oli 12 kuud.

Kõigis 3 platseebokontrolliga uuringus oli leflunomiid, manustatuna vähemalt 10 mg/päevas (10...25 mg uuringus YU203, 20 mg uuringutes MN301 ja US301), reumatoidartriidi nähtude ja sümptomite vähendamisel platseebost statistiliselt oluliselt efektiivsem. ACR (*American College of Rheumatology*) poolt läbi viidud uuringus YU203 saavutati platseeborühmas ravivastus 27,7% ning leflunomiidi rühmas annusega 5 mg/päevas 31,9%, 10 mg/päevas 50,5% ja 25 mg/päevas 54,5%. III faasi uuringutes olid ACR ravivastuse näitajad ravirühmas, mille patsientidele manustati leflunomiidi 20 mg/päevas, 54,6% ja platseeborühmas 28,6% (uuring MN301), ning uuringus US301 vastavalt 49,4% ja 26,3%. 12-kuulise aktiivse ravi järgselt oli ACR ravivastuse näitaja leflunomiidiga ravitud patsientidel 52,3% (uuringud MN301/303), 50,5% (uuring MN302) ja 49,4% (uuring US301), võrreldes 53,8% sulfasalasiiniga ravitud patsientidel (uuring MN301/303) ning 64,8% (uuring MN302) ja 43,9% (uuring US301) metotreksaadiga ravitud patsientidel. Uuringus MN302 osutus leflunomiid oluliselt vähem efektiivseks kui metotreksaat. Siiski ei täheldatud uuringus US301 leflunomiidi ja metotreksaadi vahel esmastes efektiivsusnäitajates olulisi erinevusi. Leflunomiidi ja sulfasalasiini vahel ei täheldatud erinevust (uuring MN301). Leflunomiidi ravitoime ilmnis 1 kuu jooksul, stabiliseerus 3...6 kuu vältel ja kestis kogu raviperioodi.

Randomiseeritud, topeltpimemeetodil teostatud paralleelgruppidega samaväärsuse uuringus võrreldi kahe erineva leflunomiidi säilitusannuse, 10 mg ja 20 mg, suhtelist efektiivsust. Tulemuste põhjal võib järeldada, et säilitusannusega 20 mg päevas saavutati parem efektiivsus; teisalt, ohutustulemused olid paremad säilitusannusega 10 mg päevas.

Lapsed

Leflunomiidi uuriti ühes paljukeskuselises randomiseeritud topeltpimemeetodil teostatud aktiivse kontrollrühmaga uuringus, milles osales 94 (47 ravihaara kohta) polüartikulaarse kuluga juveniilse

reumatoidartriidiga patsienti. 3...17 aasta vanustel patsientidel oli aktiivne polüartikulaarse kuluga JRA, sõltumata selle algustüübist; patsiente ei olnud varem ravitud metotreksaadi või leflunomiidiga. Selles uuringus põhinesid leflunomiidi küllastus- ja säilitusannus kolmel kaalukategoorial: <20 kg, 20...40 kg ja >40 kg. Pärast 16-nädalast ravi oli JRA paranemisena defineeritud ravivastus (*Definition of Improvement, DOI*) statistiliselt olulisel määral metotreksaadi kasuks ($DOI \geq 30\%$ ($p=0,02$)). Ravile allunud isikutele püsis ravivastus 48 nädalat (vt lõik 4.2). Leflunomiidi ja metotreksaadi põhjustatud kõrvaltoimete esinemine näib olevat sarnane, kuid madalama kehakaaluga isikutele kasutatud annustamise tulemusel jäi ravimkoormus suhteliselt madalaks (vt lõik 5.2). Nende andmete põhjal ei saa anda soovitusi efektiivse ja ohutu annuse kohta.

Psoriaatiline artriit

Kontrollitud randomiseeritud topeltpime uuring 3L01 kinnitas Arava toimet 188 psoriaatilise artriidi patsiendil, kellele manustati leflunomiidi 20 mg päevas. Ravi kestis 6 kuud.

Leflunomiid 20 mg/päevas vähendas psoriaatilise artriidiga patsientide artriidi sümptomeid platseeboga võrreldes oluliselt enam: leflunomiidi grupis oli PsARC (*Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria* – psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumid) ravivastus 59% patsientidest ja platseebogrupis 29,7% ($p < 0,0001$). Leflunomiidi funktsiooni parandav ning nahakoldeid vähendav toime oli mõeldukas.

Turustamisjärgsed uuringud

Randomiseeritud uuringus hinnati kliinilist ravivastust DMARD-ravi varem mittesaanud varase RA-ga patsientidel ($n=121$), kellele kahes pralleelrühmas manustati kas 20 mg või 100 mg leflunomiidi algse kolmepäevase topeltpimedate perioodi vältel. Algele perioodile järgnes kolmekuuline avatud, säilitusravi periood, mille käigus mõlemas rühmas manustati 20 mg leflunomiidi päevas. Uuringupopulatsioonis ei täheldatud küllastusannuse manustamisest tulenevat täiendavat üldist kasu. Mõlema ravirühma ohutusandmed olid vastavuses leflunomiidi ohutusprofiiliga, kuid patsientidel, kellele manustati leflunomiidi 100 mg küllastusannus, oli suundumus seedetrakti kõrvaltoimete ja maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissageduse suurenemisele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Leflunomiid muundub esmase metabolismi käigus sooleseinas ja maksas kiiresti aktiivseks metaboliidiks A771726 (molekulringi avanemine). Uuringus radioaktiivse ^{14}C -leflunomiidiga kolmel tervel vabatahtlikul ei leitud leflunomiidi muutumatul kujul plasmas, uriinis ega väljaheites. Teistes uuringutes on väga harva plasmas leitud muutumatut leflunomiidi, sedagi vaid kontsentratsioonis suurusjärguga ng/ml. Ainuke plasmas leitav radioaktiivne metaboliit oli A771726. See metaboliit on aluseks praktiliselt kogu Arava toimele *in vivo*.

Imendumine

^{14}C -uuringu ekskretsiooni andmed näitasid, et vähemalt 82%...95% annusest imendub. A771726 maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on väga erinev: see võib ilmuda 1...24 tunni jooksul pärast ühekordse annuse manustamist. Leflunomiidi võib võtta koos toiduga, kuna imendumise määr on sama nii täis kui tühja kõhu korral. A771726 väga pika poolväärtusaja (umbes 2 nädalat) tõttu kasutati kliinilistes uuringutes metaboliidi stabiilse plasmakontsentratsiooni kiireks saavutamiseks 100 mg küllastusannuseid 3 päeva vältel. Ilma küllastusannusteta võib püsivate plasmaväärtuste saavutamine aega võtta kuni 2 kuud. Korduvannuste manustamisel uuringutes reumatoidartriidi patsientidele olid 5...25 mg annusvahemikus A771726 farmakokineetilised parameetrid lineaarsed. Nendes uuringutes oli ravimi kliiniline toime tihedalt seotud A771726 plasmakontsentratsiooni ja leflunomiidi päevase annusega. Leflunomiidi 20 mg päevase annuse juures on A771726 keskmine plasmakontsentratsioon püsitasakaalu tingimustes ligikaudu 35 µg/ml. Püsitasakaalu tingimustes on plasmakontsentratsioon ligikaudu 33...35 korda kõrgem kui üksikannuse manustamise järgselt.

Jaotumine

Inimese vereplasmas seondub A771726 ulatuslikult valguga (albumiiniga). Seondumata fraktsioon moodustab ligikaudu 0,62%. Terapeutilises kontsentratsioonivahemikus on A771726 seondumine valguga lineaarne. Reumatoidartriidi või kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel on A771726 seondumine valkudega vereplasmas veidi piiratum ja varieeruvam. A771726 ulatuslik seondumine valguga võib põhjustada teiste kõrge valguseonduvusega ravimite väljatõrjumist. Valguga seondumise koostoime uuringutes *in vitro* nimetatud koostoiimet varfariiniga selle kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides siiski ei leitud. Sarnased uuringud näitasid, et ibuprofeen ja diklofenak A771726 seonduvust valkudega ei mõjutanud, ent tolbutamiidiga koosmanustamisel muutus A771726 vaba fraktsioon 2...3-kordseks. A771726 tõrjus sidumiskohtadelt ibuprofeeni, diklofenaki ja tolbutamiidi, kuid nende ravimite seondumata fraktsioonid suurenesid ainult 10% ...50%. Ei ole teada, et koostoimel oleks kliinilist tähtsust. Seoses ulatusliku valkudega seondumisega on A771726 näiline jaotusruumala väike (umbes 11 liitrit). Ravim ei kogune eelistatult erütrotsüütidesse.

Biotransformatsioon

Leflunomiid muutub ainevahetuse käigus üheks peamiseks (A771726) ning paljudeks vähemtähtsateks metaboliitideks, sh TFMA (4-trifluorometüülaniliin). Leflunomiidi metaboolset biotransformatsiooni A771726-ks ning A771726 edasist metaboliseerumist ei kontrolli üks ensüüm, vaid selle toimumist on täheldatud mikrosomaalsetes ja tsütosoolsetes tsellulaarsetes fraktsioonides. Koostoime uuringud tsimetidiini (mittespetsiifiline tsütokroom P450 inhibiitor) ja rifampitsiiniga (mittespetsiifiline tsütokroom P450 indutseerija) näitavad, et *in vivo* on CYP ensüümid leflunomiidi metabolismiga seotud ainult vähesel määral.

Eritumine

A771726 eliminatsioon on aeglane, mida iseloomustab ka täheldatav kliirens ligikaudu 31 ml/t. Eliminatsiooni poolväärtusaeg patsientidel on umbes 2 nädalat. Leflunomiidi radioaktiivse annuse manustamise järgselt leiti radioaktiivsust võrdselt väljaheites, arvatavasti sapiga eritumise tõttu, ning uriinis. A771726 leidis uriinis ja väljaheites veel 36 päeva pärast ravimi ühekordset manustamist. Põhilised uriinis leiduvad metaboliidid olid leflunomiidi glükuroniidid (peamiselt 0...24 tunni proovides) ja A771726 oksaniliinhappe derivaat. Peamine väljaheites leiduv komponent oli A771726.

On kindlaks tehtud, et aktiivsõe pulbri suspensiooni või kolestüramiini suukaudne manustamine inimesele viib A771726 eliminatsioonitaseme kiirele ja olulisele tõusule ning plasmakontsentratsiooni alanemisele (vt lõik 4.9). Arvatavasti saavutatakse see gastrointestinaalse dialüüsi ja/või enterohepaatilise ringe katkestamisega.

Neerukahjustus

Leflunomiidi on manustatud 100 mg ühekordse suukaudse annusena 3 hemodialüüsi ja 3 pideva peritoneaalse dialüüsiga (CAPD) patsientidele. Selgus, et A771726 farmakokineetika CAPD patsientidel on sarnane tervete vabatahtlike omaga. Hemodialüüsi korral oli A771726 eliminatsioon kiirem, kuid see polnud tingitud ravimi eemaldamisest dialüsaadiga.

Maksakahjustus

Maksapuudulikkusega patsientide ravi osas andmed puuduvad. Aktiivne metaboliit A771726 seotakse suures osas valguga, metaboliseerub maksas ja elimineerub sapiga eritudes. Maksafunktsiooni häire võib neid protsesse mõjutada.

Lapsed

A771726 farmakokineetikat pärast leflunomiidi suukaudset manustamist uuriti 73 pediaatrilisel patsiendil vanuses 3...17 aastat, kellel oli polüartikulaarse kuluga juveniilne reumatoidartriit (JRA).

Nende uuringuandmete põhjal teostatud populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et pediaatrilistel patsientidel kehakaaluga ≤ 40 kg on A771726 süsteemne ravimkoormus (C_{ss} põhjal mõõdetuna) madalam kui täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel (vt lõik 4.2).

Eakad

Farmakokineetilised andmed vanemaealiste kohta (>65 a.) on piiratud, kuid on kooskõlas nooremate täiskasvanute vastavate näitajatega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suukaudselt ja intraperitoneaalselt manustatud leflunomiidi toimet on uuritud ägeda mürgistuse uuringutes hiirtel ja rottidel. Leflunomiidi korduval suukaudsel manustamisel hiirtele kuni 3 kuu, rottidele ja koertele kuni 6 kuu ning ahvidele kuni 1 kuu vältel ilmnas, et peamisteks toksilisuse märklaudelunditeks olid luuüdi, veri, seedetrakt, nahk, põrn, harknääre ja lümfisõlmed. Peamisteks toimeteks olid aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia ja panmüelopaatia, väljendades aine põhilist toimemehhanismi (DNA sünteesi inhibeerimine). Rottidel ja koertel leiti Heinzi kehakesi ja/või Howell-Jolly kehakesi. Teised toimed südamele, maksale, sarvkestale ja hingamisteedele olid seletatavad immuunsupressioonist tingitud infektsioonidega. Toksilisus avaldus loomadel annuste puhul, mis olid ekvivalentsed inimestel kasutatavate terapeutiliste annustega.

Leflunomiid ei olnud mutageenne. Vähemolulisem metaboliit TFMA (4-trifluorometüülaniin) põhjustas siiski *in vitro* klastogeensust ja punktmutatsioone, ent selle toime avaldumise kohta *in vivo* ei ole piisavalt teavet.

Kartsinogeensuse uuringutes rottidel ei omanud leflunomiid kartsinogeenset toimet. Samalaadses uuringus hiirtega suurenes kõrgeimat annust saanud isaste hiirte grupis maliigse lümfoomi esinemissagedus, arvatavasti leflunomiidi immunosupressiivse toime tõttu. Emaste hiirte grupis täheldati annusest sõltuvat bronhiolo-alveolaarse adenoomi ja kopsukartsinoomi esinemissageduse tõusu. Hiirtel tehtud uuringu tulemuste tähtsus leflunomiidi kliinilise kasutamise seisukohalt ei ole selge.

Loomudelites uurituna puudusid leflunomiidil antigeensed omadused.

Leflunomiid osutus inimestel kasutatavas terapeutilises annusevahemikus rottidele ja küülikutele embrüotoksiliseks ja teratogeenseks ning korduvannustamise toksilisuse uuringutes ilmnasid kõrvaltoimed meessuguelunditele. Viljakus ei vähenenud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Maisitärklis

Povidoon (E1201)

Krospovidoon (E1202)

Veevaba kolloidne räni

Magneesiumstearaat (E470b)

Laktoosmonohüdraat.

Tableti kate:

Talk (E553b)

Hüpromelloos (E464)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 8000.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Blisterpakend: Hoida originaalpakendis.

Pudel: Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend: Alumiinium/Alumiiniumblister. Pakendi suurused: 30 ja 100 kaetud tabletti.

Pudel: 100 ml laiasuudmeline HDPE-pudel keeratava korgi ja niiskuseemaldiga; sisaldab kas 30, 50 või 100 kaetud tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/99/118/005-008

EU/1/99/118/010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02. september 1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01. juuli 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arava 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 100 mg leflunomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga tablett sisaldab 138,42 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge või peaaegu valge ümar õhukese polümeerikattega tablett, sissepressitud kirjaga ZBP tableti ühel küljel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Leflunomiid on näidustatud täiskasvanud patsientidel:

- aktiivse reumatoidartriidi raviks haigust moduleeriva ravimina (HMR),
- aktiivse psoriaatilise artriidi raviks.

Hiljutine või samaaegne ravi hepatotoksiliste või hematotoksiliste HMR-idega (nt metotreksaat) võib suurendada tõsiste kõrvaltoimete riski, mistõttu ravi alustamist leflunomiidiga tuleb hoolikalt kaaluda, arvestades kasu/riski aspekte.

Ka üleminek leflunomiidilt mõnele teisele HMR-ile ilma puhastusperioodi reegleid järgimata (vt lõik 4.4) võib suurendada kõrvaltoimete riski isegi pikka aega pärast ravimivahetust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi ravis kogenud spetsialist.

Alaniinaminotransferaasi (ALAT) või seerumi glutamopüruvaattransferaasi (SGPT) ja hemogrammi, sh leukogrammi ja trombotsüütide arvu tuleb kontrollida samal ajal ja sama sagedusega:

- enne leflunomiidiga ravi alustamist,
- iga kahe nädala järel esimese kuue ravikuu jooksul ja
- edasi iga 8 nädala järel (vt lõik 4.4).

Annustamine

- Reumatoidartriit: ravi leflunomiidiga alustatakse tavaliselt küllastusannusega 100 mg üks kord päevas esimese 3 päeva vältel. Küllastusannuse ärajätmine võib vähendada kõrvaltoimete tekkeriski (vt lõik 5.1).
Leflunomiidi soovitatav säilitusannus on 10...20 mg üks kord päevas, sõltuvalt haiguse raskusastmest (aktiivsusest).
- Psoriaatiline artriit: ravi leflunomiidiga alustatakse küllastusannusega 100 mg üks kord päevas esimese 3 päeva vältel.

Leflunomiidi soovitatav säilitusannus on 20 mg üks kord päevas (vt lõik 5.1).

Ravitoime algab tavaliselt 4...6 nädala pärast ja võib veelgi paraneda 4...6 kuud.

Kergekujulise neerupuudulikkusega patsientidele ei ole annuse kohandamine vajalik.

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Arava't ei soovitata alla 18-aastaste patsientide raviks, sest efektiivsust ja ohutust juveniilse reumatoidartriidi (JRA) korral ei ole kindlaks tehtud (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Arava tabletid on suukaudseks manustamiseks. Tabletid tuleb alla neelata tervetena piisava koguse veega. Ravimi võtmine koos toiduga ei mõjuta leflunomiidi imendumist.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, peamise aktiivse metaboliidi, teriflunomiidi, või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainetes suhtes (eriti varasem Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs, multiiformne erüteem).
- Maksafunktsiooni häirega patsiendid.
- Raskekujulise immuunpuudulikkusega, nt AIDS-i põdevad patsiendid.
- Patsiendid, kellel on oluliselt häiritud luuüdi funktsioon või väljendunud aneemia, leukopeenia, neutropeenias või trombotsütopeenias, mis ei ole põhjustatud reumatoidartriidist ega psoriaatilisest artriidist.
- Raskete infektsioonidega patsiendid (vt lõik 4.4).
- Mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsiendid, sest selle patsiendirühmas osas puudub piisav kliiniline kogemus.
- Raskekujulise hüpoproteineemiaga patsiendid, nt. nefrootilise sündroomi korral.
- Rasedad või fertiilses eas naised, kes ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid leflunomiidiga ravi ajal ning selle järel niikaua, kuni aktiivse metaboliidi sisaldus vereplasmas on üle 0,02 mg/l (vt ka lõik 4.6). Enne ravi alustamist leflunomiidiga tuleb rasedus välistada.
- Imetavad naised (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Samaaegne ravi hepatotoksilise või hematotoksilise HMR-iga (nt metotreksaat) pole soovitatav.

Leflunomiidi aktiivse metaboliidi A771726 poolväärtusaeg on tavaliselt 1...4 nädalat. Tõsised kõrvaltoimed (nt hepatotoksilisus, hematotoksilisus või allergilised reaktsioonid, vt allpool) võivad ilmnedas isegi siis, kui ravi leflunomiidiga on lõpetatud. Seetõttu, kui nimetatud toksilisus ilmneb või mõnel muul põhjusel on vajalik A771726 kiire eemaldamine organismist, tuleb teostada puhastusprotseduur. Sõltuvalt kliinilisest vajadusest võib protseduuri korrata..

Puhastusprotseduuri ja teiste soovitatavate protseduuride kohta enne planeeritud või planeerimata rasedust vt lõik 4.6.

Maksareaktsioonid

Leflunomiidravi ajal on esinenud üksikuid tõsiseid maksakahjustusi, sealhulgas surmaga lõppenud juhte. Enamus juhtudest tekkis esimese 6 ravikuu jooksul. Sageli oli tegu samaaegse raviga teiste hepatotoksiliste ravimitega. Soovitusi patsiendi jälgimiseks tuleb rangelt järgida.

ALAT (SGPT) väärtusi tuleb kontrollida enne ravi alustamist leflunomiidiga ning esimese 6 ravikuu jooksul sama sagedusega kui hemogrammigi (iga 2 nädala järel) ja edaspidi iga 8 nädala järel.

Kui ALAT (SGPT) väärtus ületab 2...3 korda normi ülemise piiri, võib kaaluda annuse vähendamist 20 mg-lt 10 mg-le ning analüüse tuleb nädalase intervalliga korrata. Ravi leflunomiidiga tuleb katkestada ning alustada puhastusprotseduuri juhul, kui ALAT (SGPT) aktiivsuse väärtused on püsivalt enam kui 2 korda üle normi ülemise piiri või kui ALAT aktiivsuse väärtused on enam kui 3 korda üle normi ülemise piiri. Leflunomiidravi lõppedes on soovitatav maksaensüümide kontrollimist jätkata kuni nende väärtuste normaliseerumiseni.

Võimaliku lisanduva hepatotoksilise toime tõttu soovitatakse vältida alkoholi tarbimist ravi ajal leflunomiidiga.

Kuna leflunomiidi aktiivne metaboliit A771726 seondub ulatuslikult verevalkudega ning elimineerub metaboliseerudes maksas ja eritudes sapiga, võib A771726 plasmakontsentratsioon olla hüpoproteineemilistel patsientidel suurenenud. Arava on vastunäidustatud raskekujulise hüpoproteineemiaga või maksafunktsiooni häirega patsientidel (vt lõik 4.3).

Hematoloogilised reaktsioonid

Koos ALAT väärtustega tuleb kontrollida ka hemogrammi, sealhulgas leukogrammi ja trombotsüüte enne leflunomiidiga ravi alustamist, samuti iga 2 nädala järel esimesel 6 ravikuul ning seejärel iga 8 nädala järel.

Aneemia, leukopeenia ja/või trombotsütopeeniaga patsientidel, samuti luuüdi funktsiooni kahjustatuse või luuüdi supressiooni riskiga patsientidel on hematoloogiliste häirete risk suurenenud. Selliste toimete ilmnemisel tuleb kaaluda puhastusprotseduuri (vt allpool) läbiviimist A771726 plasmakontsentratsiooni langetamiseks.

Raskekujuliste hematoloogiliste reaktsioonide, kaasaarvatud pantsütopeenia korral tuleb ravi Arava'ga ja igasugune samaaegne müelosupressiivne ravi katkestada ning alustada leflunomiidi puhastusprotseduuri.

Kombinatsioonid teiste ravimitega

Leflunomiidi kasutamist koos reumaatiliste haiguste raviks kasutatavate malaariavastaste ravimitega (nt klorokviin ja hüdroksüklorokviin), lihasesse või suu kaudu manustatavate kullapreparaatidega, D-penitsillamiiniga, asatiopriiniga ning teiste immunosupressantidega, sh kasvaja nekroosifaktor alfa inhibiitorid, ei ole randomiseeritud uuringutes adekvaatselt siiani uuritud (va metotreksaat, vt lõik 4.5). Kombineeritud ravi ning eriti pikaajalise raviga seotud riski suurus on teadmata. Leflunomiidi kombinatsioon mõne teise HMR-iga iga (nt metotreksaat) pole soovitatav, kuna see võib põhjustada lisa- või sünergistlikku toksilisust (nt hepato- või hematotoksilisust).

Teriflunomiidi ei ole soovitatav manustada koos leflunomiidiga, sest leflunomiid on teriflunomiidi lähteaine.

Ravimi vahetus

Kuna leflunomiid püsib organismis pikka aega, võib üleminek leflunomiidilt mõnele teisele HMR-ile (nt metotreksaat) ilma puhastusprotseduurita (vt allpool) suurendada täiendava riski tõenäosust ka pikka aega pärast vahetamist (nt kineetiline koostoime, organtoksilisus).

Samamoodi võib hiljutine ravi hepatotoksiliste või hematotoksiliste preparaatidega (nt metotreksaat) põhjustada enam kõrvaltoimeid, seetõttu tuleb ravi alustamist leflunomiidiga nimetatud kasu/riski aspektist hoolikalt kaaluda ja pärast ravimi vahetust patsiendi seisundit sagedamini jälgida.

Nahareaktsioonid

Haavandilise stomatiidi korral tuleb leflunomiidravi katkestada.

Väga harva on leflunomiidiga ravitud patsientidel esinenud Stevens-Johnsoni sündroomi või toksilist epidermolüüsi ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (DRESS). Selliste naha ja/või limaskestareaktsioonide ilmnemisel, mis annavad alust kahtlustada ülalnimetatud raskekujulisi reaktsioone, tuleb Arava ja muu võimalikult seotud ravi katkestada ning alustada leflunomiidi puhastusprotseduuriga. Vajalik on täielik puhastusprotseduur. Leflunomiidravi kordamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Leflunomiidi kasutamise järgselt on täheldatud mädavillilist psoriaasi ja psoriaasi süvenemist. Arvestades patsiendi haigust ja eelnevat kulgu võiks kaaluda ravi katkestamist.

Leflunomiidiga ravi ajal võivad patsientidel tekkida nahahaavandid. Kui kahtlustatakse leflunomiidiga seotud nahahaavandit või kui nahahaavandid püsivad hoolimata asjakohasest ravist, tuleb kaaluda leflunomiidi ärajätmist ja täielikku puhastusprotseduur. Otsus jätkata ravi leflunomiidiga pärast nahahaavandeid peab põhinema kliinilisel hinnangul haava piisava paranemise kohta.

Leflunomiidiga ravi ajal võib patsientidel tekkida operatsioonijärgne haavade paranemise häire. Individuaalse hindamise põhjal võib kaaluda leflunomiidiga ravi katkestamist perioperatiivsel perioodil ja rakendada allpool kirjeldatud puhastusprotseduur. Katkestamise korral peab otsus jätkata ravi leflunomiidiga põhinema kliinilisel hinnangul haava piisava paranemise kohta.

Infektsioonid

Teadaolevalt võib immuunsupressiivne ravi – nt leflunomiid – põhjustada patsientide suuremat vastuvõtlikkust infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide suhtes. Infektsioonid võivad oma kulult olla raskemad, nõudes seetõttu varast ja hoolikat ravi. Raskekujuliste kontrollimatute infektsioonide tekkimisel võib olla vajalik leflunomiidi manustamise peatamine ja puhastusprotseduur alustamine nagu allpool kirjeldatud.

Harvadel juhtudel on patsientidel, kes saavad leflunomiid-ravi koos teiste immunosupressantidega, täheldatud progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat (PML).

Enne ravi alustamist tuleb kõiki patsiente kontrollida aktiivse ja inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes vastavalt kohalikele nõuetele. See võib hõlmata haiguse anamneesi, võimalikku varasemat kontakti tuberkuloosiga ja/või asjakohast sõeluuringut, nt kopsude röntgenuuring, tuberkuliiniproov ja/või gamma-interferooni vabanemise analüüs, vastavalt nõuetele. Arstid peavad meeles pidama tuberkuliini nahaproovi valenegatiivse tulemuse võimalust, eriti raskes seisundis või immuunpuudulikkusega patsientidel. Patsiente, kes on põdenud tuberkuloosi, tuleb hoolikalt jälgida infektsiooni võimaliku taastekke tõttu.

Respiratoorsed reaktsioonid

Ravi ajal leflunomiidiga on teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest ja harvadel juhtudel pulmonaarsest hüpertensioonist (vt lõik 4.8). Varasema interstitsiaalse kopsuhaigusega patsientidel võib nende haiguste tekkerisk olla suurem. Interstitsiaalne kopsuhaigus on potentsiaalselt surmaga lõppev haigus, mis võib ravi ajal ägedal kujul esineda. Pulmonaarsete sümptomite, nagu köha ja düspnoe, tekkimisel võib olla vajalik lõpetada ravi lõpetamise ning viia läbi põhjalikumad uuringud.

Perifeerne neuropaatia

Arava'ga ravitavatel patsientidel on teatatud perifeerse neuropaatia juhtudest. Enamik patsientidest paranes pärast ravi katkestamist Arava'ga. Lõpptulemused varieerusid siiski suuresti: st mõnedel patsientidel neuropaatia taandus ja mõnedel patsientidel sümptomid püsisid. Perifeerse neuropaatia tekkeriski suurendavad vanus üle 60 aasta, kaasuv ravi neurotoksiliste ravimitega ja diabeet. Kui Arava'ga ravitaval patsiendil tekib perifeerne neuropaatia, tuleb kaaluda ravi katkestamist Arava'ga ja ravimi puhastusprotseduuri tegemist (vt lõik 4.4).

Koliit

Leflunomiidiga ravitud patsientidel on teatatud koliidi, sh mikroskoopilise koliidi juhtudest. Leflunomiidiga ravitavatel patsientidel, kellel on seletamatu krooniline kõhulahtisus, tuleb teha asjakohased diagnostilised protseduurid.

Vererõhk

Enne ravi alustamist leflunomiidiga ning hiljem regulaarselt ravi ajal tuleb kontrollida vererõhku.

Lapse eostamine (soovitused meestele)

Meespatsiendid peavad olema teadlikud võimalikust isalt lähtuvast lootetoksilisusest. Ravi ajal leflunomiidiga peab olema tagatud usaldusväärne rasestumisvastane kaitse. Isalt lähtuva lootetoksilisuse riski kohta andmed puuduvad. Vastavaid loomkatseid ei ole läbi viidud. Võimaliku riski minimeerimiseks peaksid meespatsiendid, kes soovivad last eostada, katkestama ravi leflunomiidiga ning võtma 8 g kolestüramiini 3 korda päevas 11 päeva jooksul või 50 g aktiivsöepulbrit 4 korda päevas 11 päeva jooksul.

Kummalgi juhul määratakse seejärel esimest korda A771726 kontsentratsioon vereplasmas. Seejärel, vähemalt 14 päeva möödudes, määratakse A771726 kontsentratsioon vereplasmas uuesti. Kui mõlemal korral on metaboliidi plasmakontsentratsioon alla 0,02 mg/l ning oodatakse veel vähemalt 3 kuud, on lootetoksilisuse risk väga madal.

Puhastusprotseduur

8 g kolestüramiini manustatakse 3 korda päevas. Alternatiivselt manustatakse 50 g aktiivsöe pulbrit 4 korda päevas. Täieliku puhastumiseks kulub tavaliselt 11 päeva. Protseduuri kestust võib muuta sõltuvalt kliinilistest või laboratoorsetest parameetritest.

Laktoos

Arava sisaldab laktoosi. Seda ravimit ei tohi võtta patsiendid harvaesinevate pärilike haigustega nagu galaktoositalumatus, Lappi laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäired.

Mõju ioniseeritud kaltsiumi sisalduse määramisele

Sõltuvalt kasutatavast ioniseeritud kaltsiumi analüsaatorist (nt vere gaasianalüsaator) võib ioniseeritud kaltsiumi sisalduse mõõtetulemus ravi ajal leflunomiidi ja/või teriflunomiidiga (leflunomiidi aktiivne metaboliit) olla väärtelt liiga madal. Seetõttu tuleb leflunomiidi või teriflunomiidiga ravitavatel patsientidel täheldatud ioniseeritud kaltsiumi sisalduse languse usaldusväärsusesse suhtuda kahtlevalt. Kaheldavate mõõtetulemuste korral on soovitatav määrata albumiinkorrigeeritud seerumi kaltsiumi kogusisaldus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Hiljutine või samaaegne hepatotoksiliste või hematotoksiliste ravimite manustamine, samuti selliste ravimite manustamine pärast ravi leflunomiidiga ilma järgneva puhastusperioodita, võib lisada

kõrvaltoimete teket (vt ka juhendit kombinatsioonide kohtateiste ravimitega, lõik 4.4). Seetõttu on vahetult pärast preparaadi vahetust soovitatav hoolikas maksa- ja verenäitajate kontrollimine.

Metotreksaat

Väikeses uuringus (n=30), mille käigus manustati leflunomiidi (10...20 mg päevas) koos metotreksaadiga (10...25 mg nädalas), leiti viiel patsiendil 30-st 2...3-kordne maksaensüümide aktiivsuse tõus. Ensüümide aktiivsus normaliseerus kõigil juhtudel: kahel juhul ravi jätkudes mõlema ravimiga ning kolmel juhul leflunomiidi manustamise katkestamise järgselt. Enam kui 3-kordset tõusu täheldati veel 5 patsiendil. Ka need muutused normaliseerusid, 2 patsiendil ravi jätkamisel mõlema ravimiga ja 3 patsiendil pärast leflunomiidravi katkestamist.

Reumatoidartriidi patsientidel ei täheldatud leflunomiidi (10...20 mg päevas) ja metotreksaadi (10...25 mg päevas) vahelist farmakokineetilist koostoimet.

Vaktsineerimine

Kliinilised andmed vaktsineerimise efektiivsuse ja ohutuse kohta ravi ajal leflunomiidiga puuduvad. Elusvaktsiinidega vaktsineerimine ei ole soovitatav. Elusvaktsiinidega vaktsineerimise planeerimisel pärast ravi lõpetamist Leflunomide Winthrop'iga, tuleb arvestada leflunomiidi pika poolväärtusajaga.

Varfariin ja teised kumariini tüüpi antikoagulandid

Leflunomiidi ja varfariini koosmanustamisel on teatatud protrombiini aja pikenemise üksikjuhtudest. Kliinilise farmakoloogia uuringus (vt allpool) täheldati A771726 ja varfariini farmakodünaamilist koostoimet. Varfariini või teiste kumariini tüüpi antikoagulantide samaaegsel manustamisel on soovitatav rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) hoolikas jälgimine ja monitooring.

MSPVA/kortikosteroidid

Juhul kui patsient juba kasutab mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA) ja/või kortikosteroide, võib ta seda jätkata ka pärast ravi alustamist leflunomiidiga.

Teiste ravimite toime leflunomiidile:

Kolestüramiin või aktiivsüsi

Leflunomiidiga ravitavatele patsientidele ei ole soovitatav samaaegselt manustada kolestüramiini või aktiivsöepulbrit, kuna see põhjustab A771726 (leflunomiidi aktiivne metaboliit; vt ka lõik 5) plasmakontsentratsiooni kiiret ja olulist langust. Selle mehhanismiks arvatakse olevat enterohepaatilise ringe katkemine ja/või A771726 gastrointestinaalne dialüüs.

CYP450 inhibiitorid ja indutseerijad

In vitro inhibeerimisuurinud inimese maksa mikrosoomidega näitavad, et tsütokroom P450(CYP) 1A2, 2C19 ja 3A4 osalevad leflunomiidi biotransformatsioonis. *In vivo* läbiviidud koostoime uuring leflunomiidi ja tsimetidiiniga (mittespetsiifiline tsütokroom P450 (CYP) inhibiitor) on näidanud olulise toime puudumist A771726-le. Leflunomiidi ühekordse annuse samaaegsel manustamisel rifampitsiini (mittespetsiifiline tsütokroom P450 indutseerija) korduvaid annuseid saavatele isikutele suurenesid A771726 plasmaväärtused umbes 40%, samal ajal kui AUC ei muutunud oluliselt. Nimetatud efekti mehhanism on ebaselge.

Leflunomiidi toime teistele ravimitele

Suukaudsed kontratseptiivid

Uuringus, mille käigus manustati leflunomiidi tervetele naissoost vabatahtlikele üheaegselt kolmefaasilise suukaudse kontratseptiiviga, mis sisaldas 30 µg etinüülöstradiooli, ei leitud kontratseptiivide toime vähenemist ega A771726 farmakokineetika muutust. Täheldati farmakokineetilist koostoimet A771726 ja suukaudsete kontratseptiividega (vt allpool).

On tehtud järgnevad A771726 (leflunomiidi peamine aktiivne metaboliit) farmakokineetilised ja farmakodünaamilised koostoimeuuringud. Leflunomiidi soovituslike annuste kasutamisel ei saa välistada koostoimeid sarnaste ravimitega, mistõttu leflunomiidiga ravitaval patsientidel tuleb arvestada uuringu tulemuste ja soovitustega alljärgnevalt:

Toime repagliniidile (CYP2C8 substraat)

A771726 korduval manustamisel täheldati repagliniidi keskmise $C_{\max}$ ja AUC tõusu (vastavalt 1,7 ja 2,4 korda), A771726 inhibeerib eeldatavasti CYP2C8 *in vivo*. Seetõttu on soovitatav jälgida patsiente, kellele samaaegselt manustatakse ravimeid, mis biotransformeeruvad CYP2C8 vahendusel nt repagliniid, paklitakseel, pioglitatsioon või rosiglitatsioon, sest süsteemne saadavus võib suurened.

Toime kofeiinile (CYP1A2 substraat)

A771726 korduval manustamisel täheldati kofeiini keskmise $C_{\max}$ ja AUC langust (CYP1A2 substraat) vastavalt 18% ja 55%, A771726 on eeldatavasti CYP2A2 nõrk indutseerija *in vivo*. Seetõttu tuleb ravi ajal ettevaatusega kasutada ravimeid, mis biotransformeeruvad CYP1A2 vahendusel (nt duloksetiin, alosetroon, teofülliin ja tisanidiin), kuna see võib põhjustada nende ravimite efektiivsuse vähenemist.

Toime orgaaniliste anioonide transporter 3 (OAT3) substraatidele

A771726 korduval manustamisel täheldati tsefakloori keskmise $C_{\max}$ ja AUC tõusu (vastavalt 1,43 ja 1,54 korda), A771726 inhibeerib eeldatavasti OAT3 *in vivo*. Seetõttu on vaja ettevaatlik olla kui manustatakse samaaegselt OAT3 substraatidega nagu tsefakloor, bensüülpenitsilliin, tsiprofloksatsiin, indometatsiin, ketoprofeen, furosemiid, tsimetidiin, metotreksaat, zidovudiin.

Toime rinnavähi resistentsusvalgule (ingl *Breast Cancer Resistance Protein*, BRCP) ja/või orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide B1 ja B3 (OATP1B1/B3) substraatidele

A771726 korduval manustamisel täheldati rosuvastatiini keskmise $C_{\max}$ ja AUC tõusu (vastavalt 2,65 ja 2,51 korda). Rosuvastatiini sisalduse suurenemine vereplasmas ei mõjutanud HMG-CoA reduktaasi aktiivsust. Samaaegsel kasutamisel ei tohi rosuvastatiini annus ületada 10 mg üks kord ööpäevas. BRCP teiste substraatide (nt metotreksaat, topotekaan, sulfasalasiin, daunorubitsiin, doksorubitsiin) ja OATP substraatide, eriti HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (nt simvastatiin, atorvastatiin, pravastatiin, metotreksaat, nategliniid, repagliniid, rifampitsiin), samaaegsel manustamisel tuleb olla ettevaatlik. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida nähtude ja sümptomite suhtes, mis viitavad nende ravimite süsteemse saadavuse suurenemisele ja kaaluda nende ravimite annuse vähendamist.

Toime suukaudsele kontratseptiivile (0,03 mg etinüülöstradiooli ja 0,15 mg levonorgestreeli)

A771726 korduval manustamisel täheldati etinüülöstradiooli keskmise $C_{\max}$ ja AUC_{0...24} tõusu (vastavalt 1,58 ja 1,54 korda) ja levonorgestreeli keskmise $C_{\max}$ ja AUC_{0...24} tõusu (vastavalt 1,58 ja 1,54 korda). Kuigi taoline koostoime ei oma oodatavasti kõrvaltoimet suukaudsete kontratseptiivide efektiivsusele, tuleb sellega arvestada suukaudse kontratseptiivi valikul.

Toime varfariinile (CYP2C9 substraat)

A771726 korduv manustamine ei mõjutanud S-varfariini farmakokineetikat, mis näitab, et A771726 ei ole CYP2C9 inhibiitor või indutseerija. A771726 ja varfariini koosmanustamisel täheldati rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) maksimaalse väärtuse vähenemist 25%, võrreldes ainult varfariini manustamisega. Varfariiniga koosmanustamisel on soovitatav hoolikalt jälgida ja monitoorida INR-i väärtust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse ajal kasutatuna võib leflunomiidi aktiivne metaboliit A771726 põhjustada tõsiseid vääramisvõimeid.

Raseduse ajal on Arava vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni 2 aastat pärast ravi lõpetamist (vt “ooteperiood” allpool) või kuni 11 päeva pärast ravi lõppu (vt lühendatud “puhastusperiood”) kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Patsienti tuleb informeerida, et menstruatsiooni hilinemisel või muude rasedusele viitavate sümptomite korral tuleb sellest viivitamatult oma arsti teavitada võimaliku raseduse tuvastamiseks. Raseduse korral peavad arst ja patsient rasedust ohustavaid riske arutama. On võimalik, et aktiivse metaboliidi taseme kiirel vähendamisel veres koheselt pärast menstruatsiooni hilinemist, kasutades allpool kirjeldatud ravimi elimineerimise protseduuri, saab leflunomiidist tekkivat riski lootele vähendada.

Väikesemahulises prospektiivses uuringus osalenud naistel (n=64), kes rasestusid tahtmatult, jätkates ravi leflunomiidiga kuni kolm nädalat pärast rasestumist, millele järgnes ravimi elimineerimisprotseduur, ei täheldatud märkimisväärselt erinevusi ($p=0,13$) suurte struktuursete arenguhäirete üldises esinemissageduses (5,4%), võrreldes võrdlusrühmadega (4,2% sarnase haigusega rühmas (n=108) ja 4,2% tervetel rasedatel (n=78)).

Naistele, kes on leflunomiidi ravil ning soovivad rasestuda, soovitatakse ühte järgmistest protseduuridest, et kindlustada, et loode ei oleks eksponeeritud A771726 toksilistele kontsentratsioonidele (eesmärgiks on plasmakontsentratsioon alla 0,02 mg/l):

Ooteperiood

A771726 kontsentratsioon vereplasmas püsib pikaajaliselt kõrgemana kui 0,02 mg/l. Kontsentratsioon langeb alla 0,02 mg/l eeldatavasti ligikaudu 2 aastat pärast ravi lõpetamist leflunomiidiga.

Pärast 2 aastat kestnud ooteperioodi mõõdetakse esimest korda A771726 kontsentratsiooni plasmas. Seejärel määratakse A771726 plasmakontsentratsioon uuesti vähemalt 14 päeva möödudes. Kui mõlemal korral on metaboliidi plasmakontsentratsioonid alla 0,02 mg/l, ei ole eeldatavasti teratogeensuse ohtu.

Lisainformatsiooni saamiseks kontsentratsiooni määramise kohta pöörduge müügiloa hoidja või selle kohaliku esindaja poole (vt lõik 7).

Puhastusprotseduur

Pärast ravi lõpetamist leflunomiidiga:

- manustatakse 8 g kolestüramiini 3 korda päevas 11 päeva jooksul.
- alternatiivselt manustatakse 50 g aktiivse pulbrit 4 korda päevas 11 päeva jooksul.

Enne eostamist on kummagi puhastusprotseduuri järgselt siiski nõutav kontsentratsiooni langus vereplasmas allapoole 0,02 mg/l, tuvastatuna kahes laboratoorses analüüsis vähemalt 14-päevase intervalliga ning pooleteisekuune ooteperiood pärast nõutava kontsentratsiooni esmakordset tuvastamist.

Naisi, kes soovivad rasestuda, tuleb teavitada, et enne rasestumist ja pärast ravi katkestamist on nõutav 2-aastane ooteperiood. Juhul, kui kuni 2-aastane ooteperiood usaldusväärseid kontratseptiive kasutades tundub ebapraktiline, on soovitatav profülaktiline puhastusprotseduur.

Nii kolestüramiin kui ka aktiivsöepulber võivad mõjutada östrogeenide ja gestageenide imendumist sedavõrd, et suukaudsed rasestumisvastased ravimid ei taga usaldusväärset kontratseptsiooni puhastusperioodi vältel, mil kasutatakse kolestüramiini või aktiivsöepulbrit. Soovitav on kasutada alternatiivseid kontratseptsioonimeetodeid.

Imetamine

Loomkatsed on näidanud, et leflunomiid ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Seetõttu ei tohi imetavad naised leflunomiidi kasutada.

Fertiilsus

Fertiilsuse loomkatsed ei ole näidanud toimet isas- ja emasloomade fertiilsusele, kuid korduvtoksilisuse uuringutes täheldati kõrvaltoimeid isasloomade suguorganites (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Selliste kõrvaltoimete, nagu pearingluse esinemisel võivad patsiendi kontsentreerumisvõime ja reaktsioonikiirus olla häiritud. Sellistel juhtudel tuleb autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest loobuda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud leflunomiidi kõrvalnähud ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) on: kergekujuline vererõhu tõus, leukopeenia, paresteesia, peavalu, peapööritus, diarröa, iiveldus, oksendamine, suu limaskesta kahjustused (nt aftoosne stomatiit, suuhaavandid), kõhuvalu, juuste suurenenud väljalangemine, ekseem, lööve (sealhulgas makulopapuloosne lööve), pruuritus, kuiv nahk, tenosünoviit, CPK tõus, anoreksia, kehakaalu langus (tavaliselt mitteoluline), astenia, kerged allergilised reaktsioonid ja maksanäitajate tõus (transaminaasid (eriti ALAT), harvem gamma-GT, alkaalne fosfataas, bilirubiin)).

Kõrvaltoimete oodatava sageduse klassifikatsioon:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Harv: tõsised infektsioonid, kaasa arvatud sepsis, mis võib osutuda fataalseks.

Sarnaselt teiste immunosupressiivsete ravimitega võib leflunomiid suurendada vastuvõtlikkust infektsioonidele, kaasa arvatud oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4). Seega võib infektsioonide üldine esinemissagedus tõusta (eriti riniit, bronhiit ja pneumoonia).

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Mõnede immunosupressantide kasutamisel suureneb malignisatsiooni, eriti lümfoproliferatiivsete häirete oht.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: leukopeenia (leukotsüüdid $< 2 \times 10^9/l$)

Aeg-ajalt: aneemia, kerge trombotsütopeenia (trombotsüüdid $< 100 \times 10^9/l$)

Harv: pantsütopeenia (võimalik antiproliferatiivne tekkemehhanism), leukopeenia (leukotsüüdid $< 2 \times 10^9/l$), eosinofiilia

Väga harv: agranulotsütoos

Müelotoksiliste ravimite vahetult eelnev, samaaegne või järgnev kasutamine võib olla seotud hematoloogilise riski tõusuga.

Immuunsüsteemi häired

Sage: kerged allergilised reaktsioonid
Väga harv: tõsised anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid, vaskuliit, kaasa arvatud nahaveresoonte nekrotiseeriv vaskuliit

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: CPK tõus
Aeg-ajalt: hüpokaleemia, hüperlipideemia, hüpofosfateemia
Harv: LDH tõus
Teadmata: hüpourikeemia

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: ärevus

Närvisüsteemi häired

Sage: paresteesia, peavalu, pööratustunne, perifeerne neuropaatia.

Südame häired

Sage: vererõhu kerge tõus
Harv: vererõhu tõsine tõus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: interstitsiaalne kopsuhaigus (kaasa arvatud interstitsiaalne pneumoniit), mis võib osutada fataalseks
Teadmata: pulmonaarne hüpertensioon

Seedetrakti häired

Sage: koliit, sh mikroskoopiline koliit, nt lümfotsütaarne koliit, kollageenkoliit, diarröa, iiveldus, oksendamine, suu limaskestast kahjustus (nt aftoosne stomatiit, haavandid suus), kõhuvalu
Aeg-ajalt: maitsetundlikkuse häired
Väga harv: pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

Sage: maksanäitajate tõus (transaminaasid, eriti ALAT, vähem sageli gamma-GT, alkaalne fosfataas, bilirubiin)
Harv: hepatiit, ikterus/kolestaas
Väga harv: tõsine maksakahjustus, nt maksapuudulikkus ja äge maksanekroos, mis võib osutada fataalseks

Naha ja nahaaluskoe kahjutused

Sage: juuste suurenemine väljalangemine, ekseem, lööve (sh makulopapulaarne lööve), sügelus, kuiv nahk
Aeg-ajalt: urtikaaria
Väga harv: toksiline epidermolüüs, Stevens-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
Teadmata: naha erütematoosluupus, mädavilliline psoriaas või psoriaasi süvenemine, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS), nahahaavand

Lihaskoe ja sidekoe häired

Sage: tenosünooviit
Aeg-ajalt: kõõlusrebend

Neerude ja kuseteede häired

Teadmata: neerupuudulikkus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Teadmata: marginaalne (pöörduv) sperma kontsentratsiooni, spermarakkude arvu ja kiire progressiivse liikumisvõime langus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: anoreksia, kaalukaotus (tavaliselt väheoluline), asteenia

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Teatatud on kroonilistest üleannustamistest patsientidel, kes võtsid Arava't soovitatavast päevaannusest kuni viis korda suuremates annustes ning ägedast üleannustamisest täiskasvanutel ja lastel. Enamusel üleannustamise juhtudest ei teatatud kõrvaltoimetest. Esines järgmisikõrvaltoimeid, mis vastasid leflunomiidi ohutusprofiilile: kõhuvalu, iiveldus, diarröa, maksaensüümide aktiivsuse tõus, aneemia, leukopeenia, sügelus ja lööve.

Ravi

Üleannustamise või mürgistuse korral on eliminatsiooni kiirendamiseks soovitatav manustada kolestüramiini või aktiivsütt. Kolmele tervele vabatahtlikule suukaudselt manustatud kolestüramiini annuses 8 g kolm korda päevas 24 tunni vältel vähendas A771726 plasmakontsentratsiooni ligikaudu 40% võrra 24 tunni jooksul ning 49%...65% võrra 48 tunni jooksul.

Aktiivsöe (pulbrist valmistatud suspensioon) manustamine suukaudselt või nasogastraalsondiga (50 g iga 6 tunni järgi 24 tunni vältel) vähendab aktiivse metaboliidi A771726 plasmakontsentratsiooni 37% 24 tunni jooksul ning 48% 48 tunni jooksul.

Kliinilisel vajadusel võib nimetatud puhastusprotseduure korrata.

Hemodialüüsi ja kroonilise ambulatoorse peritoneaaldialüüsi (CAPD) uuringud on näidanud, et leflunomiidi peamine metaboliit, A771726, ei ole dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AK01.

Farmakoloogilised andmed inimestel

Leflunomiid on antiproliferatiivsete omadustega haigust moduleeriv antireumaatiline aine.

Farmakoloogilised andmed loomadel

Leflunomiid on efektiivne artriidi ja teiste autoimmuunsete haiguste ning siirdamise loomudelites, peamiselt sensitisatsioonifaasis manustatuna. Ravimil on immunomoduleerivad/immunosupressiivsed omadused: see toimib antiproliferatiivselt ning põletikuvastaselt. Autoimmuunsete haiguste

loomudelites saavutati leflunomiidiga parim kaitseefekt siis, kui seda manustati haiguse progresseerumise varases faasis.

In vivo metaboliseerub preparaat kiiresti ja peaaegu täielikult A771726-ks, mis on *in vitro* aktiivne ning ilmselt on aluseks terapeutilisele toimele.

Toimemehhanism

Leflunomiidi aktiivne metaboliit A771726 inhibeerib inimese ensüümi dihidroorotaat dehüdrogenaasi (DHODH) ning on antiproliferatiivselt aktiivne.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit

Arava toimet reumatoidartriidi ravis demonstreeriti neljas kontrollrühmaga (ühes II faasi ning kolmes III faasi) uuringus. II faasi uuringus YU203 osales 402 aktiivse reumatoidartriidiga isikut, kellele manustati juhuvaliku alusel kas platseebot (n=102), leflunomiidi 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) või 25 mg (n=104) päevas. Ravi kestus oli 6 kuud.

III faasi uuringutes manustati kõigile leflunomiidi rühma patsientidele algannusena 100 mg 3 päeva jooksul.

Uuringus MN301 manustati 358 aktiivse reumatoidartriidiga isikule randomiseeritult kas leflunomiidi 20 mg/päevas (n=133), sulfasalasiini 2 g/päevas (n=133) või platseebot (n=92). Ravi kestus oli 6 kuud.

Uuring MN303 oli vabatahtlik 6-kuuline uuringu MN301 pimendatud jätku-uuring ilma platseebovõrdlusgrupita, mille tulemuseks oli 12-kuulise leflunomiid- ja sulfasalasiinravi võrdlus.

Uuringus MN302 manustati 999 aktiivse reumatoidartriidiga isikule juhuvaliku alusel kas leflunomiidi 20 mg/päevas (n=501) või metotreksaati suurenevas annuses 7,5 mg/nädalas kuni 15 mg/nädalas (n=498). Folaadi lisamine oli vabatahtlik, seda kasutati ainult 10% patsientidest. Ravi kestus oli 12 kuud.

Uuringus US301 manustati 482 aktiivse reumatoidartriidiga isikule juhuvaliku alusel kas leflunomiidi 20 mg/päevas (n=182), metotreksaati suurenevas annuses 7,5 mg/nädalas kuni 15 mg/nädalas (n=182) või platseebot (n=118). Kõik patsiendid said lisaks 1 mg folaati kaks korda päevas. Ravi kestus oli 12 kuud.

Kõigis 3 platseebokontrolliga uuringus oli leflunomiid, manustatuna vähemalt 10 mg/päevas (10...25 mg uuringus YU203, 20 mg uuringutes MN301 ja US301), reumatoidartriidi nähtude ja sümptomite vähendamisel platseebost statistiliselt oluliselt efektiivsem. ACR (*American College of Rheumatology*) poolt läbi viidud uuringus YU203 saavutati platseeborühmas ravivastus 27,7% ning leflunomiidi rühmas annusega 5 mg/päevas 31,9%, 10 mg/päevas 50,5% ja 25 mg/päevas 54,5%. III faasi uuringutes olid ACR ravivastuse näitajad ravirühmas, mille patsientidele manustati leflunomiidi 20 mg/päevas, 54,6% ja platseeborühmas 28,6% (uuring MN301), ning uuringus US301 vastavalt 49,4% ja 26,3%. 12-kuulise aktiivse ravi järgselt oli ACR ravivastuse näitaja leflunomiidiga ravitud patsientidel 52,3% (uuringud MN301/303), 50,5% (uuring MN302) ja 49,4% (uuring US301), võrreldes 53,8% sulfasalasiiniga ravitud patsientidel (uuring MN301/303) ning 64,8% (uuring MN302) ja 43,9% (uuring US301) metotreksaadiga ravitud patsientidel. Uuringus MN302 osutus leflunomiid oluliselt vähem efektiivseks kui metotreksaat. Siiski ei täheldatud uuringus US301 olulisi erinevusi leflunomiidi ja metotreksaadi vahel esmates efektiivsusnäitajates. Leflunomiidi ja sulfasalasiini vahel ei täheldatud erinevust (uuring MN301). Leflunomiidi ravitoime ilmnas 1 kuu jooksul, stabiliseerus 3...6 kuu vältel ja kestis kogu raviperioodi.

Randomiseeritud, topeltpimemeetodil teostatud paralleelgruppidega samaväärsuse uuringus võrreldi kahe erineva leflunomiidi säilitusannuse, 10 mg ja 20 mg, suhtelist efektiivsust. Tulemuste põhjal võib järeldada, et säilitusannusega 20 mg päevas saavutati parem efektiivsus; teisalt, ohutustulemused olid paremad säilitusannusega 10 mg päevas.

Lapsed

Leflunomiidi uuriti ühes paljukeskuselises randomiseeritud topeltpimemeetodil teostatud aktiivse kontrollrühmaga uuringus, milles osales 94 (47 ravihaara kohta) polüartikulaarse kuluga juveniilse reumatoidartriidiga patsienti. 3...17 aasta vanustel patsientidel oli aktiivne polüartikulaarse kuluga

JRA, sõltumata selle algustüübist; patsiente ei olnud varem ravitud metotreksaadi või leflunomiidiga. Selles uuringus põhinesid leflunomiidi küllastus- ja säilitusannus kolmel kaalukategoorial: <20 kg, 20...40 kg ja >40 kg. Pärast 16-nädalast ravi oli JRA paranemisena defineeritud ravivastus (*Definition of Improvement, DOI*) statistiliselt olulisel määral metotreksaadi kasuks ($DOI \geq 30\%$ ($p=0,02$)). Ravile allunud isikutel püsis ravivastus 48 nädalat (vt lõik 4.2). Leflunomiidi ja metotreksaadi põhjustatud kõrvaltoimete esinemine näib olevat sarnane, kuid madalama kehakaaluga isikutel kasutatud annustamise tulemusel jäi ravimkoormus suhteliselt madalaks (vt lõik 5.2). Nende andmete põhjal ei saa anda soovitusi efektiivse ja ohutu annuse kohta.

Psoriaatiline artriit

Kontrollitud, randomiseeritud, topeltpime uuring 3L01 kinnitas Arava toimet 188 psoriaatilise artriidi patsiendil, kellele manustati leflunomiidi 20 mg päevas. Ravi kestis 6 kuud.

Leflunomiid 20 mg/päevas vähendas psoriaatilise artriidiga patsientide artriidi sümptomeid platseeboga võrreldes oluliselt enam: leflunomiidi grupis oli PsARC (*Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria* – psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumid) ravivastus 59% ja platseebogrupis 29,7% patsientidest ($p < 0,0001$). Leflunomiidi funktsiooni parandav ning nahakoldeid vähendav toime oli mõõdukas.

Turustamisjärgsed uuringud

Randomiseeritud uuringus hinnati kliinilist ravivastust DMARD-ravi varem mittesaanud varase RA-ga patsientidel ($n=121$), kellele kahes pralleelrühmas manustati kas 20 mg või 100 mg leflunomiidi algse kolmepäevase topeltpimedate perioodi vältel. Algele perioodile järgnes kolmekuuline avatud, säilitusravi periood, mille käigus mõlemas rühmas manustati 20 mg leflunomiidi päevas. Uuringupopulatsioonis ei täheldatud küllastusannuse manustamisest tulenevat täiendavat üldist kasu. Mõlema ravirühma ohutusandmed olid vastavuses leflunomiidi ohutusprofiiliga, kuid patsientidel, kellele manustati leflunomiidi 100 mg küllastusannus, oli suundumus seedetrakti kõrvaltoimete ja maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissageduse suurenemisele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Leflunomiid muundub esmase metabolismi käigus sooleseinas ja maksas kiiresti aktiivseks metaboliidiks A771726 (molekulringi avanemine). Uuringus radioaktiivse ^{14}C -leflunomiidiga kolmel tervel vabatahtlikul ei leitud muutumatut leflunomiidi plasmas, uriinis ega väljaheites. Teistes uuringutes on väga plasmast leitud muutumatut leflunomiidi, sedagi vaid kontsentratsioonid suurusjärguga ng/ml. Ainuke plasmas leitav radioaktiivne metaboliit oli A771726. See metaboliit on aluseks praktiliselt kogu Arava toimele *in vivo*.

Imendumine

^{14}C -uuringu ekskretsiooni andmed näitasid, et vähemalt 82%...95% annusest imendub. A771726 maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on väga erinev: see võib esineda 1...24 tunni jooksul pärast ühekordse annuse manustamist. Leflunomiidi võib võtta koos toiduga, kuna imendumise määr on sama nii täis kui tühja kõhu korral. A771726 väga pika poolväärtusaja (umbes 2 nädalat) tõttu kasutati kliinilistes uuringutes metaboliidi stabiilse plasmakontsentratsiooni kiireks saavutamiseks 100 mg küllastusannuseid kolme päeva vältel. Ilma küllastusannusteta võib püsivate väärtuste saavutamine plasmas aega võtta kuni 2 kuud. Korduvannuste manustamisel uuringutes reumatoidartriidi patsientidele olid annusvahemikus 5...25 mg A771726 farmakokineetilised parameetrid lineaarsed. Nendes uuringutes oli kliiniline toime tihedalt seotud A771726 plasmakontsentratsiooni ja leflunomiidi päevase annusega. Leflunomiidi 20 mg päevase annuse juures on A771726 keskmine plasmakontsentratsioon püsitasakaalu tingimustes ligikaudu 35 µg/ml. Püsitasakaalu tingimustes on plasmakontsentratsioon ligikaudu 33...35 korda kõrgem kui üksikannuse manustamise järgselt.

Jaotumine

Inimese vereplasmas seondub A771726 ulatuslikult valguga (albumiiniga). A771726 seondumata fraktsioon moodustab ligikaudu 0,62%. Terapeutilises kontsentratsioonivahemikus on A771726 seondumine valguga lineaarne. Reumatoidartriidi või kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel on A771726 seondumine valkudega vereplasmas veidi väiksem ja varieeruvam. A771726 ulatuslik seondumine valguga võib põhjustada teiste kõrge valguseonduvusega ravimite väljatõrjumist. Valguga seondumise koostoime uuringutes *in vitro* nimetatud koostoimet varfariiniga selle kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides siiski ei leitud. Sarnased uuringud näitasid, et ibuprofeen ja diklofenak A771726 seonduvust valkudega ei mõjutanud, ent tolbutamiidiga koosmanustamisel muutus A771726 seondumata fraktsioon 2...3-kordseks. A771726 tõrjus sidumiskohtadelt ibuprofeeni, diklofenaki ja tolbutamiidi, kuid nende ravimite seondumata fraktsioonid suurenesid ainult 10%...50%. Ei ole teada, et koostoimel oleks kliinilist tähtsust. Seoses ulatusliku valkudega seondumisega on A771726 näiline jaotusruumala väike (umbes 11 liitrit). Ravim ei kogune eelistatult erütrotsüütidesse.

Biotransformatsioon

Leflunomiid muutub ainevahetuse käigus üheks peamiseks (A771726) ning paljudeks vähemtähtsateks metaboliitideks, sh TFMA (4-trifluorometüülaniliin). Leflunomiidi metaboolset biotransformatsiooni A771726-ks ning A771726 edasist metaboliseerumist ei kontrolli üks ensüüm, selle toimumist on täheldatud mikrosomaalsetes ja tsütosoolsetes tsellulaarsetes fraktsioonides. Koostoime uuringud tsimetidiini (mittespetsiifiline tsütokroom P450 inhibiitor) ja rifampitsiiniga (mittespetsiifiline tsütokroom P450 indutseerija) näitavad, et *in vivo* on CYP ensüümid seotud leflunomiidi metabolismiga ainult väheses ulatuses.

Eritumine

A771726 eliminatsioon on aeglane, mida iseloomustab ka täheldatav kliirens ligikaudu 31 ml/t. Eliminatsiooni poolväärtusaeg patsientidel on umbes 2 nädalat. Leflunomiidi radioaktiivse annuse manustamise järgselt leiti radioaktiivsust võrdselt väljaheites, arvatavasti sapiga eritumise tõttu, ning uriinis. A771726 leidis uriinis ja väljaheites veel 36 päeva pärast ühekordset manustamist. Põhilised uriinis leiduvad metaboliidid olid leflunomiidist pärinevad glükuroniidi ainevahetusproduktid (peamiselt 0...24 tunni proovides) ja A771726 oksaniliinhappe derivaat. Peamine väljaheites leiduv komponent oli A771726.

On kindlaks tehtud, et aktiivsõepulbri suspensiooni või kolestüramiini suukaudne manustamine inimesele viib A771726 elimineerumiskiiruse kiirele ja olulisele tõusule ning plasmakontsentratsiooni alanemisele (vt lõik 4.9). Arvatavasti saavutatakse see gastrointestinaalse dialüüsi ja/või enterohepaatilise ringkäigu katkestamisega.

Neerukahjustus

Leflunomiidi on manustatud 100 mg ühekordse suukaudse annusena 3 hemodialüüsi ja 3 pideva peritoneaalse dialüüsiga (CAPD) patsientidele. Selgus, et A771726 farmakokineetika CAPD patsientidel on sarnane tervete vabatahtlike omaga. Hemodialüüsi korral oli A771726 eliminatsioon kiirem, kuid see polnud tingitud ravimi eemaldamisest dialüsaadiga.

Maksakahjustus

Maksapuudulikkusega patsientide ravi osas andmed puuduvad. Aktiivne metaboliit A771726 seotakse suures osas valguga, metaboliseerub maksas ja elimineerub sapiga eritudes. Maksafunktsiooni häire võib neid protsesse mõjutada.

Lapsed

A771726 farmakokineetikat pärast leflunomiidi suukaudset manustamist uuriti 73 pediaatrilisel patsiendil vanuses 3...17 aastat, kellel oli polüartikulaarse kuluga juveniilne reumatoidartriit (JRA).

Nende uuringuandmete põhjal teostatud populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et pediaatrilistel patsientidel kehakaaluga ≤ 40 kg on A771726 süsteemne ravimkoormus (C_{ss} põhjal mõõdetuna) madalam kui täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel (vt lõik 4.2).

Eakad

Farmakokineetilised andmed vanemaealiste kohta (>65 a.) on piiratud, kuid on kooskõlas nooremate täiskasvanute vastavate näitajatega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suukaudselt ja intraperitoneaalselt manustatud leflunomiidi on uuritud ägeda mürgistuse uuringutes hiirtel ja rottidel. Leflunomiidi korduval suukaudsel manustamisel hiirtele kuni 3 kuu, rottidele ja koertele kuni 6 kuu ning ahvidele kuni 1 kuu vältel ilmnas, et peamisteks toksilisuse märklauelunditeks olid luuüdi, veri, seedetrakt, nahk, põrn, harknääre ja lümfisõlmed. Peamisteks toimeteks olid aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia ja panmüelopaatia, väljendades aine põhilist toimemehhanismi (DNA sünteesi inhibeerimine). Rottidel ja koertel leiti Heinzi kehakesi ja/või Howell-Jolly kehakesi. Teised toimed südamele, maksale, sarvkestale ja hingamisteedele olid seletatavad immuunsupressioonist tingitud infektsioonidega. Toksilisus avaldus loomadel annuste puhul, mis olid ekvivalentsed inimestel kasutatavate terapeutiliste annustega.

Leflunomiid ei olnud mutageenne. Vähemolulisem metaboliit TFMA (4-trifluorometüülaniin) põhjustas siiski *in vitro* klastogeensust ja punktmutatsioone, ent selle toime avaldumise kohta *in vivo* ei ole piisavalt teavet.

Kartsinogeensuse uuringutes rottidel ei omanud leflunomiid kartsinogeenset toimet. Samalaadses uuringus hiirtega suurenes kõrgeimat annust saanud isaste hiirte grupis maliigse lümfoomi esinemissagedus, arvatavasti leflunomiidi immunosupressiivse toime tõttu. Emaste hiirte grupis täheldati annusest sõltuvat bronhiolo-alveolaarse adenoomi ja kopsukartsinoomi esinemissageduse tõusu. Hiirtel tehtud uuringu tulemuste tähtsus leflunomiidi kliinilise kasutamise seisukohalt ei ole selge.

Loomudelites uurituna puudusid leflunomiidil antigeensed omadused.

Leflunomiid osutus inimestel kasutatavas terapeutilises annusevahemikus rottidele ja küülikutele embrüotoksiliseks ja teratogeenseks ning korduvannuse toksilisuse uuringutes ilmnasid kõrvaltoimed meessuguelunditele. Viljakus ei vähenenud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Maisitärklis

Povidoon (E1201)

Krospovidoon (E1202)

Talk (E553b)

Veevaba kolloidne räni

Magneesiumstearaat (E470b)

Laktoosmonohüdraat.

Tableti kate:

Talk (E553b)

Hüpromelloos (E464)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 8000.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/Alumiiniumblister. Pakendi suurus: 3 kaetud tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/99/118/009

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02. september 1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01. juuli 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on uroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI -PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja (MLH) peab tagama, et kõik arstid, kes oodatavalt kirjutavad välja/kasutavad Arava't, varustatakse hariva materjali paketi arstide jaoks, mis sisaldab järgnevat:

- ravimi omaduste kokkuvõte,
- infoleht arstile

Infoleht arstile peab sisaldama järgnevaid olulise tähtsusega sõnumeid:

- On oht tõsise maksakahjustuse tekkeks, mistõttu on oluline regulaarselt mõõta ALAT (SGPT) taset, et jälgida maksafunktsiooni. Infoleht arstile peab sisaldama teavet annuse vähendamise, katkestamise ja puhastusprotseduuride kohta.
- Teadaolev sünergistliku hepato- või hematotoksilisuse oht seoses kombinatsioonraviga teise haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga (nt metotreksaat)
- Eksisteerib teratogeensuse oht ja seetõttu tuleb rasedust vältida kuni leflunomiidi sisaldus vereplasmas langeb kohase tasemeni. Arste ja patsiente tuleb teavitada erakorralise nõustamisteenuse olemasolust, et anda teavet leflunomiidi taseme laboratoorse määramise kohta vereplasmas.

- Infektsioonide oht, sealhulgas oportunistlikud infektsioonid ja kasutamise vastunäidustus immuunpuudulikkusega patsientidel.
- Vajadus nõustada patsiente leflunomiidraviga seotud oluliste ohtude ning asjakohaste ettevaatusabinõude kohta ravimi kasutamisel.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLIMINE PAKEND/BLISTERPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Arava 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Leflunomidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg leflunomiidi

3. ABIAINED

Ravim sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Arava 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arava 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Leflunomidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi-Aventis

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLIMINE PAKEND/PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Arava 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Leflunomidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg leflunomiidi.

3. ABIAINED

Ravim sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Arava 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Arava 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Leflunomidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 10 mg leflunomiidi

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLIMINE PAKEND/BLISTERPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Arava 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Leflunomidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg leflunomiidi.

3. ABIAINED

Ravim sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Arava 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arava 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Leflunomidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi-Aventis

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLIMINE PAKEND/PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Arava 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Leflunomidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg leflunomiidi.

3. ABIAINED

Ravim sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte täiendava info saamiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Arava 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Arava 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Leflunomidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 20 mg leflunomiidi

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLIMINE PAKEND/BLISTERPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Arava 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Leflunomidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg leflunomiidi.

3. ABIAINED

Ravim sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

3 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/99/118/009 3 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Arava 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arava 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Leflunomidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi-Aventis

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Arava 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid Leflunomiid (*leflunomidum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Arava ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Arava võtmist
3. Kuidas Arava't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Arava't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Arava ja milleks seda kasutatakse

Arava kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse reumavastasteks ravimiteks. See sisaldab toimeainena leflunomiidi.

Arava't kasutatakse aktiivse reumatoidartriidi või aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel.

Reumatoidartriidi sümptomid on liigeste põletik, liigeste turse, liigesjäikus ja valu. Teised kogu organismi haaravad sümptomid on isutus, palavik, jõuetus ja aneemia (vere punarakkude vähesus).

Aktiivse psoriaatilise artriidi sümptomite hulka kuuluvad liigeste põletik, liigeste turse, liigesjäikus, valu ja punased, soomusjad laigud nahal (nahakahjustused).

2. Mida on vaja teada enne Arava võtmist

Ärge võtke Arava't

- kui teil on kunagi olnud **allergiline** reaktsioon leflunomiidi või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes (eriti tõsine nahareaktsioon, millega sageli kaasnevad palavik, liigeste valu, punased laigud nahal või villid – nn Stevensi-Johnsoni sündroom), või kui te olete allergiline teriflunomiidile (kasutatakse hulgiskleroosi raviks),
- kui teil on **maksatalitluse** häire,
- kui teil on mõõdukas või raske **neerutalitluse** häire,
- kui teil on **vere valgusisalduse** ulatuslik vähenemine (hüpoproteineemia),
- kui te põete haigust, mis pärsib teie **immuunsüsteemi** (nt AIDS),
- kui teil on **luuüdi** talitluse häire või kui vere punaliblede, valgeliblede või vereliistakute arv on langenud,
- kui te põete **tõsist infektsioonhaigust**,
- kui te olete **rased**, kahtlustate rasedust või toidate rinnaga last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Arava võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- kui olete kunagi põdenud **kopsupõletikku** (interstitsiaalne kopsuhaigus);

- kui olete kunagi põdenud **tuberkuloosi** või olete olnud kontaktis inimesega, kellel on või on olnud tuberkuloos. Teie arst võib määrata uuringud, et teha kindlaks, kas teil on tuberkuloos.
- kui olete **meessoost** ja soovite isaks saada. Ei saa välistada Arava eritumist seemnevedelikku, ravi ajal Arava'ga tuleb kasutada tõhusat rasestumisvastast vahendit. Mehed, kes soovivad isaks saada, peavad ühendust võtma oma arstiga, kes võib neile soovitada Arava kasutamise lõpetamist ning teatud ravimite võtmist, mis väljutavad Arava-t kiiresti ja piisavalt nende organismist. Teile teostatakse vereanalüüsid, kinnitamaks Arava piisavat eritumist organismist ning pärast seda peaksite veel ootama vähemalt 3 kuud enne viljastamist.
- kuil teil plaanitakse spetsiifilist vereanalüüsi (kaltsiumisisalduse määramine verest). Analüüs võib ekslikult näidata tegelikust madalamat kaltsiumisisaldust veres.
- kui teile tehakse või teil on hiljuti olnud suurem operatsioon või kui teil on pärast operatsiooni ikka veel paranemata haav. Arava võib halvendada haavade paranemist.

Mõnikord võib Arava põhjustada vereloomet-, maksa-, kopsuhäireid või häireid käte või jalgade närvides. See võib põhjustada ka tõsiseid allergilisi reaktsioone (sh eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (ingl DRESS)) või suurendada tõsise infektsiooni tekkeohtu. Palun lugege lisainformatsiooni lõigust 4 (Võimalikud kõrvaltoimed).

DRESS algab gripi-sarnaste sümptomite ja lööbe tekkega näol, mis edasi levib mujale, koos kõrge palavikuga, vereanalüüside vastustes maksaensüümide taseme tõusu ja vere teatud tüüpi valgeliblede arvu tõusuga (eosinofiilia) ning lümfisõlmede suurenemisega.

Enne ravi alustamist Arava'ga ja ka ravi ajal võtab teie arst teilt **vereproove**, et regulaarselt jälgida vererakkude hulka ja maksa seisundit. Samuti tuleb regulaarselt teie vererõhku kontrollida, sest Arava võib põhjustada vererõhu tõusu.

Rääkige oma arstile, kui teil on seletamatu krooniline kõhulahtisus. Teie arst teeb lisauuringuid diferentsiaaldiagnoosi jaoks.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib Arava'ga ravi ajal nahahaavand (vt ka lõik 4).

Lapsed ja noorukid

Arava ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18 a noorukitel.

Muud ravimid ja Arava

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mistahes muid ravimeid, kaasa arvatud käsimüügiravimid.

See on eriti oluline kui te võtate:

- teisi reumatoidartriidi ravimeid nagu malaariavastased preparaadid (nt klorokviin ja hüdroksüklorokviin), lihasesisesed või suukaudsed kullapreparaate, D-penitsillamiin, asatiopriin ja teised immunosupressiivsed ravimid (nt metotreksaat), sest nende kombineerimine ei ole soovitatav,
- varfariini ja teisi suukaudseid ravimeid, mida kasutatakse verehüübivuse vähendamiseks, sest selle ravimi kõrvaltoimete tekkeohtu vähendamiseks on vajalik jälgimine;
- teriflunomiidi hulgiskleroosi korral;
- repagliniidi, pioglitasoni, nategliniidi või rosiglitasoni diabeedi korral;
- daunorubitsiini, doksorubitsiini, paklitakseli või topotekaani vähi korral;
- duloksetiini depressiooni, kusepidamatuse või diabeetilise neeruhaiguse korral;
- alosetrooni raske kõhulahtisuse korral;
- teofülliniini astma korral;
- tisanidiini lihasrelaksandina;
- suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid (sisaldavad etünnüülöstradiooli ja levonorgestreeli);
- tsefakloori, bensüülpenitsilliini (G-penitsilliin), tsiprofloksatsiini infektsiooni korral;
- indometatsiini, ketoprofeeni valu või põletiku korral;
- furosemiidi südamehaiguse korral (diureetikum, vee väljutamise ravim);

- zidovudiini HIV infektsiooni korral;
- rosuvastatiini, simvastatiini, atorvastatiini, pravastatiini hüperkolesteroleemia korral (kolesterooli kõrge tase);
- sulfasalasiini põletikulise soolehaiguse või rematoidartriidi korral;
- ravimit, mida nimetatakse kolestüramiiniks (kasutatakse kõrge kolesteroolisisalduse langetamiseks) või aktiivsütt, sest need vähendavad organismi imendunud Arava kogust.

Juhul, kui te tarvitate mingit mittesteroidset **põletikuvastast ravimit** (MSPVA) ja/või **kortikosteroide**, võite seda jätkata ka pärast ravi alustamist Arava'ga.

Vaktsineerimised

Kui teid on vaja vaktsineerida, pöörduge nõu saamiseks arsti poole. Teatud tüüpi vaktsineerimisi ei tohi läbi viia ravi ajal Arava'ga ning teatud perioodi vältel pärast ravi.

Arava koos toidu, joogi ja alkoholiga

Ravi vältel Arava'ga ei ole soovitatav tarbida alkoholi. Alkoholi tarbimine sel ajal võib suurendada maksakahjustuse tekkeriski.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Arava't kui olete või arvate ennast olevat **rased**. Kui te olete rase või rasestute Arava võtmise ajal, on lapsel tõsiste sünnidefektide suurenenud tekkerisk. Sünnitusealised naised ei tohi võtta Arava't usaldusväärset rasestumisvastast vahendit kasutamata.

Kui te planeerite rasestuda pärast ravi lõpetamist Arava'ga, rääkige sellest oma arstile, kuna enne planeeritavat rasedust peate olema kindel, et Arava't ei ole enam teie organismis. See võib võtta aega kuni 2 aastat. Seda perioodi saab lühendada mõne nädalani, võttes teatud ravimeid, mis kiirendavad Arava väljutamist teie organismist.

Kummalgi juhul peavad vereanalüüsid Arava piisavat eemaldumist kinnitama, ning pärast seda peaksite veel ootama vähemalt mõne kuu enne, kui rasestute.

Täiendava teabe saamiseks laboratoorsete analüüside kohta pöörduge oma arsti poole.

Kui te kahtlustate, et olete ravi ajal Arava'ga või kahe aasta jooksul pärast ravi lõpetamist rasestunud, peate **viivitamatult** pöörduma oma arsti poole raseduse kindlakstegemiseks. Kui testid teie rasedust kinnitavad, võib arst teile soovitada ravi teatud ravimitega, mis väljutavad Arava't kiiresti ja piisavalt teie organismist ning see võib vähendada riski lapsele.

Ärge võtke Arava't **rinnaga toitmise ajal**, kuna leflunomiid eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Arava võib põhjustada peapööritust, see võib häirida teie keskendumisvõimet ja reaktsioonikiirust. Kui tunnete, et teie keskendumisvõime ja reaktsioonikiirus on häiritud, ärge juhtige autot või käsitsege masinaid.

Arava sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis peate te enne ravimi võtmist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Arava't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaliseks annuseks ravi alustamisel Arava'ga on 100 mg leflunomiidi üks kord ööpäevas esimese kolme päeva vältel. Seejärel vajab enamus patsiente:

- reumatoidartriidi raviks: 10 mg või 20 mg Arava't üks kord päevas sõltuvalt haiguse raskusastmest,
- psoriaatilise artriidi raviks: 20 mg Arava't üks kord päevas.

Tablett tuleb **alla neelata tervena** koos rohke koguse **veega**.

Seisundi paranemist võite märgata umbes 4 nädalat või kauem kestnud ravi järel. Mõnedel patsientidel võib pärast 4...6-kuulist ravi seisund veelgi paraneda.

Tavaliselt kestab ravi Arava'ga pikka aega.

Kui te võtate Arava't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Arava't rohkem kui ette nähtud, pöörduge oma arsti poole või otsige muud meditsiinilist abi. Võimaluse korral võtke oma ravimid või ravimikarp kaasa, et neid arstile näidata.

Kui te unustate Arava't võtta

Kui unustasite ravimit võtta, tehke seda koheselt meelde tülles, kui see pole just liiga lähedal järgmise annuse võtmise ajale. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige **koheselt** oma arstile ja lõpetage Arava võtmine:

- kui te tunnete **nõrkust**, uimasust või peapööritust või **hingamisraskust**, kuna see võib olla tõsise allergilise reaktsiooni märgiks,
- kui teil tekib **nahalööve** või **suuhaavandid**, kuna see võib viidata tõsise, mõnikord eluohtliku reaktsiooni tekkele (nn Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (ingl DRESS)), vt lõik 2.

Rääkige **koheselt** oma arstile kui teil tekib:

- **naha kahvatus, väsimus** või **verevalum**, kuna see võib viidata vereloomehäiretele, mis on põhjustatud vere koostisse kuuluvate erinevate vererakkude tasakaaluhäirest,
- **väsimus, kõhuvalu** või **ikterus** (naha ja silmavalgete kollaseks värvumine), sest see võib viidata maksakahjustusele, mis on tõsine haigusseisund ja võib lõppeda surmaga,
- **infektsiooni** sümptomid nagu **palavik, kurguvalu** või **kõha**, sest see ravim võib suurendada tõsise või eluohtliku infektsiooni tekkeriski,
- **kõha** või **hingamisprobleemid**, sest need võivad viidata kopsuprobleemidele (interstitsiaalne kopsuhaigus või pulmonaarne hüpertensioon).
- ebatavaline torkiv tunne, nõrkus või valu kätes või jalgades, mis võib viidata närvide häiretele (perifeerne neuropaatia).

Sagedased kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia),
- kergekujulised allergilised reaktsioonid,
- isutus, kehakaalu langus (tavaliselt mitteoluline),
- väsimus (asteenia),
- peavalu, peapööritus,
- ebatavalised tundmused nahas, nt kripeldus (paresteesia),
- vähenenud vererõhu tõus,
- koliit,
- kõhulahtisus,

- iiveldus, oksendamine,
- suu limaskesta põletik või haavandid,
- kõhuvalu,
- mõnede maksatalitluse näitajate väärtuse suurenemine,
- lisandunud juuste välja langemine,
- ekseem, naha kuivus, lööve, sügelemine,
- kõõlustupe põletik (käte või jalgade kõõluseid ümbritseva membraani põletikust tingitud valu),
- teatavate ensüümide näitajate väärtuse suurenemine veres (kreatiniini fosfokinaas),
- käte või jalgade närvide häired (perifeerne neuropaatia).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- vere punaliblede arvu langus (aneemia) ja vereliistakute (trombotsüütide) arvu langus (trombotsütopeenia),
- vere kaaliumisisalduse langus,
- ärevus,
- maitsemismeele häired,
- urtikaaria (nõgestõbi),
- kõõlusrebend,
- vere rasvasisalduse (kolesterool ja triglütseriidid) tõus,
- fosfaaditaseme langus veres.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- vere nn eosinofiilsete rakkude (eosinofiilide) arvu suurenemine, vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia) ja kõikide vererakkude arvu langus (pantsütopeenia),
- raskekujuline vererõhu tõus,
- põletik kopsus (nn interstitsiaalne kopsuhaigus),
- mõnede maksatalitluse näitajate väärtuse suurenemine, mis võib areneda hepatiidi või ikteruse taoliseks raskeks seisundiks,
- raske infektsioon, mida nimetatakse sepsiseks ja võib osutuda fataalseks,
- teatava ensüümi hulga suurenemine veres (laktaatdehüdrogenaas).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10000-st)

- teatud tüüpi vere valgeliblede arvu märgatav langus (agranulotsütoos),
- raskekujulised ja potentsiaalselt ohtlikud allergilised reaktsioonid,
- veresoonte põletik (vaskuliit, kaasa arvatud naha nekrootiline vaskuliit),
- kõhunäärme põletik (pankreatiit),
- tõsine maksakahjustus, nt maksapuudulikkus või nekroos, mis võib olla surmaga lõppev,
- rasked, mõnikord eluohtlikud reaktsioonid (nn Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem).

Teadmata esinemissagedusega võivad esineda teised kõrvaltoimed nagu neerupuudulikkus, kusihepatisisalduse langus veres, pulmonaarne hüpertensioon ja meeste viljatus (pöörduv pärast ravi lõpetamist selle ravimiga), naha luupus (iseloomulik lööve/erüteem nahal, mis on päikesevalgusega kokkupuutes), psoriaas (esmane või süvenemine), DRESS ja nahahaavand (ümarmargune lahtine haavand nahas, kus on näha aluskudet).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Arava't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Blisterpakend: Hoida originaalpakendis.

Pudel: Hoida pudel tihedalt suletuna.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Arava sisaldab

- Toimeaine on leflunomiid. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg leflunomiidi.
- Teised abiained on: maisitärklis, povidoon (E1201), krospovidoon (E1202), veevaba kolloidne räni, magneesiumstearaat (E470b) ja laktoosmonohüdraat tableti sisus; talk (E553b), hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171) ja makrogool 8000 tableti kattes.

Kuidas Arava välja näeb ja pakendi sisu

Arava 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged või peaaegu valged ja ümmargused. Ühel küljel on sissepressitud märg: ZBN.

Tabletid on pakendatud blisterpakendisse või pudelisse.
Saadaval on pakendid 30 ja 100 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksamaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Deutschland

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

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 hf.
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

Malta

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

Nederland

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Arava 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid Leflunomiid (*leflunomidum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Arava ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Arava võtmist
3. Kuidas Arava't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Arava't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Arava ja milleks seda kasutatakse

Arava kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse reumavastasteks ravimiteks. See sisaldab toimeainena leflunomiidi.

Arava't kasutatakse aktiivse reumatoidartriidi või aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel.

Reumatoidartriidi sümptomid on liigeste põletik, liigeste turse, liigesjäikus ja valu. Teised kogu organismi haaravad sümptomid on isutus, palavik, jõuetus ja aneemia (vere punarakkude vähesus).

Aktiivse psoriaatilise artriidi sümptomite hulka kuuluvad liigeste põletik, liigeste turse, liigesjäikus, valu ja punased, soomusjad laigud nahal (nahakahjustused).

2. Mida on vaja teada enne Arava võtmist

Ärge võtke Arava't

- kui teil on kunagi olnud **allergiline** reaktsioon leflunomiidi või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes (eriti tõsine nahareaktsioon, millega sageli kaasnevad palavik, liigeste valu, punased laigud nahal või villid – nn Stevensi-Johnsoni sündroom), või kui te olete allergiline teriflunomiidile (kasutatakse hulgiskleroosi raviks),
- kui teil on **maksatalitluse** häire,
- kui teil on mõõdukas või raske **neerutalitluse** häire,
- kui teil on **vere valgusisalduse** ulatuslik vähenemine (hüpoproteineemia),
- kui te põete haigust, mis pärsib teie **immuunsüsteemi** (nt AIDS),
- kui teil on **luuüdi** talitluse häire või kui vere punaliblede, valgeliblede või vereliistakute arv on langenud,
- kui te põete **tõsist infektsioonhaigust**,
- kui te olete **rased**, kahtlustate rasedust või toidate rinnaga last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Arava võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- kui olete kunagi põdenud **kopsupõletikku** (interstitsiaalne kopsuhaigus);

- kui olete kunagi põdenud **tuberkuloosi** või olete olnud kontaktis inimesega, kellel on või on olnud tuberkuloos. Teie arst võib määrata uuringud, et teha kindlaks, kas teil on tuberkuloos.
- kui olete **meessoost** ja soovite isaks saada. Ei saa välistada Arava eritumist seemnevedelikku, Arava-ravi ajal tuleb kasutada tõhusat kontratseptsiooni.
Mehed, kes soovivad isaks saada, peavad ühendust võtma oma arstiga, kes võib neile soovitada Arava kasutamise lõpetamist ning teatud ravimite võtmist, mis väljutavad Arava't kiiresti ja piisavalt nende organismist. Teile teostatakse vereanalüüsid, kinnitamaks Arava piisavat eritumist organismist ning pärast seda peaksite veel ootama vähemalt 3 kuud enne viljastamist.
- kuil teil plaanitakse spetsiifilist vereanalüüsi (kaltsiumisisalduse määramine verest). Analüüs võib ekslikult näidata tegelikust madalamat kaltsiumisisaldust veres.
- kui teile tehakse või teil on hiljuti olnud suurem operatsioon või kui teil on pärast operatsiooni ikka veel paranemata haav. Arava võib halvendada haavade paranemist.

Mõnikord võib Arava põhjustada vereloome-, maksa-, kopsuhäireid või häireid käte või jalgade närvides. See võib põhjustada ka tõsiseid allergilisi reaktsioone (sh eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (ingl DRESS)) või suurendada tõsise infektsiooni tekkeohtu. Palun lugege lisainformatsiooni lõigust 4 (Võimalikud kõrvaltoimed).

DRESS algab gripi-sarnaste sümptomite ja lööbe tekkega näol, mis edasi levib mujale, koos kõrge palavikuga, vereanalüüsides vastustes maksaensüümide taseme tõusu ja vere teatud tüüpi valgeliblede arvu tõusuga (eosinofiilia) ning lümfisõlmede suurenemisega.

Enne ravi alustamist Arava'ga ja ka ravi ajal võtab teie arst teilt **vereproove**, et regulaarselt jälgida vererakkude hulka ja maksa seisundit. Samuti tuleb regulaarselt teie vererõhku kontrollida, sest Arava võib põhjustada vererõhu tõusu.

Rääkige oma arstile, kui teil on seletamatu krooniline kõhulahtisus. Teie arst teeb lisauuringuid diferentsiaaldiagnoosi jaoks.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib Arava'ga ravi ajal nahahaavand (vt ka lõik 4).

Lapsed ja noorukid

Arava ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18 a noorukitel.

Muud ravimid ja Arava

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mistahes muid ravimeid, kaasa arvatud käsimüügiravimid.

See on eriti oluline kui te võtate:

- teisi reumatoidartriidi ravimeid nagu malaariavastased preparaadid (nt klorokviin ja hüdroksüklorokviin), lihasesiseseid või suukaudseid kullapreparaate, D-penitsillamiin, asatiopriin ja teised immunosupressiivsed ravimid (nt metotreksaat), sest nende kombineerimine ei ole soovitatav,
- varfariini ja teisi suukaudseid ravimeid, mida kasutatakse verehüübivuse vähendamiseks, sest selle ravimi kõrvaltoimete tekkeohu vähendamiseks on vajalik jälgimine;
- teriflunomiidi hulgiskleroosi korral;
- repagliniidi, pioglitasoni, nategliniidi või rosiglitasoni diabeedi korral;
- daunorubiini, doksorubiini, paklitakseli või topotekaani vähi korral;
- duloksetiini depressiooni, kusepidamatuse või diabeetilise neeruhaiguse korral;
- alosetrooni raske kõhulahtisuse korral;
- teofüllini astma korral;
- tisanidiini lihasrelaksandina;
- suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid (sisaldavad etüünlöstradiooli ja levonorgestreeli);
- tsefakloori, bensüülpenitsilliini (G-penitsilliin), tsiprofloksatsiini infektsiooni korral;
- indometatsiini, ketoprofeeni valu või põletiku korral;
- furosemiidi südamehaiguse korral (diureetikum, vee väljutamise ravim);

- zidovudiini HIV infektsiooni korral;
- rosuvastatiini, simvastatiini, atorvastatiini, pravastatiini hüperkolesteroleemia korral (kolesterooli kõrge tase);
- sulfasalasiini põletikulise soolehaiguse või rematoidartriidi korral;
- ravimit, mida nimetatakse kolestüramiiniks (kasutatakse kõrge kolesteroolisisalduse langetamiseks) või aktiivsütt, sest need vähendavad organismi imendunud Arava kogust.

Juhul, kui te tarvitate mingit mittesteroidset **põletikuvastast ravimit** (MSPVA) ja/või **kortikosteroide**, võite seda jätkata ka pärast ravi alustamist Arava'ga.

Vaktsineerimised

Kui teid on vaja vaktsineerida, pöörduge nõu saamiseks arsti poole. Teatud tüüpi vaktsineerimisi ei tohi läbi viia ravi ajal Arava'ga ning teatud perioodi vältel pärast ravi.

Arava koos toidu, joogi ja alkoholiga

Ravi vältel Arava'ga ei ole soovitatav tarbida alkoholi. Alkoholi tarbimine sel ajal võib suurendada maksakahjustuse tekkeriski.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Arava't kui olete või arvate ennast olevat **rase**. Kui te olete rase või rasestute Arava võtmise ajal, on lapsel tõsiste sünnidefektide suurenenud tekkerisk. Sünnitusealised naised ei tohi võtta Arava't usaldusväärset rasestumisvastast vahendit kasutamata.

Kui te planeerite rasestuda pärast ravi lõpetamist Arava'ga, rääkige sellest oma arstile, kuna enne planeeritavat rasedust peate olema kindel, et Arava't ei ole enam teie organismis. See võib võtta aega kuni 2 aastat. Seda perioodi saab lühendada mõne nädalani, võttes teatud ravimeid, mis kiirendavad Arava väljutamist teie organismist.

Kummalgi juhul peavad vereanalüüsid Arava piisavat eemaldumist kinnitama, ning pärast seda peaksite veel ootama vähemalt mõne kuu enne, kui rasestute.

Täiendava teabe saamiseks laboratoorsete analüüside kohta pöörduge oma arsti poole.

Kui te kahtlustate, et olete ravi ajal Arava'ga või kahe aasta jooksul pärast ravi lõpetamist rasestunud, peate **viivitamatult** pöörduma oma arsti poole raseduse kindlakstegemiseks. Kui testid teie rasedust kinnitavad, võib arst teile soovitada ravi teatud ravimitega, mis väljutavad Arava't kiiresti ja piisavalt teie organismist ning see võib vähendada riski lapsele.

Ärge võtke Arava't **rinnaga toitmise ajal**, kuna leflunomiid eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Arava võib põhjustada peapööritust, see võib häirida teie keskendumisvõimet ja reaktsioonikiirust. Kui tunnete, et teie keskendumisvõime ja reaktsioonikiirus on häiritud, ärge juhtige autot või käsitsege masinaid.

Arava sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis peate te enne ravimi võtmist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Arava't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaliseks annuseks ravi alustamisel Arava'ga on 100 mg leflunomiidi üks kord ööpäevas esimese kolme päeva vältel. Seejärel vajab enamus patsiente:

- reumatoidartriidi raviks: 10 mg või 20 mg Arava't üks kord päevas sõltuvalt haiguse raskusastmest,
- psoriaatilise artriidi raviks: 20 mg Arava't üks kord päevas.

Tablett tuleb **alla neelata tervena** koos rohke koguse **veega**.

Seisundi paranemist võite märgata umbes 4 nädalat või kauem kestnud ravi järel. Mõnedel patsientidel võib pärast 4...6-kuulist ravi seisund veelgi paraneda.

Tavaliselt kestab ravi Arava'ga pikka aega.

Kui te võtate Arava't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Arava't rohkem kui ette nähtud, pöörduge oma arsti poole või otsige muud meditsiinilist abi. Võimaluse korral võtke oma ravimid või ravimikarp kaasa, et neid arstile näidata.

Kui te unustate Arava't võtta

Kui unustasite ravimit võtta, tehke seda koheselt meelde tülles, kui see pole just liiga lähedal järgmise annuse võtmise ajale. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige **koheselt** oma arstile ja lõpetage Arava võtmine:

- kui te tunnete **nõrkust**, uimasust või peapööritust või **hingamisraskust**, kuna see võib olla tõsise allergilise reaktsiooni märgiks,
- kui teil tekib **nahalööve** või **suuhaavandid**, kuna see võib viidata tõsise, mõnikord eluohtliku reaktsiooni tekkele (nn Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (ingl DRESS)), vt lõik 2.

Rääkige **koheselt** oma arstile kui teil tekib:

- **naha kahvatus, väsimus** või **verevalum**, kuna see võib viidata vereloomehäiretele, mis on põhjustatud vere koostisse kuuluvate erinevate vererakkude tasakaaluhäirest,
- **väsimus, kõhuvalu** või **ikterus** (naha ja silmavalgete kollaseks värvumine), sest see võib viidata maksakahjustusele, mis on tõsine haigusseisund ja võib lõppeda surmaga,
- **infektsiooni** sümptomid nagu **palavik, kurguvalu** või **kõha**, sest see ravim võib suurendada tõsise või eluohtliku infektsiooni tekkeriski,
- **kõha** või **hingamisprobleemid**, sest need võivad viidata kopsuprobleemidele (interstitsiaalne kopsuhaigus või pulmonaarne hüpertensioon),
- ebatavaline torkiv tunne, nõrkus või valu kätes või jalgades, mis võib viidata närvide häiretele (perifeerne neuropaatia).

Sagedased kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia),
- kergekujulised allergilised reaktsioonid,
- isutus, kehakaalu langus (tavaliselt mitteoluline),
- väsimus (asteenia),
- peavalu, peapööritus,
- ebatavalised tundmused nahas, nt kripeldus (paresteesia),
- vähenemine vererõhu tõus,
- koliit,
- kõhulahtisus,

- iiveldus, oksendamine,
- suu limaskesta põletik või haavandid,
- kõhuvalu,
- mõnede maksatalitluse näitajate väärtuse suurenemine,
- lisandunud juuste välja langemine,
- ekseem, naha kuivus, lööve, sügelemine,
- kõõlustupe põletik (käte või jalgade kõõluseid ümbritseva membraani põletikust tingitud valu),
- teatavate ensüümide näitajate väärtuse suurenemine veres (kreatiniini fosfokinaas),
- käte või jalgade närvide häired (perifeerne neuropaatia).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- vere punaliblede arvu langus (aneemia) ja vereliistakute (trombotsüütide) arvu langus (trombotsütopeenia),
- vere kaaliumisisalduse langus,
- ärevus,
- maitsemismeele häired,
- urtikaaria (nõgestõbi),
- kõõlusrebend,
- vere rasvasisalduse (kolesterool ja triglütseriidid) tõus,
- fosfaaditaseme langus veres.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- vere nn eosinofiilsete rakkude (eosinofiilide) arvu suurenemine, vere valgeliblede arvu vähene langus (leukopeenia) ja kõikide vererakkude arvu langus (pantsütopeenia),
- raskekujuline vererõhu tõus,
- põletik kopsus (nn interstitsiaalne kopsuhaigus),
- mõnede maksatalitluse näitajate väärtuse suurenemine, mis võib areneda hepatiidi või ikteruse taoliseks raskeks seisundiks,
- raske infektsioon, mida nimetatakse sepsiseks ja võib osutuda fataalseks,
- teatava ensüümi hulga suurenemine veres (laktaatdehüdrogenaas).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10000-st)

- teatud tüüpi vere valgeliblede arvu märgatav langus (agranulotsütoos),
- raskekujulised ja potentsiaalselt ohtlikud allergilised reaktsioonid,
- veresoonte põletik (vaskuliit, kaasa arvatud naha nekrootiline vaskuliit),
- kõhunäärme põletik (pankreatiit),
- tõsine maksakahjustus, nt maksapuudulikkus või nekroos, mis võib olla surmaga lõppev,
- rasked, mõnikord eluohtlikud reaktsioonid (nn Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem).

Teadmata esinemissagedusega võivad esineda teised kõrvaltoimed nagu neerupuudulikkus, kusihepatisisalduse langus veres, pulmonaarne hüpertensioon ja meeste viljatus (pöörduv pärast ravi lõpetamist selle ravimiga), naha luupus (iseloomulik lööve/erüteem nahal, mis on päikesevalgusega kokkupuutes), psoriaas (esmane või süvenemine), DRESS ja nahahaavand (ümarmargune lahtine haavand nahas, kus on näha aluskudet).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Arava't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Blisterpakend: Hoida originaalpakendis.

Pudel: Hoida pudel tihedalt suletuna.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Arava sisaldab

- Toimeaine on leflunomiid. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg leflunomiidi.
- Teised abiained on: maisitärklis, povidoon (E1201), krospovidoon (E1202), veevaba kolloidne räni, magneesiumstearaat (E470b) ja laktoosmonohüdraat tableti sisus; talk (E553b), hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), makrogool 8000 jakollane raudoksiid (E172) tableti kattes.

Kuidas Arava välja näeb ja pakendi sisu

Arava 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollakad või ookrivärvi ja kolmnurksed. Ühel küljel on sissepressitud märg: ZBO.

Tabletid on pakendatud blisterpakendisse või pudelisse.

Saadaval on pakendid 30, 50 ja 100 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksamaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Deutschland

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

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 hf.
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

Malta

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

Nederland

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Arava 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid Leflunomiid (*leflunomidum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Arava ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Arava võtmist
3. Kuidas Arava't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Arava't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Arava ja milleks seda kasutatakse

Arava kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse reumavastasteks ravimiteks. See sisaldab toimeainena leflunomiidi.

Arava't kasutatakse aktiivse reumatoidartriidi või aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel.

Reumatoidartriidi sümptomid on liigeste põletik, liigeste turse, liigesjäikus ja valu. Teised kogu organismi haaravad sümptomid on isutus, palavik, jõuetus ja aneemia (vere punarakkude vähesus).

Aktiivse psoriaatilise artriidi sümptomite hulka kuuluvad liigeste põletik, liigeste turse, liigesjäikus, valu ja punased, soomusjad laigud nahal (nahakahjustused).

2. Mida on vaja teada enne Arava võtmist

Ärge võtke Arava't

- kui teil on kunagi olnud **allergiline** reaktsioon leflunomiidi või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes (eriti tõsine nahareaktsioon, millega sageli kaasnevad palavik, liigeste valu, punased laigud nahal või villid – nn Stevensi-Johnsoni sündroom), või kui te olete allergiline teriflunomiidile (kasutatakse hulgiskleroosi raviks),
- kui teil on **maksatalitluse** häire,
- kui teil on mõõdukas või raske **neerutalitluse** häire,
- kui teil on **vere valgusisalduse** ulatuslik vähenemine (hüpoproteineemia),
- kui te põete haigust, mis pärsib teie **immuunsüsteemi** (nt AIDS),
- kui teil on **luuüdi** talitluse häire või kui vere punaliblede, valgeliblede või vereliistakute arv on langenud,
- kui te põete **tõsist infektsioonhaigust**,
- kui te olete **rased**, kahtlustate rasedust või toidate rinnaga last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Arava võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- kui olete kunagi põdenud **kopsupõletikku** (interstitsiaalne kopsuhaigus);

- kui olete kunagi põdenud **tuberkuloosi** või olete olnud kontaktis inimesega, kellel on või on olnud tuberkuloos. Teie arst võib määrata uuringud, et teha kindlaks, kas teil on tuberkuloos.
- kui olete **meessoost** ja soovite isaks saada. Ei saa välistada Arava eritumist seemnevedelikku, Arava-ravi ajal tuleb kasutada tõhusat kontratseptsiooni.
Mehed, kes soovivad isaks saada, peavad ühendust võtma oma arstiga, kes võib neile soovitada Arava kasutamise lõpetamist ning teatud ravimite võtmist, mis väljutavad Arava't kiiresti ja piisavalt nende organismist. Teile teostatakse vereanalüüsid, kinnitamaks Arava piisavat eritumist organismist ning pärast seda peaksite veel ootama vähemalt 3 kuud enne viljastamist.
- kuil teil plaanitakse spetsiifilist vereanalüüsi (kaltsiumisisalduse määramine verest). Analüüs võib ekslikult näidata tegelikust madalamat kaltsiumisisaldust veres.
- kui teile tehakse või teil on hiljuti olnud suurem operatsioon või kui teil on pärast operatsiooni ikka veel paranemata haav. Arava võib halvendada haavade paranemist.

Mõnikord võib Arava põhjustada vereloome, maksa-, kopsuhäireid või häireid käte või jalgade närvides. See võib põhjustada ka tõsiseid allergilisi reaktsioone (sh eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (ingl DRESS)) või suurendada tõsise infektsiooni tekkeohtu. Palun lugege lisainformatsiooni lõigust 4 (Võimalikud kõrvaltoimed).

DRESS algab gripi-sarnaste sümptomite ja lööbe tekkega näol, mis edasi levib mujale, koos kõrge palavikuga, vereanalüüsides vastustes maksaensüümide taseme tõusu ja vere teatud tüüpi valgeliblede arvu tõusuga (eosinofiilia) ning lümfisõlmede suurenemisega.

Enne ravi alustamist Arava'ga ja ka ravi ajal võtab teie arst teilt **vereproove**, et regulaarselt jälgida vererakkude hulka ja maksa seisundit. Samuti tuleb regulaarselt teie vererõhku kontrollida, sest Arava võib põhjustada vererõhu tõusu.

Rääkige oma arstile, kui teil on seletamatu krooniline kõhulahtisus. Teie arst teeb lisauuringuid diferentsiaaldiagnoosi jaoks.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib Arava'ga ravi ajal nahahaavand (vt ka lõik 4).

Lapsed ja noorukid

Arava ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18 a noorukitel.

Muud ravimid ja Arava

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mistahes muid ravimeid, kaasa arvatud käsimüügiravimid.

See on eriti oluline kui te võtate:

- teisi reumatoidartriidi ravimeid nagu malaariavastased preparaadid (nt klorokviin ja hüdroksüklorokviin), lihasesiseseid või suukaudseid kullapreparaate, D-penitsillamiin, asatiopriin ja teised immunosupressiivsed ravimid (nt metotreksaat), sest nende kombineerimine ei ole soovitatav,
- varfariini ja teisi suukaudseid ravimeid, mida kasutatakse verehüübivuse vähendamiseks, sest selle ravimi kõrvaltoimete tekkeohu vähendamiseks on vajalik jälgimine;
- teriflunomiidi hulgiskleroosi korral;
- repagliniidi, pioglitasoni, nategliniidi või rosiglitasoni diabeedi korral;
- daunorubiini, doksorubiini, paklitakseli või topotekaani vähi korral;
- duloksetiini depressiooni, kusepidamatuse või diabeetilise neeruhaiguse korral;
- alosetrooni raske kõhulahtisuse korral;
- teofüllini astma korral;
- tisanidiini lihasrelaksandina;
- suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid (sisaldavad etüünlöstradiooli ja levonorgestreeli);
- tsefakloori, bensüülpenitsilliini (G-penitsilliin), tsiprofloksatsiini infektsiooni korral;
- indometatsiini, ketoprofeeni valu või põletiku korral;
- furosemiidi südamehaiguse korral (diureetikum, vee väljutamise ravim);

- zidovudiini HIV infektsiooni korral;
- rosuvastatiini, simvastatiini, atorvastatiini, pravastatiini hüperkolesteroleemia korral (kolesterooli kõrge tase);
- sulfasalasiini põletikulise soolehaiguse või rematoidartriidi korral;
- ravimit, mida nimetatakse kolestüramiiniks (kasutatakse kõrge kolesteroolisisalduse langetamiseks) või aktiivsütt, sest need vähendavad organismi imendunud Arava kogust.

Juhul, kui te tarvitate mingit mittesteroidset **põletikuvastast ravimit** (MSPVA) ja/või **kortikosteroide**, võite seda jätkata ka pärast ravi alustamist Arava'ga.

Vaktsineerimised

Kui teid on vaja vaktsineerida, pöörduge nõu saamiseks arsti poole. Teatud tüüpi vaktsineerimisi ei tohi läbi viia ravi ajal Arava'ga ning teatud perioodi vältel pärast ravi.

Arava koos toidu, joogi ja alkoholiga

Ravi vältel Arava'ga ei ole soovitatav tarbida alkoholi. Alkoholi tarbimine sel ajal võib suurendada maksakahjustuse tekkeriski.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Arava-t kui olete või arvate ennast olevat **rase**. Kui te olete rase või rasestute Arava võtmise ajal, on lapsel tõsiste sünnidefektide suurenenud tekkerisk. Sünnitusealised naised ei tohi võtta Arava-t usaldusväärset rasestumisvastast vahendit kasutamata.

Kui te planeerite rasestuda pärast ravi lõpetamist Arava'ga, rääkige sellest oma arstile, kuna enne planeeritavat rasedust peate olema kindel, et Arava't ei ole enam teie organismis. See võib võtta aega kuni 2 aastat. Seda perioodi saab lühendada mõne nädalani, võttes teatud ravimeid, mis kiirendavad Arava väljutamist teie organismist.

Kummaldi juhul peavad vereanalüüsid Arava piisavat eemaldumist kinnitama, ning pärast seda peaksite veel ootama vähemalt mõne kuu enne, kui rasestute.

Täiendava teabe saamiseks laboratoorsete analüüside kohta pöörduge oma arsti poole.

Kui te kahtlustate, et olete ravi ajal Arava-ga või kahe aasta jooksul pärast ravi lõpetamist rasestunud, peate **viivitamatult** pöörduma oma arsti poole raseduse kindlakstegemiseks. Kui testid teie rasedust kinnitavad, võib arst teile soovitada ravi teatud ravimitega, mis väljutavad Arava't kiiresti ja piisavalt teie organismist ning see võib vähendada riski lapsele.

Ärge võtke Arava't **rinnaga toitmise ajal**, kuna leflunomiid eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Arava võib põhjustada peapööritust, see võib häirida teie keskendumisvõimet ja reaktsioonikiirust. Kui tunnete, et teie keskendumisvõime ja reaktsioonikiirus on häiritud, ärge juhtige autot või käsitsege masinaid.

Arava sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis peate te enne ravimi võtmist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Arava't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaliseks annuseks ravi alustamisel Arava'ga on 100 mg leflunomiidi üks kord ööpäevas esimese kolme päeva vältel. Seejärel vajab enamus patsiente:

- reumatoidartriidi raviks: 10 mg või 20 mg Arava't üks kord päevas sõltuvalt haiguse raskusastmest,
- psoriaatilise artriidi raviks: 20 mg Arava't üks kord päevas.

Tablett tuleb **alla neelata tervena** koos rohke koguse **veega**.

Seisundi paranemist võite märgata umbes 4 nädalat või kauem kestnud ravi järel. Mõnedel patsientidel võib pärast 4...6-kuulist ravi seisund veelgi paraneda.

Tavaliselt kestab ravi Arava'ga pikka aega.

Kui te võtate Arava't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Arava't rohkem kui ette nähtud, pöörduge oma arsti poole või otsige muud meditsiinilist abi. Võimaluse korral võtke oma ravimid või ravimikarp kaasa, et neid arstile näidata.

Kui te unustate Arava't võtta

Kui unustasite ravimit võtta, tehke seda koheselt meelde tülles, kui see pole just liiga lähedal järgmise annuse võtmise ajale. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige **koheselt** oma arstile ja lõpetage Arava võtmine:

- kui te tunnete **nõrkust**, uimasust või peapööritust või **hingamisraskust**, kuna see võib olla tõsise allergilise reaktsiooni märgiks,
- kui teil tekib **nahalööve** või **suuhaavandid**, kuna see võib viidata tõsise, mõnikord eluohtliku reaktsiooni tekkele (nn Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (ingl DRESS)), vt lõik 2.

Rääkige **koheselt** oma arstile kui teil tekib:

- **naha kahvatus, väsimus** või **verevalum**, kuna see võib viidata vereloomehäiretele, mis on põhjustatud vere koostisse kuuluvate erinevate vererakkude tasakaaluhäirest,
- **väsimus, kõhuvalu** või **ikterus** (naha ja silmavalgete kollaseks värvumine), sest see võib viidata maksakahjustusele, mis on tõsine haigusseisund ja võib lõppeda surmaga,
- **infektsiooni** sümptomid nagu **palavik, kurguvalu** või **kõha**, sest see ravim võib suurendada tõsise või eluohtliku infektsiooni tekkeriski,
- **kõha** või **hingamisprobleemid**, sest need võivad viidata kopsuprobleemidele (interstitsiaalne kopsuhaigus või pulmonaarne hüpertensioon),
- ebatavaline torkiv tunne, nõrkus või valu kätes või jalgades, mis võib viidata närvihäiretele (perifeerne neuropaatia).

Sagedased kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia),
- kergekujulised allergilised reaktsioonid,
- isutus, kehakaalu langus (tavaliselt mitteoluline),
- väsimus (asteenia),
- peavalu, peapööritus,
- ebatavalised tundmused nahas, nt kripeldus (paresteesia),
- vähenenud vererõhu tõus,
- koliit,
- kõhulahtisus,

- iiveldus, oksendamine,
- suu limaskesta põletik või haavandid,
- kõhuvalu,
- mõnede maksatalitluse näitajate väärtuse suurenemine,
- lisandunud juuste välja langemine,
- ekseem, naha kuivus, lööve, sügelemine,
- kõõlustupe põletik (käte või jalgade kõõluseid ümbritseva membraani põletikust tingitud valu),
- teatavate ensüümide näitajate väärtuse suurenemine veres (kreatiniini fosfokinaas),
- käte või jalgade närvide häired (perifeerne neuropaatia),

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- vere punaliblede arvu langus (aneemia) ja vereliistakute (trombotsüütide) arvu langus (trombotsütopeenia),
- vere kaaliumisisalduse langus,
- ärevus,
- maitsemismeele häired,
- urtikaaria (nõgestõbi),
- kõõlusrebend,
- vere rasvasisalduse (kolesterool ja triglütseriidid) tõus,
- fosfaaditaseme langus veres.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- vere nn eosinofiilsete rakkude (eosinofiilide) arvu suurenemine, vere valgeliblede arvu vähene langus (leukopeenia) ja kõikide vererakkude arvu langus (pantsütopeenia),
- raskekujuline vererõhu tõus,
- põletik kopsus (nn interstitsiaalne kopsuhaigus),
- mõnede maksatalitluse näitajate väärtuse suurenemine, mis võib areneda hepatiidi või ikteruse taoliseks raskeks seisundiks,
- raske infektsioon, mida nimetatakse sepsiseks ja võib osutuda fataalseks,
- teatava ensüümi hulga suurenemine veres (laktaatdehüdrogenaas).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10000-st)

- teatud tüüpi vere valgeliblede arvu märgatav langus (agranulotsütoos),
- raskekujulised ja potentsiaalselt ohtlikud allergilised reaktsioonid,
- veresoonte põletik (vaskuliit, kaasa arvatud naha nekrootiline vaskuliit),
- kõhunäärme põletik (pankreatiit),
- tõsine maksakahjustus, nt maksapuudulikkus või nekroos, mis võib olla surmaga lõppev,
- rasked, mõnikord eluohtlikud reaktsioonid (nn Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem).

Teadmata esinemissagedusega võivad esineda teised kõrvaltoimed nagu neerupuudulikkus, kusi happesisalduse langus veres, pulmonaarne hüpertensioon ja meeste viljatus (pöörduv pärast ravi lõpetamist selle ravimiga), naha luupus (iseloomulik lööve/erüteem nahal, mis on päikesevalgusega kokkupuutes), psoriaas (esmane või süvenemine), DRESS ja nahahaavand (ümarmargune lahtine haavand nahas, kus on näha aluskudet).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Arava't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Arava sisaldab

- Toimeaine on leflunomiid. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg leflunomiidi.
- Teised abiained on: maisitärklis, povidoon (E1201), krospovidoon (E1202), talk (E553b), veevaba kolloidne räni, magneesiumstearaat (E470b) ja laktoosmonohüdraat tableti sisus; talk (E553b), hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171) ja makrogool 8000 tableti kattes.

Kuidas Arava välja näeb ja pakendi sisu

Arava 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged või peaaegu valged ja ümmargused. Ühel küljel on sissepressitud märg: ZBP.

Tabletid on pakendatud blisterpakendisse.
Saadaval on pakendid 3 tabletiga.

Müügiloo hoidja

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Saksamaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

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

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 hf.
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

Nederland

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet leflunomiidi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Silmas pidades operatsioonijärgse haavade paranemise häire kohta vaatlusuuringust, kirjandusest, spontaansetest teatistest saadaolevaid andmeid ning silmas pidades usutavat toimemehhanismi, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et vajalik on hoiatus operatsioonijärgse haavade paranemise häire kohta. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et leflunomiidi sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Leflunomiidi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et leflunomiidi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.