

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arava 10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg leflunomidot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

78 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér, vagy csaknem fehér színű, kerek, filmbevonattal ellátott tabletták, az egyik oldalán ZBN mélynyomású felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A leflunomid felnőtt betegek kezelésére javallt:

- aktív rheumatoid arthritis esetén, mint a betegség progresszióját befolyásoló, ún. "disease-modifying antirheumatic drug" (DMARD) készítmény;
- aktív arthritis psoriatica esetén.

A hepatotoxicus vagy haemotoxicus hatású DMARD-készítményekkel (pl. metotrexáttal) történő egyidejű vagy közelmúltbeli kezelés növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát; ezért a leflunomid-kezelés megkezdésekor az előny/kockázat arány gondos mérlegelése szükséges.

A leflunomid-kezelésről más DMARD-készítményre történő áttéréskor a kimosódást elősegítő (washout) eljárás (lásd 4.4 pont) elvégzése nélkül még hosszú ideig fokozott lehet a súlyos mellékhatások kockázata.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Csak rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica kezelésében jártas szakorvos kezdheti meg és felügyelheti a kezelést.

Az alanin-aminotranszferáz (ALAT) vagy szérumban glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) értékeket és a teljes vörsejtszámot – beleértve a különböző típusú fehérvérsejtek számát (minőségi vérvkép) és a trombocytaszámot - ellenőrizni kell, egyidejűleg, ugyanolyan gyakorisággal:

- a leflunomid-kezelés megkezdése előtt,
- a kezelés első 6 hónapjában (kéthetente),
- azt követően pedig 8 hetente (lásd 4.4 pont).

Adagolás

- Rheumatoid arthritis esetén: a leflunomid-kezelést általában 3 napon át alkalmazott napi egyszer 100 mg telítő dózissal kell kezdeni. A telítő dózis elhagyása csökkentheti a nemkívánatos események előfordulásának kockázatát (lásd 5.1 pont).

Az ajánlott fenntartó dózis napi egyszer 10-20 mg leflunomid a betegség súlyosságától (aktivitásától) függően.

- Arthritis psoriatica esetén: a leflunomid-kezelést 3 napon át alkalmazott napi egyszer 100 mg telítő dózissal kell kezdeni.

Az ajánlott fenntartó dózis napi egyszer 20 mg leflunomid (lásd 5.1 pont).

A terápiás hatás általában 4-6 hét után kezdődik és legfeljebb 4-6 hónapon át további javulás lehetséges.

Enyhe fokú vesekárosodás esetén nem szükséges a dózis módosítása.

65 éves kor felett sem szükséges a dózis módosítása.

Gyermekek és serdülők

Az Arava nem javasolt 18 év alatti betegek számára, mivel hatásosságát és biztonságosságát juvenilis rheumatoid arthritisben nem igazolták (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Az Arava tabletta szájon át alkalmazandó. A tablettát megfelelő mennyiségű folyadékkal, egészben kell lenyelni. A leflunomid felszívódását az étkezés nem befolyásolja.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, fő aktív metabolitjával – a teriflunomiddal – vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (különösen korábbi Stevens–Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis vagy erythema multiforme esetén).
- Májkárosodásban szenvedő betegek számára ellenjavallt.
- Súlyos immunhiányos állapotokban (pl. AIDS) szenvedő betegek számára ellenjavallt.
- A rheumatoid arthritistől ill. az arthritis psoriaticától eltérő okból jelentősen károsodott csontvelőműködésű vagy jelentős anaemiában, leukopeniában, neutropeniában vagy thrombocytopeniában szenvedő betegek számára ellenjavallt.
- Súlyos fertőzésben szenvedő betegek számára ellenjavallt (lásd 4.4 pont).
- Közepes, ill. súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek esetén, mivel ebben a betegpopulációban nem áll rendelkezésre elegendő klinikai tapasztalat.
- Súlyos hypoproteinaemiában, pl. nephrosis-szindrómában szenvedő betegek számára ellenjavallt.
- Terhességben, ill. olyan fogamzóképes korban lévő nőknek, akik a kezelés alatt és az azt követő időszakban - mindaddig, amíg az aktív metabolit plazmaszintje 0,02 mg/l felett van -, nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátló módszert (lásd 4.6 pont). A leflunomid-kezelés megkezdése előtt a terhességet ki kell zárni.
- Szoptató nők számára ellenjavallt (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nem tanácsos a hepatotoxicus vagy haemotoxicus hatású DMARD-készítményekkel (pl. metotrexáttal) történő egyidejű kezelés.

A leflunomid aktív metabolitja az A771726, melynek felezési ideje hosszú, általában 1-4 hét. Súlyos nemkívánatos hatások (pl. hepatotoxicitás, haemotoxicitás, allergiás reakciók, lásd később) még a kezelés befejezését követően is előfordulhatnak. Ilyen toxicitás esetén, vagy ha az A771726 bármely okból gyorsan eltávolítandó a szervezetből, a washout (kimosódást elősegítő) eljárást kell követni. Amennyiben klinikailag szükséges az eljárás megismételhető.

A gyógyszer kimosódását (washout) elősegítő eljárásokkal és kívánt vagy nem tervezett terhesség esetén javasolt egyéb eljárásokkal kapcsolatosan lásd a 4.6 pontot.

Májra gyakorolt hatások

A leflunomid-kezelés során ritkán súlyos májkárosodásról számoltak be, beleértve fatális kimenetelű eseteket is. A legtöbb eset a kezelés első 6 hónapjában fordult elő. Gyakran fordult elő egyidejű kezelés más hepatotoxicus hatású készítménnyel. Elengedhetetlen a monitorozással kapcsolatos ajánlások szigorú betartása.

A GPT (ALAT) szintet a leflunomid-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés első 6 hónapjában a teljes vérszám ellenőrzéssel megegyező gyakorisággal (kéthetente), azt követően pedig 8 hetente kell ellenőrizni.

Ha a megnövekedett GPT (ALAT) -szint a normál érték felső határának 2-3-szorosa között van, meg kell fontolni az adag csökkentését 20 mg-ról 10 mg-ra, és hetente ellenőrzést kell végezni. Ha a GPT (ALAT) -szint tartósan nagyobb, mint a normál érték felső határának 2-szerese, ill. ha az érték eléri a normál érték felső határának 3-szorosát, a leflunomid-kezelést abba kell hagyni, és el kell kezdeni a kimosódást elősegítő eljárást. Ajánlatos a májenzimek ellenőrzését a leflunomid-kezelés befejezése után is addig folytatni, amíg a májenzim-szintek nem normalizálódnak.

Az additív hepatotoxicitás veszélye miatt a kezelés során az alkoholfogyasztást kerülni kell.

Mivel a leflunomid A771726 jelű aktív metabolitja erősen kötődik a plazmafehérjékhez, ill. hepatikus metabolizáció és bilieris szekréció révén eliminálódik, az A771726 plazmaszintje hypoproteinaemiában várhatóan emelkedik. Az Arava alkalmazása súlyos mértékű hypoproteinaemiában és májkárosodásban ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Hematológiai reakciók

A GPT (ALAT) -érték ellenőrzésével egyidejűleg, teljes vérszám-ellenőrzést, – beleértve a különböző típusú fehérvérsejtek számát (minőségi vérkép) és a thrombocytaszámot – a kezelés előtt, majd a kezelés első 6 hónapjában 2 hetente, ezt követően pedig 8 hetente kell végezni.

Előzetesen fennálló anaemia, leukopenia és/vagy thrombocytopenia, továbbá károsodott csontvelőműködés vagy csontvelő-szuppresszió veszélye esetén fokozott a hematológiai rendellenességek kockázata. Amennyiben ezek fellépnek, az A771726 plazmaszintjének csökkentése céljából a gyógyszer kimosódásának elősegítését (lásd lejjebb) meg kell fontolni.

Súlyos hematológiai reakciók előfordulásakor – a pancytopeniát is beleértve – az Arava és egyéb egyidejű mieloszuppresszív-kezelést meg kell szakítani, és a leflunomid kimosódását elősegítő módszert kell alkalmazni.

Kombinált kezelés

A leflunomid és a reumatológiai betegségek kezelésében alkalmazott antimaláriás szerek (pl. klorokin, hidroxiklorokin), intramuscularis vagy per os aranykészítmények, D-penicillamin, azatioprin és más immunszuppresszív szerek - köztük a tumornekrózis-faktor-alfa-gátlók - egyidejű adását nem vizsgálták kielégítően randomizált klinikai vizsgálatokban (a metotrexát kivételével, lásd 4.5 pont). A kombinált kezelés kockázata – főleg hosszú távú kezelésben – nem ismert. Tekintettel arra, hogy az ilyen kezelés

additív vagy szinergista toxicitás (pl. hepato- vagy haemotoxicitás) kialakulásához vezethet, az egyéb DMARD-készítményekkel, pl. metotrexáttal történő kombinált kezelés nem tanácsos.

A teriflunomid leflunomiddal történő együttes alkalmazása nem javasolt, mivel a leflunomid a teriflunomid anyavegyülete.

Más kezelésre történő áttérés

A leflunomid hosszú eliminációja miatt más DMARD (pl. metotrexát) -készítményre történő áttéréskor a kimosódást elősegítő (washout) eljárás (lásd lejjebb) elvégzése nélkül még hosszú ideig fennállhat az additív mellékhatások fokozott veszélye (pl. kinetikus kölcsönhatás, szervtoxicitás).

Hasonlóképpen, a hepatotoxicus vagy haemotoxikus hatású gyógyszerekkel (pl. metotrexáttal) történt közelmúltbeli kezelés növelheti a mellékhatások gyakoriságát; a leflunomid-kezelés megkezdését ezért körültekintően mérlegelni kell az előny/kockázat arány szempontjából, és az áttérés után a kezelés kezdeti szakaszában szorosabb ellenőrzés ajánlatos.

Bőrreakciók

Ulceratív stomatitis jelentkezésekor a leflunomid-kezelést abba kell hagyni.

A kezelés során nagyon ritkán Stevens–Johnson-szindróma vagy toxicus epidermalis necrolysis és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms =DRESS-szindróma) kialakulásáról számoltak be. E súlyos reakciókra utaló bőr- és/vagy nyálkahártya-reakciók észlelésekor az Arava és minden más, a reakciók kialakulásáért esetlegesen felelős kezelést abba kell hagyni, és a gyógyszer kimosódásának elősegítését haladéktalanul meg kell kezdeni. Ilyen esetekben a gyógyszer teljes kimosódása alapvető fontosságú, és leflunomid újbóli adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) / macrophag-aktivációs szindróma (MAS)

Haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) – beleértve a macrophag-aktivációs szindrómát (MAS) is – jelentettek leflunomiddal kezelt betegeknél.

A leflunomiddal összefüggő, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms =DRESS-szindróma) ritkán ugyan, de társulhat HLH-val vagy MAS-sal. HLH/MAS eseteket a DRESS-től függetlenül is jelentettek.

A HLH/MAS egy súlyos, potenciálisan életveszélyes hiperinflammatorikus állapot. Klinikai jellemzői a következők lehetnek: tartós láz, bőrkiütés, neurológiai tünetek, hepatosplenomegalia, lymphadenopathia, cytopeniák, jelentősen megemelkedett szérumferritinszint, hypertrigliceridaemia, kóros májfunkciós eredmények, és kóros véralvadás.

A betegeket tájékoztatni kell a HLH/MAS jeleiről és tüneteiről, és meg kell mondani nekik, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a leflunomid-kezelés alatt ilyen tüneteket tapasztalnak.

Amennyiben a betegnél ezen állapotok bármelyike kialakul, a leflunomid-kezelést le kell állítani, és gyorsított eliminációs eljárást kell kezdeményezni (lásd 4.4 pont). A korai felismerés és az azonnali kezelés fontos az állapot kimenetelének javítása érdekében.

Psoriasis pustulosa és súlyosbodó psoriasis eseteket jelentettek leflunomid-kezelést követően. A beteg állapotának és anamnézisének figyelembevételével megfontolható a kezelés felfüggesztése.

Bőrfekélyek jelentkezhetnek a betegeknél a leflunomid-kezelés alatt. Leflunomid okozta bőrfekély gyanúja vagy megfelelő terápia ellenére perzisztáló bőrfekélyek esetén, fontolóra kell venni a leflunomid-kezelés abbahagyását és a gyógyszer teljes kimosódását elősegítő eljárás megkezdését. A

bőrfekélyek kialakulását követően a leflunomid-kezelés újratekzéséről a megfelelő sebgyógyulás klinikai megítélése alapján kell dönteni.

Sebgyógyulási zavar fordulhat elő a leflunomid-kezelés alatt a betegeknél. Egyéni értékelés alapján, mérlegelhető a leflunomid-kezelés megszakítása a perioperatív időszakban, valamint az alább leírt, gyógyszer kimosódást segítő eljárás alkalmazása. A kezelés megszakítása esetén, a leflunomid-kezelés újratekzéséről a megfelelő sebgyógyulás klinikai megítélése alapján kell dönteni.

Mozgásszervi rendellenességek

Myositist és/vagy rhabdomyolysist jelentettek leflunomiddal – gyakran más immunszuppresszív gyógyszerekkel kombinációban – kezelt betegeknél. A klinikai tünetek közé tartozhat a megmagyarázhatatlan izomfájdalom, izomérzékenység vagy izomgyengeség. A betegeket tájékoztatni kell a myositisszel és rhabdomyolysissel összefüggő jelekről és tünetekről, és azt tanácsolni nekik, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a leflunomid-kezelés során ilyen tünetek jelentkeznek. Amennyiben klinikailag indokolt, a betegeket monitorozni kell a CK-szint emelkedésének észlelése érdekében. Ezen állapotok bármelyikének jelentkezése esetén a leflunomid-kezelést abba kell hagyni, és el kell kezdeni a gyógyszer kimosódását elősegítő eljárást (lásd 4.4 pont).

Fertőzések

Az immunszuppresszív hatású gyógyszerekről, mint a leflunomid, ismert, hogy fertőzések kialakulására hajlamosítanak, beleértve az opportunist fertőzéseket is. A fertőzések súlyosabb lefolyásúak lehetnek, ezért korai és aktív kezelést igényelnek. Súlyos fertőzésben szükségessé válhat a kezelés megszakítása és az alább leírtaknak megfelelően, a gyógyszer kimosódását elősegítő eljárás alkalmazása.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) ritka eseteit jelentették olyan betegeknél, akik a leflunomidot egyéb immunszuppresszánsokkal együtt kapták.

A kezelés megkezdése előtt, a helyi ajánlások szerint, minden betegnél ki kell vizsgálni az aktív és inaktív („látens”) tuberculosis esetleges fennállását a helyi ajánlásoknak megfelelően. Ez adott esetben magában foglalhatja az anamnézis, illetve az esetleges korábbi tuberculosisval való érintkezés értékelését és/vagy megfelelő vizsgálatokat, mint például mellkasröntgen-vizsgálat, tuberculin teszt és/vagy interferon-gamma-teszt. A felíró orvosoknak számolni kell a fals negatív tuberculin teszt eredmények kockázatával, különösen súlyos betegségben szenvedő vagy legyengült immunrendszerű betegeknél. A fertőzés reaktivációjának lehetősége miatt az olyan betegek gondos ellenőrzése szükséges, akiknek az anamnézisében tuberculosis szerepel.

Légzőrendszeri reakciók

Intersticiális tüdőbetegséget, valamint a pulmonalis hypertensio és a pulmonalis nodulusok ritka eseteit jelentették a leflunomiddal végzett kezelés során (lásd: 4.8 pont). Az intersticiális tüdőbetegség és a pulmonalis hypertensio kockázata megnövekedhet azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében intersticiális tüdőbetegség szerepel. Az intersticiális tüdőbetegség olyan, esetlegesen halálos kimenetellel járó megbetegedés, amely akut módon előfordulhat a kezelés során. Az olyan, tüdővel összefüggő tünetek, mint pl. a köhögés vagy a dyspnoe, szükségessé tehetik a kezelés abbahagyását és a további, szükség szerinti kivizsgálást.

Perifériás neuropathia

Perifériás neuropathia eseteit jelentették Arava-kezelésben részesülő betegeknél. A betegek többségének állapota javult az Arava leállítását követően. A végkimenetel azonban nagyfokú változatosságot mutatott, azaz néhány betegnél a neuropathia megszűnt, néhány beteg viszont maradványtünetekkel gyógyult. A 60 év feletti életkor, neurotoxikus gyógyszerek együttes alkalmazása és a diabetes növelheti a perifériás neuropathia kockázatát. Amennyiben Arava-kezelésben részesülő betegeknél perifériás neuropathia alakul ki, a kezelés megszakítása, valamint a gyógyszer kiürülését elősegítő eljárás alkalmazása megfontolandó (lásd 4.4 pont).

Colitis

Leflunomiddal kezelt betegeknél colitistról – ideértve a mikroszkópos colitist is– számoltak be. Megmagyarázhatatlan, krónikus hasmenéssel jelentkező, leflunomiddal kezelt betegeknél el kell végezni a megfelelő diagnosztikus eljárásokat.

Vérnyomás

A vérnyomást a leflunomid-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell.

Megtermékenyítés (férfibetegeknek szóló utasítások)

Férfi betegeknél tudatában kell lennie a férfi-közvetített magzati toxicitással. Megfelelő fogamzásgátlást a leflunomid-kezelés során biztosítani kell.

A megtermékenyítés során a hímivarsejtek által közvetített magzati károsodás kockázatára vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. Ezzel kapcsolatban állatkísérletek sem történtek. A lehetséges kockázat csökkentése érdekében terhesség tervezésekor a leendő apánál is mérlegelni kell a leflunomid alkalmazásának felfüggesztését, és napi 3-szor 8 g kolesztiramin adását 11 napon keresztül vagy napi 4-szer 50 g porított aktív szén alkalmazását szintén 11 napon át.

Az A771726 plazmakoncentrációját először minden esetben meg kell mérni, majd legalább 14 nap elteltével újra meg kell határozni. Ha a plazmakoncentráció mindkét esetben 0,02 mg/l alatt van és már legalább 3 hónap telt el, a magzati toxicitás kockázata nagyon alacsony.

A gyógyszer kimosódását elősegítő (washout) eljárás

Naponta 3 alkalommal 8 g kolesztiramint kell adni. Alternatív megoldásként naponta 4 alkalommal 50 g porított aktív szén is adható. A teljes kimosódás általában 11 napot vesz igénybe. Ez az időtartam a klinikai és laboratóriumi paraméterektől függően változhat.

Laktóz

Az Arava laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Zavaró hatás az ionizált kalcium-szintek meghatározásával kapcsolatban

Az ionizált kalcium szintjének mérése helytelen csökkent értékeket mutathat leflunomid és/vagy teriflunomid (a leflunomid aktív metabolitja) alkalmazása során az ionizált kalciumelemző típusától (pl. vérgázelemző) függően. Ezért meg kell kérdőjelezni az ionizált kalcium csökkent szintjének valóságát a leflunomiddal vagy teriflunomiddal kezelt betegek esetében. Kétes mérési eredmények esetén a teljes szérum kalcium albuminra korrigált koncentrációjának meghatározása javasolt.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A mellékhatások gyakorisága fokozódhat közvetlenül a kezelést megelőzően vagy azzal egyidejűleg szedett hepatotoxicus, ill. haemotoxicus gyógyszerek esetében, vagy ha ezeket a gyógyszereket úgy alkalmazzák a leflunomid-kezelést követően, hogy kimarad a "washout" periódus (lásd még a "Kombinált kezelés" 4.4 pontban leírt útmutatásait is). Ezért az áttérés után a kezelés kezdeti szakaszában ajánlatos a májenzimek és hematológiai értékek szorosabb ellenőrzése.

Metotrexát

Kisszámú beteg (n = 30) bevonásával végzett vizsgálatban a leflunomid (napi 10-20 mg) és a metotrexát (10-25 mg hetente) együttes alkalmazása a 30 közül 5 betegben a májenzimek 2-3-szoros emelkedését okozta. Az emelkedés minden esetben reverzibilisnek bizonyult: 2 betegnél a kombinált kezelés folytatása mellett, 3 betegnél pedig a leflunomid-kezelés abbahagyása esetén. 5 másik betegnél a 3-szorosnál nagyobb mértékű enzimszint-emelkedést figyeltek meg. Ezek szintén reverzibilisek voltak: 2 betegnél a kezelés folytatása mellett, 3 betegnél a leflunomid abbahagyása esetén.

Rheumatoid arthritisben a leflunomid (napi 10-20 mg) és a metotrexát (heti 10-25 mg) között nem mutattak ki farmakokinetikai kölcsönhatást.

Oltások

A kezelés során végzett oltások hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Élő, attenuált vakcinával történő oltás végzése azonban nem javasolt. Élő, attenuált vakcinával történő oltás tervezésekor az Arava adásának befejezése után a leflunomid elhúzódozó felezési idejét figyelembe kell venni.

Warfarin és egyéb kumarin típusú antikoagulánsok

Megnövekedett protrombin idő eseteit jelentették, amikor a warfarint leflunomiddal kombinálták. Warfarin és A771726 közötti farmakodinámiás kölcsönhatást figyeltek meg egy klinikai farmakológiai vizsgálatban (lásd alább). Emiatt warfarinnal vagy egyéb kumarin típusú antikoagulánssal történő kombinációs kezelés során az INR- érték (International Normalised Ratio) szoros ellenőrzése és monitorozása javasolt.

Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID)/kortikoszteroidok

Amennyiben a beteg a leflunomid-kezelés megkezdésekor már nem-szteroid gyulladásgátló (NSAID) és/vagy kortikoszteroid kezelésben részesül, ezek adását nem szükséges abbahagyni.

Egyéb gyógyszerek leflunomidra gyakorolt hatása

Kolesztiramin vagy aktív szén

A leflunomid-kezelés során nem javasolt kolesztiramin vagy aktív szén alkalmazása, mivel az egyidejű alkalmazás az A771726 (a leflunomid aktív metabolitja; lásd még 5. pont) plazmakoncentrációjának gyors és nagymértékű csökkenését okozza. Ezért feltehetően az enterohepatikus körforgás megszakítása és/vagy az A771726 gastrointestinalis dialízise felelős.

CYP450 inhibitorok és induktorok

Humán máj mikroszómákkal végzett *in vitro* inhibíciós vizsgálatok arra utalnak, hogy a citokróm P450 (CYP) 1A2, 2C19 és 3A4 részt vesz a leflunomid metabolizmusában. Cimetidinnel (nem-specifikus gyenge citokróm-P450 (CYP) inhibitor) és leflunomiddal végzett *in vivo* kölcsönhatási vizsgálat nem igazolt számottevő hatást az A771726 expozícióra. Rifampicint (nem-specifikus citokróm-P450 induktor) többszöri adagban szedő betegekben a leflunomid egyszeri adását követően az A771726 csúskoncentrációja kb. 40%-kal emelkedett a görbe alatti terület (AUC) számottevő változása nélkül. Ennek oka nem tisztázott.

A leflunomid egyéb gyógyszerekre gyakorolt hatása

Orális fogamzásgátlók

30 µg etinil-ösztradiolt tartalmazó trifázisos orális fogamzásgátló készítmény leflunomiddal történő egyidejű adásakor a fogamzásgátló hatás nem csökkent az egészséges női önkéntesekben, és az

A771726 farmakokinetikája is a várt tartományban maradt. Farmakokinetikai kölcsönhatást figyeltek meg orális fogamzásgátlók és az A771726 között (lásd alább).

A771726-tal (leflunomid fő aktív metabolitja) a következő farmakokinetikai és farmakodinámiás vizsgálatokat végezték el. Mivel a leflunomid ajánlott dózisainál hasonló gyógyszerkölcsönhatások nem zárhatók ki, a leflunomiddal kezelt betegeknél a következő vizsgálati eredmények és ajánlások figyelembevételre szükes:

Repaglinidre (CYP2C8 szubsztrát) gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisai után repaglinid átlagos C_{max} és AUC emelkedést (1,7-szeres és 2,4-szeres) figyeltek meg, ami arra utal, hogy az A771726 egy *in vivo* CYP2C8-inhibitor. Ezért a CYP2C8 által metabolizált gyógyszereket, például repaglinidet, paklitaxelt, pioglitazont vagy roziglitazont szedő betegek ellenőrzése javasolt, mert náluk magasabb lehet az expozíció.

Koffeinre (CYP1A2 szubsztrát) gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisai után a koffein (CYP1A2 szubsztrát) C_{max} -értéke 18%-kal és AUC-értéke 55%-kal csökkent, ami arra utal, hogy az A771726 egy gyenge *in vivo* CYP1A2 induktor. Ezért a CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek – például duloxetin, aloszteron, teofillin és tizanidin – körütekintéssel alkalmazandók a kezelés alatt, mert ez ezen gyógyszerek hatásosságának csökkenéséhez vezethet.

Szerves anion transzporter 3 (OAT3) szubsztrátokra gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisai után a cefaklor átlagos C_{max} - és AUC-értéke emelkedett (1,43-szoros és 1,54-szoros), ami arra utal, hogy az A771726 egy *in vivo* OAT3-inhibitor. Ezért OAT3-szubsztrátokkal –például cefaklorral, benzilpenicillinnel, ciprofloxacinnal, indometacinnal, ketoprofennel, furoszemiddel, cimetidinnel, metotrexáttal, zidovudinnal – kombinációban adva elővigyázatosság szükséges.

BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) és/vagy szerves anion transzporter B1 és B3 polipeptid (OATP1B1/B3) szubsztrátokra gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisai után a rozuvasztatin átlagos C_{max} - és AUC-értéke megemelkedett (2,65-szoros és 2,51-szoros). De ezen plazma rozuvasztatinszint emelkedésnek nem volt nyilvánvaló hatása a HMG-CoA reduktáz aktivitásra. Egyidejű alkalmazáskor a rozuvasztatin adagja nem lépheti túl a napi egyszeri 10 mg-ot. Egyéb BCRP-szubsztrátok (ügymint metotrexát, topotekán, szulfaszalazin, daunorubicin, doxorubicin) és az OATP család más szubsztrátjainak esetében – különösen a HMG-CoA reduktáz-inhibitoroknál – (ügymint szimvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin, metotrexát, nateglinid, repaglinid, rifampicin) az egyidejű alkalmazás óvatosságot igényel. A betegeknél szorosan ellenőrizni kell a túlzott gyógyszer-expozíció okozta panaszokat és tüneteket, és fontolóra kell venni ezen gyógyszerek dózisának csökkentését.

Orális fogamzásgátlókra (0,03 mg etinilösztadiol és 0,15 mg levonorgesztrel) gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisai után emelkedett az etinilösztadiol átlagos C_{max} - és AUC-értéke (1,58-szoros és 1,54-szoros) valamint a levonorgesztrel átlagos C_{max} - és AUC-értéke (1,33-szoros és 1,41-szoros). Habár nem várható, hogy ez a kölcsönhatás hátrányosan befolyásolja az orális fogamzásgátlók hatásosságát, fontolóra kell venni, hogy milyen típusú orális fogamzásgátlót szedjen a beteg.

Warfarinra (CYP2C9 szubsztrát) gyakorolt hatások

A771726 ismételt dózisai nem voltak hatással az S-warfarin farmakokinetikájára, jelezve, hogy az A771726 se nem CYP2C9-inhibitor, se nem CYP2C9-induktor. Mindazonáltal A771726 és warfarin együttes alkalmazáskor a maximális INR-érték 25%-os csökkenését figyelték meg az önmagában alkalmazott warfarinhoz képest. Ezért egyidejű warfarin alkalmazáskor az INR-érték szoros ellenőrzése és monitorozása szükséges.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A leflunomid aktív metabolitjáról, az A771726-ról feltételezhető, hogy súlyos magzati károsodást okozhat terhesség alatt alkalmazva. Az Arava terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a kezelés alatt és azt követően 2 évig (lásd "Türelmi fázis" alább), vagy 11 napig a kezelést követően ("kimosódást segítő eljárás").

A betegeket fel kell világosítani, hogy amennyiben a menstruáció késését vagy terhességre utaló bármilyen más jelet észlelnek, a terhességi teszt elvégzése céljából a kezelőorvost haladéktalanul értesíteniük kell. Amennyiben a teszt eredménye pozitív, az orvossal konzultálni kell a terhesség kockázatát illetően. A menstruáció első késésekor a korábban leírt eliminációs eljárások révén történő gyors hatóanyag-kiürülés csökkentheti a leflunomidnak a magzatra gyakorolt káros hatásait.

Kis létszámú (n=64), prospektív vizsgálat során, melyet olyan nők bevonásával folytattak, akik leflunomid-kezelés alatt estek véletlenül teherbe, és a gyógyszert a fogamzástól számított maximum három héten át szedték, majd ezt követően a gyógyszer kiürülését elősegítő eljárás alatt álltak, nem találtak szignifikáns különbséget (p=0,13) a nagy szerkezeti defektusok összesített előfordulási arányában (5,4%) egyik összehasonlító csoporthoz viszonyítva sem (4,2% a hasonló betegségben szenvedő betegek csoportjában [n=108] és 4,2% az egészséges terhes nők csoportjában [n=78]).

Leflunomid-kezelésben részesülő és terhességet tervező nők számára ajánlatos az alábbi eljárások valamelyikének elvégzése, annak biztosítása érdekében, hogy a magzat ne legyen toxikus A771726 koncentráció hatásának kitéve (a cél a 0,02 mg/l-nél alacsonyabb koncentráció elérése):

Türelmi fázis

Az A771726 plazmaszintje feltehetően hosszú ideig 0,02 mg/l érték felett marad. A kezelés abbahagyása után a koncentráció várhatóan kb. 2 év alatt csökken a 0,02 mg/l-es érték alá.

Az A771726 plazmakoncentrációja első alkalommal a 2 éves türelmi fázis letelte után mérendő meg, majd legalább 14 nap elteltével ismételt meg kell határozni. Amennyiben a plazmakoncentráció értéke mindkét esetben 0,02 mg/l alatt van, teratogén hatásra nem kell számítani.

A mintavétellel kapcsolatos további információért a forgalomba hozatali engedély jogosultjához vagy helyi képviselőjéhez kell fordulni (lásd 7. pont).

A gyógyszer kimosódását elősegítő („washout”) eljárás

A leflunomid-kezelés abbahagyása után:

- 11 napon át naponta 3-szor 8 g kolesztiramint kell adni.
- Alternatív megoldásként 11 napon át naponta 4 alkalommal 50 g porított aktív szén is adható.

Bármely, a gyógyszer kimosódását elősegítő eljárás alkalmazását követően 2 eltérő alkalommal, legalább 14 napos különbséggel tesztet kell végezni. Az első 0,02 mg/l alatti plazmaszint elérését követően a fogamzásig másfél hónapos türelmi fázisnak kell eltelnie.

Fogamzóképes korban lévő nőknek a kezelés befejezése után a teherbeesésig még 2 évet kell várniuk. Amennyiben megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazása mellett a kb. 2 éves türelmi idő nem tartható, profilaktikusan a gyógyszer kimosódásának elősegítése javasolt.

Mivel a kolesztiramin és az aktív szén is befolyásolja az ösztrogének és progesztogének felszívódását, a gyógyszer kimosódását elősegítő eljárás során az orális fogamzásgátlás nem teljesen biztonságos. Ezért ilyen esetben egyéb fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt.

Szoptatás

Állatkísérletekben a leflunomid, ill. metabolitjai kiválasztódnak az anyatejjel. Szoptató nők ezért nem részesülhetnek leflunomid-kezelésben.

Termékenység

Állatokon végzett fertilitási vizsgálatok eredményei kimutatták, hogy nincs hatása a hímek és a nőstények termékenységére, de ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban a hím szaporítószerveket érintő mellékhatásokat észleltek (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Egyes mellékhatások (pl. szédülés) a koncentrálókéesség és reflexkészség romlását okozhatják. Ilyen esetekben a betegnek tartózkodnia kell az autóvezetéstől, ill. a munkagépek kezelésétől.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett, leflunomiddal összefüggő mellékhatások a következők: enyhe vérnyomás-emelkedés, leukopenia, paraesthesia, fejfájás, szédülés, hasmenés, hányinger, hányás, szájnyalkahártya elváltozások (pl. stomatitis aphthosa, szájfekélyek), hasfájás, erős hajhullás, ekzema, kiütések (beleértve a maculopapulós kiütéseket is), viszketés, száraz bőr, tenosynovitis, emelkedett CPK, étvágytalanság, testtömeg csökkenés (általában jelentéktelen), asthenia, enyhe allergiás reakciók és emelkedett májfunkciós paraméterek (transzaminázok, [főként GPT=ALAT], [ritkábban gamma-GT, alkalikus foszfatáz, bilirubin]).

A várható gyakoriság felosztása:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazitaferőzések

Ritka: súlyos fertőzések, beleértve a szepszist, ami halálos kimenetelű is lehet.

Mint egyéb immunszuppresszív hatású szerek, a leflunomid is hajlamosíthat fertőzések kialakulására, beleértve az opportunist fertőzéseket is (lásd még 4.4 pont), ezért a fertőzések általános gyakorisága növekedhet (különösen rhinitis, bronchitis és pneumonia).

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

A malignitás veszélye, különösen a limfoproliferatív kórképeké megnő egyes immunszuppresszív szerek alkalmazása esetén.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: leukopenia (fehérvérsejtszám $> 2\text{ G/l}$).

Nem gyakori: anaemia, enyhe thrombocytopenia (thrombocytaszám $< 100\text{ G/l}$).

Ritka: pancytopenia (feltehetően antiproliferatív mechanizmussal), leukopenia (fehérvérsejtszám $< 2\text{ G/l}$), eosinophilia.

Nagyon ritka: agranulocytosis

Nemrégiben szedett, együttadott vagy egymást követően alkalmazott, potenciálisan myelotoxikus szerek nagyobb haematológiai kockázattal járhatnak.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: enyhe allergiás reakciók

Nagyon ritka: súlyos anaphylaxiás/anaphylactoid reakciók, vasculitis, beleértve a bőr nekrotizáló vasculitisét is

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Gyakori: CPK-emelkedés

Nem gyakori: hypokalaemia, hyperlipidaemia, hypophosphataemia

Ritka: LDH-emelkedés

Nem ismert: hypouricaemia

Pszichiátriai kórképek

Nem gyakori: szorongás

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: paraesthesia, fejfájás, szédülés, perifériás neuropathia

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Gyakori: enyhe vérnyomás-emelkedés

Ritka: jelentős vérnyomás-emelkedés

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Ritka: interstitialis tüdőbetegség (beleértve az interstitialis pneumonitist), amely halálos is lehet

Nem ismert: pulmonalis hypertensio, pulmonalis nodulus

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: colitis, beleértve a mikroszkópos colitist is, például a lymphocytás és kollagén colitis, hasmenés, hányinger, hányás, szájnyálkahártya elváltozások (pl. stomatitis aphthosa, fekélyek), hasi fájdalom

Nem gyakori: ízlelési zavarok

Nagyon ritka: pancreatitis.

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

Gyakori: májenzimértékek emelkedése (transzaminázok [különösen GPT], ritkábban gamma-GT, alkalikus foszfatáz, bilirubin).

Ritka: hepatitis, sárgaság/cholestasis és

Nagyon ritka: súlyos májkárosodás, pl. májelégtelenség vagy akut májnecrosis, amely fatálisá is válhat.

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: erős hajhullás, ekzema, kiütések (maculopapulosus is), pruritus, száraz bőr

Nem gyakori: urticaria

Nagyon ritka: toxicus epidermalis necrolysis, Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme

Nem ismert: cutan lupus erythematosus, psoriasis pustulosa vagy psoriasis súlyosbodása, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS-szindróma), bőrfekély

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: tenosynovitis.

Nem gyakori: ínruptura.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert: veseelégtelenség

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem ismert: a spermium koncentráció, az össz-spermiumszám, valamint a gyors előrehaladó mozgás kisfokú (reverzibilis) csökkenése.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: anorexia, testsúlycsökkenés (általában jelentéktelen), asthenia

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Beszámoltak krónikus túlادagolási esetekről, amikor a betegek naponta az ajánlott napi Arava adag legfeljebb 5-szörösét szedték, valamint felnőttekben és gyermekekben előfordult akut túlادagolásról. A túlادagolási esetekről készült jelentések többségében nem számoltak be mellékhatásokról. Az Arava relatív ártalmatlansági jellemzőivel összhangban, az alábbi nemkívánatos események fordultak elő: hasi fájdalom, hányinger, hasmenés, emelkedett májenzim-értékek, anaemia, leukopenia, viszketés és bőrpír.

Kezelés

Túlادagolás vagy toxicitás esetén a kiürülés gyorsítására kolesztiramin vagy aktív szén alkalmazása javasolt. 3 önkéntesnek napi 3-szor 8 g szájon át adott kolesztiramin az A771726 plazmaszintjét 24 óra alatt kb. 40%-kal, 48 óra elteltével pedig 49-65%-kal csökkentette.

Az aktív szén (por alakban szuszpendálva) szájon át vagy nasogastricus szondán keresztül történő alkalmazása (50 g 6 óránként, 24 órán át) az A771726 plazmaszintjét 24 óra alatt 37%-kal, 48 óra elteltével pedig 48%-kal csökkentette.

A gyógyszer kimosódását segítő, fent leírt módszerek a klinikai kép alapján, szükség esetén ismételhetők.

Mind a hemodialízis, mind a CAPD (folyamatos ambuláns peritoneális dialízis) során végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a leflunomid fő metabolitja, az A771726 nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szelektív immunszuppresszív szerek, ATC kód: L04AK01.

Humán farmakológia

A leflunomid antiproliferatív hatású "disease-modifying antirheumatic drug" készítmény.

Állatkísérletes farmakológia

A leflunomid állatkísérletekben hatásosnak bizonyult arthritis és más autoimmun betegség ill. transzplantáció esetén, különösen a szisztémás gyulladásban. Immunmoduláló/immunszuppresszív,

antiproliferatív és gyulladásgátló hatással rendelkeznek. Autoimmun betegségekben, az állatkísérletek szerint a betegség korai fázisában adva a leghatékonyabb.

In vivo gyorsan és közel teljes mértékben metabolizálódik az *in vitro* aktív A771726 metabolittá, mely feltehetően a terápiás hatásért felelős.

Hatásmechanizmus

Az A771726 – a leflunomid aktív metabolitja – gátolja az emberi dihidro-orotát-dehidrogenáz enzimet (DHODH), és antiproliferatív hatást fejt ki.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritis

Az Arava hatásosságát a rheumatoid arthritis kezelésében 4 ellenőrzött klinikai vizsgálat révén mutatták ki (egy II. fázisú és három III. fázisú vizsgálat). A II. fázisú vizsgálatban (YU203) rheumatoid arthritisben szenvedő 402 randomizált beteg placebót (n = 102), ill. napi 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) vagy 25 mg (n = 104) leflunomidot kapott. A kezelés időtartama 6 hónap volt. A III. fázisú vizsgálatokban minden, leflunomid-kezelésben részesülő beteg 100 mg kezdő adagot kapott 3 napon át.

Az MN301 vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő 358 randomizált beteg 20 mg/nap leflunomidot (n = 133), 2 g/nap szulfaszalazint (n = 133) vagy placebót (n = 92) kapott. A kezelés időtartama 6 hónap volt.

Az MN303 vizsgálat az MN301 opcionális, 6 hónapig tartó, vak, placebo alkalmazása nélküli folytatása volt, mely lehetővé tette a leflunomid és a szulfaszalazin 12 hónapos összehasonlítását.

Az MN302 vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő 999 randomizált beteg 20 mg/nap leflunomidot (n = 501) vagy heti 7,5 mg-ról heti 15 mg-ra emelt metotrexátot kapott (n = 498). A folsav pótlása fakultatív jellegű volt, melyet csak a betegek 10%-a kapott. A kezelés időtartama 12 hónap volt.

Az US301 vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő 482 randomizált beteg 20 mg/nap leflunomidot (n = 182), heti 7,5 mg-ról heti 15 mg-ra emelt metotrexátot (n = 182) vagy placebót (n = 118) kapott. Minden beteg napi 2-szer 1 mg folsavat is kapott. A kezelés időtartama 12 hónap volt.

A leflunomid legalább 10 mg-os napi adagban alkalmazva (10-25 mg a YU203, 20 mg az MN301 és US301 vizsgálatban) a placebónál statisztikailag szignifikánsabban csökkentette a rheumatoid arthritis tüneteit mindhárom placebo-kontrollált vizsgálatban. Az ACR (American College of Rheumatology) alapján a kezelésre reagálók aránya a YU203 vizsgálatban 27,7% volt a placebo, 31,9% az 5 mg, 50,5% a 10 mg és 54,5% a 25 mg napi adagot kapó csoportokban. A III. fázisú vizsgálatokban a kezelésre reagálók aránya 20 mg leflunomid vs. placebo esetén 54,6% vs. 28,6% volt (az MN301 vizsgálatban), ill. 49,4% vs. 26,3% (a US301 vizsgálatban). A 12 hónapos aktív kezelés után a betegek 52,3%-a (MN301/303 vizsgálatok), 50,5%-a (MN302 vizsgálat) és 49,4%-a (US301 vizsgálat) reagált a leflunomid csoportban, 53,8% (MN301/303 vizsgálat) a szulfaszalazin csoportban, 64,8% (MN302 vizsgálat), ill. 43,9% (US301 vizsgálat) a metotrexát csoportban. Az MN302 vizsgálatban a leflunomid sokkal kevésbé bizonyult hatásosnak, mint a metotrexát. Az US301 vizsgálatban azonban az elsődleges hatásossági paramétereket illetően a leflunomid és a metotrexát között nem volt szignifikáns különbség. Nem volt különbség a leflunomid és a szulfaszalazin között sem (MN301 vizsgálat). A leflunomid-kezelés hatása 1 hónap után vált érzékelhetővé, 3-6 hónap elteltével stabilizálódott, és a kezelés folyamán mindvégig fennmaradt.

Egy randomizált, kettős vak, parallel-csoportban végzett összehasonlító vizsgálatban a leflunomid két különböző fenntartó dózisának, 10 mg és 20 mg, relatív hatásosságát vizsgálták. Az eredmények alapján arra lehet következtetni, hogy a 20 mg fenntartó adag alkalmazása a terápiás hatás szempontjából kedvezőbb, míg a gyógyszerbiztonsági eredmények a 10 mg fenntartó adag esetén kedvezőbbek.

Gyermekek és serdülők

A leflunomidot egyetlen multicentrikus, randomizált, kettős vak, aktív-kontrollos tanulmányban vizsgálták juvenilis rheumatoid arthritis sokizületes megjelenési formájában 94 beteg részvételével (47 beteg karonként). A vizsgálatban olyan aktív JRA sokizületes formájában szenvedő 3-17 éves betegek vettek részt - függetlenül a betegség kezdeti típusától - akik korábban sem metotrexát sem leflunomid-kezelésben nem részesültek. Ebben a vizsgálatban a leflunomid telítő és fenntartó adagját 3 testtömeg-kategória alapján határozták meg: <20 kg, 20-40 kg és >40 kg. A 16 hetes kezelést követően a válaszadási arányokban jelentkező különbség a metotrexátra nézve statisztikailag szignifikáns módon kedvezőbb volt, a JRA javulását meghatározó értékelés alapján (Definition of Improvement, DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). A kezelésre reagálók körében a terápiás válasz 48 héten keresztül fennmaradt (lásd 4.2 pont).

A nemkívánatos események jellege a metotrexát és leflunomid csoportban hasonlóknak tűnt, azonban az alacsonyabb súlyú betegek esetén alkalmazott adagok viszonylag alacsony expozíciót eredményeztek (lásd 5.2 pont). Ezen adatok hatékony és biztonságos adagolási ajánlást nem tesznek lehetővé.

Arthritis psoriatica

Az Arava hatásosságát a 3L01 sz., kontrollált, randomizált, kettős vak, 188, arthritis psoriaticában szenvedő, napi 20 mg adaggal kezelt betegen elvégzett vizsgálatban igazolták. A vizsgálat időtartama 6 hónap volt.

A 20 mg/nap adagban alkalmazott leflunomid szignifikánsan jobb volt a placebónál arthritis psoriaticában szenvedő betegekben az arthritis psoriatica tüneteinek csökkentését tekintve: a PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) szerint a kezelésre reagálók aránya a leflunomid-csoportban 59%, a placebocsoportban 29,7% volt 6 hónap kezelés után ($p < 0,0001$). A leflunomid hatása a funkciók javítását és a bőrlaesiók csökkentését tekintve mérsékelt volt.

Forgalomba hozatalt követő vizsgálatok

Egy randomizált klinikai vizsgálat során értékelték a klinikai hatásosság mértékét korai stádiumú RA-ban szenvedő, előzőleg DMARD kezelésben nem részesült betegek körében ($n=121$), akik a kettős vak periódus első három napja során 20 mg vagy 100 mg leflunomidot kaptak két párhuzamos csoportban. Ezt a kezdeti időszakot egy három hónapos nyílt periódus követte, mely során mindkét csoport napi 20 mg leflunomid-kezelésben részesült. A vizsgált betegcsoportban a telítő adag alkalmazása összességében nem járt további előnnyel. A kapott biztonságossági adatok mindkét kezelési csoportban megegyeztek a leflunomid ismert biztonságossági profiljával, bár a gastrointestinalis nemkívánatos események, valamint az emelkedett májenzim értékek előfordulási gyakorisága magasabb volt a 100 mg telítő adag leflunomidot kapó betegeknel.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A leflunomid a first-pass effektus révén gyorsan metabolizálódik (gyűrű-felnyílással) a bél falban és a májban az A771726 aktív metabolittá. Radioaktív ^{14}C -leflunomiddal 3 önkéntesen végzett vizsgálatban nem mutattak ki változatlan formájú leflunomidot sem a plazmában, sem a vizeletben vagy a székletben. Más vizsgálatokban ritkán kimutattak változatlan formájú leflunomidot a plazmában, de csak ng/ml-es koncentrációban. Az egyetlen jelzett, plazmában található metabolit az A771726 volt. Az Arava *in vivo* hatásáért teljes mértékben ez a metabolit felelős.

Felszívódás

A ^{14}C -leflunomiddal végzett vizsgálatnak a gyógyszerkiválasztásra vonatkozó adatai szerint a beadott adag legalább 82-95%-a felszívódik. Az A771726 plazma-csúcskoncentráció kialakulásának időtartama nagyon változó; egyszeri adást követően a csúcskoncentráció 1-24 óra elteltével alakul ki. A leflunomid étkezés közben is alkalmazható, mivel a felszívódás mértéke a táplálkozási és az éhezési időszakban is azonos. Az A771726 igen hosszú felezési ideje miatt (kb. 2 hét) a klinikai vizsgálatokban 3 napon át adott 100 mg telítő adagot alkalmaztak a steady state állapot gyors elérése céljából. A telítő dózis nélkül az A771726 steady state plazma koncentrációjának kialakulása közel 2 hónapot venne igénybe a fenntartó adag mellett. Többszöri adagolással végzett vizsgálatok szerint

rheumatoid arthritisben az A771726 farmakokinetikai paraméterei az 5-25 mg-os adagolási tartomány felett lineárisak voltak. Ezekben a vizsgálatokban a klinikai hatás szoros összefüggésben volt az A771726 plazmakoncentrációjával és a leflunomid napi adagjával. 20 mg-os napi adag esetén az A771726 átlagos steady state plazmakoncentrációja kb. 35 µg/ml. Steady state állapotban a plazmakoncentráció az egyszeri adaghoz képest kb. 30-35-szörös mértékben kumulálódik.

Eloszlás

Az A771726 emberben kifejezetten erősen kötődik a plazmafehérjékhez (albuminhoz). Az A771726 nem kötődő frakciójának aránya kb. 0,62%. Az A771726 fehérjekötődése a terápiás koncentráció tartományán belül lineáris. Az A771726 fehérjekötődése enyhén csökkent, ill. változó mértékű volt rheumatoid arthritises vagy krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek plazmájában. Az A771726 nagymértékű fehérjekötődése más, szintén erősen kötődő hatóanyagokat kiszoríthat. A plazmafehérje kötődéssel kapcsolatos *in vitro* kölcsönhatási vizsgálatokban azonban a warfarinnal a klinikailag alkalmazott koncentrációban nem mutatott kölcsönhatást. Hasonló vizsgálatokban az ibuprofen és a diklofenák nem szorította ki az A771726-ot, az A771726 nem kötődő frakciójának aránya azonban tolbutamid jelenlétében 2-3-szorosára emelkedett. Az A771726 kiszorította az ibuprofent, a diklofenákot és a tolbutamidot, e gyógyszerek fehérjéhez nem kötődő frakciójának aránya azonban csak 10-50%-kal nőtt. E hatások klinikai jelentősége elhanyagolható. A nagymértékű fehérjekötődés miatt az A771726 látszólagos megoszlási térfogata alacsony (kb. 11 liter). Az erythrocytákba nem jut be.

Biotranszformáció

A leflunomid egy elsődleges (A771726) és több másodlagos metabolittá (beleértve a TFMA-t is - 4-trifluorometilánilin) bomlik le. A leflunomid A771726-tá történő biotranszformációjában, ill. az A771726 ezt követő metabolizációjában nem csak egy enzim vesz részt. A folyamat a mikroszomális és a citoszol frakcióban zajlik. Cimetidinnel (nem-specifikus cytochrom P-450 inhibitor) és rifampicinnel (nem-specifikus cytochrom P-450 induktor) végzett kölcsönhatási vizsgálatok szerint *in vivo* a CYP enzimek a leflunomid lebontásában csak kismértékben vesznek részt.

Elimináció

Az A771726 eliminációja lassú, mely kb. 31 ml/óra látszólagos clearance-szel jellemezhető. Az eliminációs felezési idő kb. 2 hét. Radioaktív szénrel jelzett leflunomid adása után a radioaktivitás egyaránt megjelent a székletben – valószínűleg biliaris elimináció révén – és a vizeletben. Az A771726 egyszeri adag alkalmazását követően 36 nappal később is kimutatható volt a székletben és a vizeletben. A vizeletben található fő metabolitok a leflunomid glukuronid-származékai voltak (többnyire 0-24 óras mintákban) valamint az A771726 oxanil-sav származéka. A székletben található fő komponens maga az A771726 volt.

Emberben a szájon át adott aktív szén szuszpenzió vagy kolesztiramin az A771726 eliminációját gyorsan és nagymértékben növeli, plazmakoncentrációját pedig csökkenti (lásd 4.9 pont), mely valószínűleg a gastrointestinalis bomlás és/vagy az enterohepatikus körforgás megszakításának következménye.

Vesekárosodás

Hemodialízisben, ill. folyamatos peritoneális dialízisben (CAPD) részesülő 3-3 betegnek a leflunomidot egyszeri 100 mg-os orális adagban adták. A CAPD-ben részesülő betegekben az A771726 farmakokinetikája az egészséges önkéntesekéhez hasonló volt. Hemodializált betegekben az A771726 kiürülése felgyorsult, amit nem a gyógyszernek a dializátumban történő kiválasztódása okozott.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek kezelésével kapcsolatos adat nem áll rendelkezésre. Az A771726 aktív metabolit erősen kötődik a plazmafehérjékhez és a májban metabolizálódva biliaris szekréció révén ürül. A máj kóros működésekor a hepaticus metabolizáció csökkenhet.

Gyermekek és serdülők

A szájon át alkalmazott leflunomid metabolitjának, az A771726 farmakokinetikai jellemzőit 73, 3 és 17 év közötti, a juvenilis rheumatoid arthritis (JRA) sokízületes megjelenési formájában szenvedő gyermekekben vizsgálták. Ezen vizsgálatok populáció farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy ≤ 40 kg testtömegű gyermekeknél kisebb az A771726 szisztémás expozíciója (a C_{ss} mérése alapján) a felnőtt rheumatoid arthritises betegekénél mért értékekkel összehasonlítva (lásd 4.2 pont).

Idősek

Idősekben (> 65 év) a farmakokinetikai adatok korlátozottak ugyan, de megegyeznek a fiatalabb korú felnőtt betegek farmakokinetikai adataival.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Orálisan és intraperitonealisan adott leflunomiddal egerekben és patkányokban végeztek akut toxicitási vizsgálatokat. A leflunomid egereknek 3 hónapon át, patkányoknak és kutyáknak 6 hónapon át, majmoknak 1 hónapig történő ismételt orális adásának vizsgálata szerint a toxicitás fő célszervei a csontvelő, a vér, a gastrointestinalis traktus, a bőr, a lép, a thymus és a nyirokcsomók. A fő hatások az anaemia, leukopenia, csökkent thrombocytaszám, panmyelopathia, amelyek a leflunomid alaphatásával állnak összefüggésben (a DNS szintézis gátlása). Patkányban és kutyában Heinz-testek és/vagy Howell-Jolly testek jelenlétét észlelték. Más, a szívet, májat, corneát és légzőrendszert érintő elváltozások az immunszuppresszió okozta fertőzésekkel magyarázhatók. Az állatokban észlelt toxikus hatásokat az emberben alkalmazott terápiás dózisok alkalmazásakor figyelték meg.

A leflunomid nem bizonyult mutagénnek. A minor metabolit TFMA (4-trifluorometilenilin) azonban *in vitro* clastogenicitást és pontmutációkat okozott, e hatások *in vivo* kialakulására vonatkozóan azonban hiányosak az információk.

Patkányban végzett karcinogenitási vizsgálatban a leflunomid nem bizonyult karcinogénnek. Egérben végzett hasonló vizsgálatban a legnagyobb adagot kapott csoport hím egyedeiben malignus lymphoma gyakoribb előfordulását észlelték, ami feltehetően a leflunomid immunszuppresszív hatásával függ össze. Nőtény egerekben a tüdő bronchio-alveolaris adenomájának és karcinómájának gyakoribb és dózisfüggő előfordulását észlelték. Az egerekben észlelt elváltozások megítélése a leflunomid klinikai alkalmazásával kapcsolatban bizonytalan.

Állatkísérletekben a leflunomid nem bizonyult antigén hatásúnak.

Patkányban és nyúlban a leflunomid az emberi terápiás dózistartományban embriotoxikus és teratogén hatásúnak bizonyult, ismételt adagolással végzett toxicitási vizsgálatokban pedig a hím szaporítószerveket érintő mellékhatások jelentkeztek. A fertilitás nem volt érintett.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Kukoricakeményítő

Povidon (E1201)

Kroszpovidon (E1202)

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát (E470b)
Laktóz-monohidrát

Filmbevonat:

Talkum (E553b)
Hipromellóz (E464)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 8000.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Buboréksomagolás: Az eredeti csomagolásban tárolandó.
Tartály: A tartályt szorosan zárva kell tartani.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Buboréksomagolás: Alumínium / alumínium buboréksomagolás. Csomagolás: 30 és 100 db filmtabletta.

Tartály: 100 ml-es széles nyakú HDPE tartály, csavaros kupakkal lezárva és nedvességmegkötő betéttel ellátva, mely 30 vagy 100 db filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/118/001-004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1999. szeptember 2.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. július 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arava 20 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg leflunomidot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

72 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Sárgás, vagy okker színű, háromszögletű filmtabletta, az egyik oldalán mélynyomású ZBO felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A leflunomid felnőtt betegek kezelésére javallt:

- aktív rheumatoid arthritis esetén, mint a betegség progresszióját befolyásoló, ún. "disease-modifying antirheumatic drug" (DMARD) készítmény;
- aktív arthritis psoriatica esetén.

A hepatotoxicus vagy haemotoxicus hatású DMARD-készítményekkel (pl. metotrexáttal) történő egyidejű vagy közelmúltbeli kezelés növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát; ezért a leflunomid-kezelés megkezdésekor az előny/kockázat arány gondos mérlegelése szükséges.

A leflunomid-kezelésről más DMARD-készítményre történő áttéréskor a kimosódást elősegítő (washout) eljárás (lásd 4.4 pont) elvégzése nélkül még hosszú ideig fokozott lehet a súlyos mellékhatások kockázata.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Csak rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica kezelésében jártas szakorvos kezdheti meg és felügyelheti a kezelést.

Az alanin-aminotranszferáz (ALAT) vagy szérum glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) értékeket és a teljes vörsejtszámot – beleértve a különböző típusú fehérvérsejtek számát (minőségi vérkép) és a thrombocytaszámot - ellenőrizni kell, egyidejűleg, ugyanolyan gyakorisággal:

- a leflunomid-kezelés megkezdése előtt,
- a kezelés első 6 hónapjában (kéthetente),
- azt követően pedig 8 hetente (lásd 4.4 pont).

Adagolás

- Rheumatoid arthritis esetén: a leflunomid-kezelést általában 3 napon át alkalmazott napi egyszer 100 mg telítő dózissal kell kezdeni. A telítő dózis elhagyása csökkentheti a nemkívánatos események előfordulásának kockázatát (lásd 5.1 pont).

Az ajánlott fenntartó dózis napi egyszer 10-20 mg leflunomid a betegség súlyosságától (aktivitásától) függően.

- Arthritis psoriatica esetén: a leflunomid-kezelést 3 napon át alkalmazott napi egyszer 100 mg telítő dózissal kell kezdeni.
Az ajánlott fenntartó dózis napi egyszer 20 mg leflunomid (lásd 5.1 pont)

A terápiás hatás általában 4-6 hét után kezdődik és legfeljebb 4-6 hónapon át további javulás lehetséges.

Enyhe fokú vesekárosodás esetén nem szükséges a dózis módosítása.

65 éves kor felett sem szükséges a dózis módosítása.

Gyermekek és serdülők

Az Arava nem javasolt 18 évnél fiatalabb betegek számára, mivel hatásosságát és biztonságosságát juvenilis rheumatoid arthritisben nem igazolták (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Az Arava tabletta szájon át alkalmazandó. A tablettát megfelelő mennyiségű folyadékkal, egészben kell lenyelni. A leflunomid felszívódását az étkezés nem befolyásolja.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, fő aktív metabolitjával – a teriflunomiddal – vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (különösen korábbi Stevens–Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis vagy erythema multiforme esetén).
- Májkárosodásban szenvedő betegek számára ellenjavallt,
- Súlyos immunhiányos állapotokban (pl. AIDS) szenvedő betegek számára ellenjavallt.
- A rheumatoid arthritistől ill. az arthritis psoriatica-tól eltérő okból jelentősen károsodott csontvelőműködésű vagy jelentős anaemiában, leukopeniában, neutropeniában vagy thrombocytopeniában szenvedő betegek számára ellenjavallt.
- Súlyos fertőzésben szenvedő betegek számára ellenjavallt (lásd 4.4.pont).
- Közepes, ill. súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek esetén, mivel ebben a betegpopulációban nem áll rendelkezésre elegendő klinikai tapasztalat.
- Súlyos hypoproteinaemiában, pl. nephrosis-szindrómában szenvedő betegek számára ellenjavallt.
- Terhességben, ill. olyan fogamzóképes korban lévő nőknek, akik a kezelés alatt és az azt követő időszakban - mindaddig, amíg az aktív metabolit plazmaszintje 0,02 mg/l felett van -, nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátló módszert (lásd 4.6 pont). A leflunomid-kezelés megkezdése előtt a terhességet ki kell zárni.
- Szoptató nők számára ellenjavallt (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nem tanácsos a hepatotoxicus vagy haemotoxicus hatású DMARD-készítményekkel (pl. metotrexáttal) történő egyidejű kezelés.

A leflunomid aktív metabolitja az A771726, melynek felezési ideje hosszú, általában 1-4 hét. Súlyos nemkívánatos hatások (pl. hepatotoxicitás, haemotoxicitás, allergiás reakciók, lásd később) még a kezelés befejezését követően is előfordulhatnak. Ilyen toxicitás esetén, vagy ha az A771726 bármely okból gyorsan eltávolítandó a szervezetből, a washout (kimosódást elősegítő) eljárást kell követni. Amennyiben klinikailag szükséges az eljárás megismételhető.

A gyógyszer kimosódását (washout) elősegítő eljárásokkal és kívánt vagy nem tervezett terhesség esetén javasolt egyéb eljárásokkal kapcsolatosan lásd a 4.6 pontot.

Májra gyakorolt hatások

A leflunomid-kezelés során ritkán súlyos májkárosodásról számoltak be, beleértve fatális kimenetelű eseteket is. A legtöbb eset a kezelés első 6 hónapjában fordult elő. Gyakran fordult elő egyidejű kezelés más hepatotoxicus hatású készítménnyel. Elengedhetetlen a monitorozással kapcsolatos ajánlások szigorú betartása.

A GPT (ALAT) szintet a leflunomid-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés első 6 hónapjában a teljes vérszám ellenőrzéssel megegyező gyakorisággal (kéthetente), azt követően pedig 8 hetente kell ellenőrizni.

Ha a megnövekedett GPT (ALAT) -szint a normál érték felső határának 2-3-szorosa között van, meg kell fontolni az adag csökkentését 20 mg-ról 10 mg-ra, és hetente ellenőrzést kell végezni. Ha a GPT (ALAT) -szint tartósan nagyobb, mint a normál érték felső határának 2-szerese, ill. ha az érték eléri a normál érték felső határának 3-szorosát, a leflunomid-kezelést abba kell hagyni, és el kell kezdeni a kimosódást elősegítő eljárást. Ajánlatos a májenzimek ellenőrzését a leflunomid-kezelés befejezése után is addig folytatni, amíg a májenzimszintek nem normalizálódnak.

Az additív hepatotoxicitás veszélye miatt a kezelés során az alkoholfogyasztást kerülni kell.

Mivel a leflunomid A771726 jelű aktív metabolitja erősen kötődik a plazmafehérjékhez, ill. hepatikus metabolizáció és biliaris szekréció révén eliminálódik, az A771726 plazmaszintje hypoproteinaemiában várhatóan emelkedik. Az Arava alkalmazása súlyos mértékű hypoproteinaemiában és májkárosodásban ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Hematológiai reakciók

A GPT (ALAT) -érték ellenőrzésével egyidejűleg, teljes vérszám-ellenőrzést – beleértve a különböző típusú fehérvérsejtek számát (minőségi vérkép) és a thrombocytaszámot – a kezelés előtt, majd a kezelés első 6 hónapjában 2 hetente, ezt követően pedig 8 hetente kell végezni.

Előzetesen fennálló anaemia, leukopenia és/vagy thrombocytopenia, továbbá károsodott csontvelőműködés vagy csontvelő-szuppresszió veszélye esetén fokozott a hematológiai rendellenességek kockázata. Amennyiben ezek fellépnek, az A771726 plazmaszintjének csökkentése céljából a gyógyszer kimosódásának elősegítését (lásd lejjebb) meg kell fontolni.

Súlyos hematológiai reakciók előfordulásakor – a pancytopeniát is beleértve – az Arava és egyéb egyidejű mieloszuppresszív-kezelést meg kellett szakítani, és a leflunomid kimosódását elősegítő módszert kell alkalmazni.

Kombinált kezelés

A leflunomid és a reumatológiai betegségek kezelésében alkalmazott antimaláriás szerek (pl. klorokin, hidroxiklorokin), intramuscularis vagy per os aranykészítmények, D-penicillamin, azatioprin és más immunszuppresszív szerek - köztük a tumornekrozis-faktor-alfa-gátlók - egyidejű adását nem vizsgálták kielégítően randomizált klinikai vizsgálatokban (a metotrexát kivételével, lásd 4.5 pont). A kombinált kezelés kockázata – főleg hosszú távú kezelésben – nem ismert. Tekintettel arra, hogy az ilyen kezelés

additív vagy szinergista toxicitás (pl. hepato- vagy haemotoxicitás) kialakulásához vezethet, az egyéb DMARD-készítményekkel, pl. metotrexáttal történő kombinált kezelés nem tanácsos.

A teriflunomid leflunomiddal történő együttes alkalmazása nem javasolt, mivel a leflunomid a teriflunomid anyavegyülete.

Más kezelésre történő áttérés

A leflunomid hosszú eliminációja miatt más DMARD (pl. metotrexát) készítményre történő áttéréskor a kimosódást elősegítő (washout) eljárás (lásd lejjebb) elvégzése nélkül még hosszú ideig fennállhat az additív mellékhatások fokozott veszélye (pl. kinetikus kölcsönhatás, szervtoxicitás).

Hasonlóképpen, a hepatotoxicus vagy haemotoxikus hatású gyógyszerekkel (pl. metotrexáttal) történt közelmúltbeli kezelés növelheti a mellékhatások gyakoriságát; a leflunomid-kezelés megkezdését ezért körültekintően mérlegelni kell az előny/kockázat arány szempontjából, és az áttérés után a kezelés kezdeti szakaszában szorosabb ellenőrzés ajánlatos.

Bőrreakciók

Ulceratív stomatitis jelentkezésekor a leflunomid-kezelést abba kell hagyni.

A kezelés során nagyon ritkán Stevens–Johnson-szindróma vagy toxicus epidermalis necrolysis és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms =DRESS-szindróma) kialakulásáról számoltak be. E súlyos reakciókra utaló bőr-és/vagy nyálkahártya-reakciók észlelésekor az Arava és minden más, a reakciók kialakulásáért esetlegesen felelős kezelést abba kell hagyni, és a gyógyszer kimosódásának elősegítését haladéktalanul meg kell kezdeni. Ilyen esetekben a gyógyszer teljes kimosódása alapvető fontosságú, és leflunomid újbóli adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) / macrophag-aktivációs szindróma (MAS)

Haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) – beleértve a macrophag-aktivációs szindrómát (MAS) is – jelentettek leflunomiddal kezelt betegeknél.

A leflunomiddal összefüggő, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms =DRESS-szindróma) ritkán ugyan, de társulhat HLH-val vagy MAS-sal. HLH/MAS eseteket a DRESS-től függetlenül is jelentettek.

A HLH/MAS egy súlyos, potenciálisan életveszélyes hiperinflammatorikus állapot. Klinikai jellemzői a következők lehetnek: tartós láz, bőrkiütés, neurológiai tünetek, hepatosplenomegalia, lymphadenopathia, cytopeniák, jelentősen megemelkedett szérumferritinszint, hypertrigliceridaemia, kóros májfunkciós eredmények, és kóros véralvadás.

A betegeket tájékoztatni kell a HLH/MAS jeleiről és tüneteiről, és meg kell mondani nekik, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a leflunomid-kezelés alatt ilyen tüneteket tapasztalnak.

Amennyiben a betegnél ezen állapotok bármelyike kialakul, a leflunomid-kezelést le kell állítani, és gyorsított eliminációs eljárást kell kezdeményezni (lásd 4.4 pont). A korai felismerés és az azonnali kezelés fontos az állapot kimenetelének javítása érdekében.

Psoriasis pustulosa és súlyosbodó psoriasis eseteket jelentettek leflunomid-kezelést követően. A beteg állapotának és anamnézisének figyelembevételével megfontolható a kezelés felfüggesztése.

Bőrfekélyek jelentkezhetnek a betegeknél a leflunomid-kezelés alatt. Leflunomid okozta bőrfekély gyanúja vagy megfelelő terápia ellenére perzisztáló bőrfekélyek esetén, fontolóra kell venni a leflunomid-kezelés abbahagyását és a gyógyszer teljes kimosódását elősegítő eljárás megkezdését. A

bőrfekélyek kialakulását követően a leflunomid-kezelés újrakezdéséről a megfelelő sebgyógyulás klinikai megítélése alapján kell dönteni.

Sebgyógyulási zavar fordulhat elő a leflunomid-kezelés alatt a betegeknél. Egyéni értékelés alapján, mérlegelhető a leflunomid-kezelés megszakítása a perioperatív időszakban, valamint az alább leírt, gyógyszer kimosódást segítő eljárás alkalmazása. A kezelés megszakítása esetén, a leflunomid-kezelés újrakezdéséről a megfelelő sebgyógyulás klinikai megítélése alapján kell dönteni.

Mozgásszervi rendellenességek

Myositist és/vagy rhabdomyolysist jelentettek leflunomiddal – gyakran más immunszuppresszív gyógyszerekkel kombinációban – kezelt betegeknél. A klinikai tünetek közé tartozhat a megmagyarázhatatlan izomfájdalom, izomérzékenység vagy izomgyengeség. A betegeket tájékoztatni kell a myositisszel és rhabdomyolysissel összefüggő jelekről és tünetekről, és azt tanácsolni nekik, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a leflunomid-kezelés során ilyen tünetek jelentkeznek. Amennyiben klinikailag indokolt, a betegeket monitorozni kell a CK-szint emelkedésének észlelése érdekében. Ezen állapotok bármelyikének jelentkezése esetén a leflunomid-kezelést abba kell hagyni, és el kell kezdeni a gyógyszer kimosódását elősegítő eljárást (lásd 4.4 pont).

Fertőzések

Az immunszuppresszív hatású gyógyszerekről, mint a leflunomid, ismert, hogy fertőzések kialakulására hajlamosítanak, beleértve az opportunist fertőzéseket is. A fertőzések súlyosabb lefolyásúak lehetnek, ezért korai és aktív kezelést igényelnek. Súlyos fertőzésben szükségessé válhat a kezelés megszakítása és az alább leírtaknak megfelelően, a gyógyszer kimosódását elősegítő eljárás alkalmazása.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) ritka eseteit jelentették olyan betegeknél, akik a leflunomidot egyéb immunszuppresszánsokkal együtt kapták.

A kezelés megkezdése előtt, a helyi ajánlások szerint, minden betegnél ki kell vizsgálni az aktív és inaktív („látens”) tuberculosis esetleges fennállását. Ez adott esetben magában foglalhatja az anamnézis, illetve az esetleges korábbi tuberculosis-sal való érintkezés értékelését és/vagy megfelelő vizsgálatokat, mint például a mellkasröntgen-vizsgálat, tuberculin teszt és/vagy interferon-gamma-teszt. A felíró orvosoknak számolni kell a fals negatív tuberculin teszt eredmények kockázatával, különösen súlyos betegségben szenvedő vagy legyengült immunrendszerű betegeknél. A fertőzés reaktivációjának lehetősége miatt az olyan betegek gondos ellenőrzése szükséges, akiknek az anamnézisében tuberculosis szerepel.

Légzőrendszeri reakciók

Intersticiális tüdőbetegséget, valamint a pulmonalis hypertensio és a pulmonalis nodulusok ritka eseteit jelentették a leflunomiddal végzett kezelés során (lásd: 4.8 pont). Az intersticiális tüdőbetegség és a pulmonalis hypertensio kockázata megnövekedhet azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében intersticiális tüdőbetegség szerepel. Az intersticiális tüdőbetegség olyan, esetlegesen halálos kimenetellel járó megbetegedés, amely akut módon előfordulhat a kezelés során. Az olyan, tüdővel összefüggő tünetek, mint pl. a köhögés vagy a dyspnoe, szükségessé tehetik a kezelés abbahagyását és a további, szükség szerinti kivizsgálást.

Perifériás neuropathia

Perifériás neuropathia eseteit jelentették Arava-kezelésben részesülő betegeknél. A betegek többségének állapota javult az Arava leállítását követően. A végkimenetel azonban nagyfokú változatosságot mutatott, azaz néhány betegnél a neuropathia megszűnt, néhány beteg viszont maradványtünetekkel gyógyult. A 60 év feletti életkor, neurotoxikus gyógyszerek együttes alkalmazása és a diabetes növelheti a perifériás neuropathia kockázatát. Amennyiben Arava-kezelésben

részesülő betegeknél perifériás neuropathia alakul ki, a kezelés megszakítása, valamint a gyógyszer kiürülését elősegítő eljárás alkalmazása megfontolandó (lásd 4.4 pont).

Colitis

Leflunomiddal kezelt betegeknél colitistról – ideértve a mikroszkópos colitist is – számoltak be. Megmagyarázhatatlan, krónikus hasmenéssel jelentkező, leflunomiddal kezelt betegeknél el kell végezni a megfelelő diagnosztikus eljárásokat.

Vérnyomás

A vérnyomást a leflunomid-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell.

Megtermékenyítés (férfibetegeknek szóló utasítások)

Férfi betegeknél tudatában kell lennie a férfi-közvetített magzati toxicitással. Megfelelő fogamzásgátlást a leflunomid-kezelés során biztosítani kell.

A megtermékenyítés során a hímivarsejtek által közvetített magzati károsodás kockázatára vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. Ezzel kapcsolatban állatkísérletek sem történtek. A lehetséges kockázat csökkentése érdekében terhesség tervezésekor a leendő apánál is mérlegelni kell a leflunomid alkalmazásának felfüggesztését, és napi 3-szor 8 g kolesztiramin adását 11 napon keresztül vagy napi 4-szer 50 g porított aktív szén alkalmazását szintén 11 napon át.

Az A771726 plazmakoncentrációját először minden esetben meg kell mérni, majd legalább 14 nap elteltével újra meg kell határozni. Ha a plazmakoncentráció mindkét esetben 0,02 mg/l alatt van és már legalább 3 hónap telt el, a magzati toxicitás kockázata nagyon alacsony.

A gyógyszer kimosódását elősegítő (washout) eljárás

Naponta 3 alkalommal 8 g kolesztiramint kell adni. Alternatív megoldásként naponta 4 alkalommal 50 g porított aktív szén is adható. A teljes kimosódás általában 11 napot vesz igénybe. Ez az időtartam a klinikai és laboratóriumi paraméterektől függően változhat.

Laktóz

Az Arava laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Zavaró hatás az ionizált kalcium-szintek meghatározásával kapcsolatban

Az ionizált kalcium szintjének mérése helytelen csökkent értékeket mutathat leflunomid és/vagy teriflunomid (a leflunomid aktív metabolitja) alkalmazása során az ionizált kalciumelemző típusától (pl. vérgázelemző) függően. Ezért meg kell kérdőjelezni az ionizált kalcium csökkent szintjének valóságát a leflunomiddal vagy teriflunomiddal kezelt betegek esetében. Kétes mérési eredmények esetén a teljes szérumban kalcium albuminra korrigált koncentrációjának meghatározása javasolt.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőtteken végeztek.

A mellékhatások gyakorisága fokozódhat közvetlenül a kezelést megelőzően vagy azzal egyidejűleg szedett hepatotoxicus, ill. haemotoxicus gyógyszerek esetében, vagy ha ezeket a gyógyszereket úgy alkalmazzák a leflunomid-kezelést követően, hogy kimarad a "washout" periódus (lásd még a "Kombinált kezelés" 4.4 pontban leírt útmutatásait is). Ezért az áttérés után a kezelés kezdeti szakaszában ajánlatos a májenzimek és hematológiai értékek szorosabb ellenőrzése.

Metotrexát

Kisszámú beteg (n = 30) bevonásával végzett vizsgálatban a leflunomid (napi 10-20 mg) és a metotrexát (10-25 mg hetente) együttes alkalmazása a 30 közül 5 betegben a májenzimek 2-3-szoros emelkedését okozta. Az emelkedés minden esetben reverzibilisnek bizonyult: 2 betegnél a kombinált kezelés folytatása mellett, 3 betegnél pedig a leflunomid-kezelés abbahagyása esetén. 5 másik betegnél a 3-szorosnál nagyobb mértékű enzimszint-emelkedést figyeltek meg. Ezek szintén reverzibilisek voltak: 2 betegnél a kezelés folytatása mellett, 3 betegnél a leflunomid abbahagyása esetén.

Rheumatoid arthritisben a leflunomid (napi 10-20 mg) és a metotrexát (heti 10-25 mg) között nem mutattak ki farmakokinetikai kölcsönhatást.

Oltások

A kezelés során végzett oltások hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Élő, attenuált vakcinával történő oltás végzése azonban nem javasolt. Élő, attenuált vakcinával történő oltás tervezésekor az Arava adásának befejezése után a leflunomid elhúzódo felezési idejét figyelembe kell venni.

Warfarin és egyéb kumarin típusú antikoagulánsok

Megnövekedett protrombin idő eseteit jelentették, amikor a warfarint leflunomiddal kombinálták. Warfarin és A771726 közötti farmakodinámiás kölcsönhatást figyeltek meg egy klinikai farmakológiai vizsgálatban (lásd alább). Emiatt warfarinnal vagy egyéb kumarin típusú antikoagulánssal történő kombinációs kezelés során az INR-érték (International Normalised Ratio) szoros ellenőrzése és monitorozása javasolt.

Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID)/kortikoszteroidok

Amennyiben a beteg a leflunomid-kezelés megkezdésekor már nem-szteroid gyulladásgátló (NSAID) és/vagy kortikoszteroid kezelésben részesül, ezek adását nem szükséges abbahagyni.

Egyéb gyógyszerek leflunomidra gyakorolt hatása

Kolesztiramin vagy aktív szén

A leflunomid-kezelés során nem javasolt kolesztiramin vagy aktív szén alkalmazása, mivel az egyidejű alkalmazás az A771726 (a leflunomid aktív metabolitja; lásd még 5. pont) plazmakoncentrációjának gyors és nagymértékű csökkenését okozza. Ezért feltehetően az enterohepatikus körforgás megszakítása és/vagy az A771726 gastrointestinalis dialízise felelős.

CYP450 inhibitorok és induktorok

Humán máj mikroszómákkal végzett *in vitro* inhibíciós vizsgálatok arra utalnak, hogy a citokróm P450 (CYP) 1A2, 2C19 és 3A4 részt vesz a leflunomid metabolizmusában. Cimetidinnel (nem-specifikus gyenge citokróm-P450 (CYP) inhibitor) és leflunomiddal végzett *in vivo* kölcsönhatási vizsgálat nem igazolt számottevő hatást az A771726 expozícióra. Rifampicint (nem-specifikus citokróm-P450 induktor) többszöri adagban szedő betegekben a leflunomid egyszeri adását követően az A771726 csúskoncentrációja kb. 40%-kal emelkedett a görbe alatti terület (AUC) számottevő változása nélkül. Ennek oka nem tisztázott.

A leflunomid egyéb gyógyszerekre gyakorolt hatása

Orális fogamzásgátlók

30 µg etinil-ösztadiolt tartalmazó trifázisos orális fogamzásgátló készítmény leflunomiddal történő egyidejű adásakor a fogamzásgátló hatás nem csökkent az egészséges női önkéntesekben, és az A771726 farmakokinetikája is a várt tartományban maradt. Farmakokinetikai kölcsönhatást figyeltek meg orális fogamzásgátlók és az A771726 között (lásd alább).

A771726-tal (leflunomid fő aktív metabolitja) a következő farmakokinetikai és farmakodinámiás vizsgálatokat végezték el. Mivel a leflunomid ajánlott dózisainál hasonló gyógyszerkölcsönhatások nem zárhatók ki, a leflunomiddal kezelt betegeknél a következő vizsgálati eredmények és ajánlások figyelembevétele szükséges:

Repaglinidre (CYP2C8 szubsztrát) gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisa után repaglinid átlagos C_{max} és AUC emelkedést (1,7-szeres és 2,4-szeres) figyeltek meg, ami arra utal, hogy az A771726 egy *in vivo* CYP2C8-inhibitor. Ezért a CYP2C8 által metabolizált gyógyszereket, például repaglinidet, paklitaxelt, pioglitazont vagy roziglitazont szedő betegek ellenőrzése javasolt, mert náluk magasabb lehet az expozíció.

Koffeinre (CYP1A2 szubsztrát) gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisa után a koffein (CYP1A2 szubsztrát) C_{max} -értéke 18%-kal és AUC-értéke 55%-kal csökkent, ami arra utal, hogy az A771726 egy gyenge *in vivo* CYP1A2 induktor. Ezért a CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek – például duloxetin, aloszteron, teofillin és tizanidin – körültekintéssel alkalmazandók a kezelés alatt, mert ez ezen gyógyszerek hatásosságának csökkenéséhez vezethet.

Szerves anion transzporter 3 (OAT3) szubsztrátokra gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisa után a cefaklor átlagos C_{max} - és AUC-értéke emelkedett (1,43-szoros és 1,54-szoros), ami arra utal, hogy az A771726 egy *in vivo* OAT3-inhibitor. Ezért OAT3-szubsztrátokkal – például cefaklorral, benzilpenicillinnel, ciprofloxaccinnal, indometacinnal, ketoprofennel, furoszemiddel, cimetidinnel, metotrexáttal, zidovudinnal – kombinációban adva elővigyázatosság szükséges.

BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) és/vagy szerves anion transzporter B1 és B3 polipeptid (OATP1B1/B3) szubsztrátokra gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisa után a rozuvasztatin átlagos C_{max} - és AUC-értéke megemelkedett (2,65-szoros és 2,51-szoros). De ezen plazma rozuvasztatinszint emelkedésnek nem volt nyilvánvaló hatása a HMG-CoA reduktáz aktivitásra. Egyidejű alkalmazáskor a rozuvasztatin adagja nem lépheti túl a napi egyszeri 10 mg-ot. Egyéb BCRP-szubsztrátok (úgy mint metotrexát, topotekán, szulfaszalazin, daunorubicin, doxorubicin) és az OATP család más szubsztrátjainak esetében – különösen a HMG-CoA reduktáz-inhibitoroknál – (úgy mint szimvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin, metotrexát, nateglinid, repaglinid, rifampicin) az egyidejű alkalmazás óvatosságot igényel. A betegeknél szorosan szorosan ellenőrizni kell a túlzott gyógyszer-expozíció okozta panaszokat és tüneteket és fontolóra kell venni ezen gyógyszerek dózisának csökkentését.

Orális fogamzásgátlókra (0,03 mg etinilösztadiol és 0,15 mg levonorgesztrel) gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisa után emelkedett az etinilösztadiol átlagos C_{max} - és AUC-értéke (1,58-szoros és 1,54-szoros) valamint a levonorgesztrel átlagos C_{max} - és AUC-értéke (1,33-szoros és 1,41-szoros). Habár nem várható, hogy ez a kölcsönhatás hátrányosan befolyásolja az orális fogamzásgátlók hatásosságát, fontolóra kell venni, hogy milyen típusú orális fogamzásgátlót szedjen a beteg.

Warfarinra (CYP2C9 szubsztrát) gyakorolt hatások

A771726 ismételt dózisa nem voltak hatással az S-warfarin farmakokinetikájára, jelezve, hogy az A771726 se nem CYP2C9-inhibitor, se nem CYP2C9-induktor. Mindazonáltal A771726 és warfarin együttes alkalmazásakor a maximális INR-érték 25%-os csökkenését figyelték meg az önmagában

alkalmazott warfarinhoz képest. Ezért egyidejű warfarin alkalmazáskor az INR-érték szoros ellenőrzése és monitorozása szükséges.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A leflunomid aktív metabolitjáról, az A771726-ról feltételezhető, hogy súlyos magzati károsodást okozhat terhesség alatt alkalmazva.

Az Arava terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a kezelés alatt és azt követően 2 évig (lásd "Türelmi fázis" alább), vagy 11 napig a kezelést követően ("kimosódást segítő eljárás").

A betegeket fel kell világosítani, hogy amennyiben a menstruáció késését vagy terhességre utaló bármilyen más jelet észlelnek, a terhességi teszt elvégzése céljából a kezelőorvost haladéktalanul értesíteniük kell. Amennyiben a teszt eredménye pozitív, az orvossal konzultálni kell a terhesség kockázatát illetően. A menstruáció első késésekor a korábban leírt eliminációs eljárások révén történő gyors hatóanyag-kiürülés csökkentheti a leflunomidnak a magzatra gyakorolt káros hatásait.

Kis létszámú (n=64), prospektív vizsgálat során, melyet olyan nők bevonásával folytattak, akik leflunomid-kezelés alatt estek véletlenül teherbe, és a gyógyszert a fogamzástól számított maximum három héten át szedték, majd ezt követően a gyógyszer kiürülését elősegítő eljárás alatt álltak, nem találtak szignifikáns különbséget (p=0,13) a nagy szerkezeti defektusok összesített előfordulási arányában (5,4%) egyik összehasonlító csoporthoz viszonyítva sem (4,2% a hasonló betegségben szenvedő betegek csoportjában [n=108] és 4,2% az egészséges terhes nők csoportjában [n=78]).

Leflunomid-kezelésben részesülő és terhességet tervező nők számára ajánlatos az alábbi eljárások valamelyikének elvégzése, annak biztosítása érdekében, hogy a magzat ne legyen toxikus A771726 koncentráció hatásának kitéve (a cél a 0,02 mg/l-nél alacsonyabb koncentráció elérése):

Türelmi fázis:

Az A771726 plazmaszintje feltehetően hosszú ideig 0,02 mg/l érték felett marad. A kezelés abbahagyása után a koncentráció várhatóan kb. 2 év alatt csökken a 0,02 mg/l-es érték alá.

Az A771726 plazmakoncentrációja első alkalommal a 2 éves türelmi fázis letelte után mérendő meg, majd legalább 14 nap elteltével ismételt meg kell határozni. Amennyiben a plazmakoncentráció értéke mindkét esetben 0,02 mg/l alatt van, teratogén hatásra nem kell számítani.

A mintavétellel kapcsolatos további információért a forgalomba hozatali engedély jogosultjához vagy helyi képviselőjéhez kell fordulni (lásd 7. pont).

A gyógyszer kimosódását elősegítő („washout”) eljárás

A leflunomid-kezelés abbahagyása után:

- 11 napon át naponta 3-szor 8 g kolesztiramint kell adni.
- Alternatív megoldásként 11 napon át naponta 4 alkalommal 50 g porított aktív szén is adható.

Bármely, a gyógyszer kimosódását elősegítő eljárás alkalmazását követően 2 eltérő alkalommal, legalább 14 napos különbséggel tesztet kell végezni. Az első 0,02 mg/l alatti plazmaszint elérését követően a fogamzásig másfél hónapos türelmi fázisnak kell eltelnie.

Fogamzóképes korban lévő nőknek a kezelés befejezése után a teherbeesésig még 2 évet kell várniuk. Amennyiben megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazása mellett a kb. 2 éves türelmi idő nem tartható, profilaktikusan a gyógyszer kimosódásának elősegítése javasolt.

Mivel a kolesztiramin és az aktív szén is befolyásolja az ösztrogének és progesztogének felszívódását, a gyógyszer kimosódását elősegítő eljárás során az orális fogamzásgátlás nem teljesen biztonságos. Ezért ilyen esetben egyéb fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt.

Szoptatás

Állatkísérletekben a leflunomid, ill. metabolitjai kiválasztódnak az anyatejjel. Szoptató nők ezért nem részesülhetnek leflunomid-kezelésben.

Termékenység

Állatokon végzett fertilitási vizsgálatok eredményei kimutatták, hogy nincs hatása a hímek és a nőstények termékenységére, de ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban a hím szaporítószerveket érintő mellékhatásokat észleltek (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Egyes mellékhatások (pl. szédülés) a koncentrálóképeség és reflexkészség romlását okozhatják. Ilyen esetekben a betegnek tartózkodnia kell az autóvezetéstől, ill. a munkagépek kezelésétől.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett, leflunomiddal összefüggő mellékhatások a következők: enyhe vérnyomás-emelkedés, leukopenia, paraesthesia, fejfájás, szédülés, hasmenés, hányinger, hányás, szájnyalkahártya elváltozások (pl. stomatitis aphthosa, szájfekélyek), hasfájás, erős hajhullás, ekzema, kiütések (beleértve a maculopapulós kiütéseket is), viszketés, száraz bőr, tenosynovitis, emelkedett CPK, étvágytalanság, testtömeg csökkenés (általában jelentéktelen), asthenia, enyhe allergiás reakciók és emelkedett májfunkciós paraméterek (transzaminázok [főként GPT=ALAT], [ritkábban gamma-GT, alkalikus foszfatáz, bilirubin]).

A várható gyakoriság felosztása:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazitafertőzések

Ritka: súlyos fertőzések, beleértve a szepszist, ami halálos kimenetelű is lehet.

Mint egyéb immunszuppresszív hatású szerek, a leflunomid is hajlamosíthat fertőzések kialakulására, beleértve az opportunist fertőzéseket is (lásd még 4.4 pont), ezért a fertőzések általános gyakorisága növekedhet (különösen rhinitis, bronchitis és pneumonia).

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

A malignitás veszélye, különösen a limfoproliferatív kórképeké megnő egyes immunszuppresszív szerek alkalmazása esetén.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori:	leukopenia (fehérvérsejtszám > 2 G/l).
Nem gyakori:	anaemia, enyhe thrombocytopenia (thrombocytaszám < 100 G/l).
Ritka:	pancytopenia (feltehetően antiproliferatív mechanizmussal), leukopenia (fehérvérsejtszám < 2 G/l), eosinophilia.
Nagyon ritka:	agranulocytosis

Nemrégiben szedett, együttadott vagy egymást követően alkalmazott, potenciálisan myelotoxikus szerek nagyobb haematológiai kockázattal járhatnak.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori:	enyhe allergiás reakciók
Nagyon ritka:	súlyos anaphylaxiás/anaphylactoid reakciók, vasculitis, beleértve a bőr nekrotizáló vasculitisét is

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Gyakori:	CPK-emelkedés
Nem gyakori:	hypokalaemia, hyperlipidaemia, hypophosphataemia
Ritka:	LDH-emelkedés
Nem ismert:	hypouricaemia

Pszichiátriai kórképek

Nem gyakori:	szorongás
--------------	-----------

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori:	paraesthesia, fejfájás, szédülés, perifériás neuropathia
----------	--

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Gyakori:	enyhe vérnyomás-emelkedés
Ritka:	jelentős vérnyomás-emelkedés

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Ritka:	interstitialis tüdőbetegség (beleértve az interstitialis pneumonitist), amely halálos is lehet
Nem ismert:	pulmonalis hypertensio, pulmonalis nodulus

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori:	colitis, beleértve a mikroszkópos colitist is, például a lymphocytás és kollagén colitis, hasmenés, hányinger, hányás, szájnyálkahártya elváltozások (pl. stomatitis aphthosa, fekélyek), hasi fájdalom
Nem gyakori:	ízlelési zavarok
Nagyon ritka:	pancreatitis.

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

Gyakori:	májenzimértékek emelkedése (transzaminázok [különösen GPT], ritkábban gamma-GT, alkalikus foszfatáz, bilirubin).
Ritka:	hepatitis, sárgaság/cholestasis és
Nagyon ritka:	súlyos májkárosodás, pl. májelégtelenség vagy akut májnecrosis, amely fatálisá is válhat.

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori:	erős hajhullás, ekzema, kiütések (maculopapulosus is), pruritus, száraz bőr
Nem gyakori:	urticaria
Nagyon ritka:	toxicus epidermalis necrolysis, Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme.
Nem ismert:	cutan lupus erythematosus, psoriasis pustulosa vagy psoriasis súlyosbodása, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS-szindróma), bőrfekély

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: tenosynovitis.

Nem gyakori: ínruptura.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert: veseelégtelenség

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem ismert: a spermium koncentráció, az össz-spermiumszám, valamint a gyors előrehaladó mozgás kismértékű (reverzibilis) csökkenése.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: anorexia, testsúlycsökkenés (általában jelentéktelen), asthenia

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Beszámoltak krónikus túladagolási esetekről, amikor a betegek naponta az ajánlott napi Arava adag legfeljebb 5-szörösét szedték, valamint felnőttekben és gyermekekben előfordult akut túladagolásról. A túladagolási esetekről készült jelentések többségében nem számoltak be mellékhatásokról. Az Arava relatív ártalmatlansági jellemzőivel összhangban, az alábbi nemkívánatos események fordultak elő: hasi fájdalom, hányinger, hasmenés, emelkedett májenzim-értékek, anaemia, leukopenia, viszketés és bőrpír.

Kezelés

Túladagolás vagy toxicitás esetén a kiürülés gyorsítására kolesztiramin vagy aktív szén alkalmazása javasolt. 3 önkéntesnek napi 3-szor 8 g szájon át adott kolesztiramin az A771726 plazmaszintjét 24 óra alatt kb. 40%-kal, 48 óra elteltével pedig 49-65%-kal csökkentette.

Az aktív szén (por alakban szuszpendálva) szájon át vagy nasogastricus szondán keresztül történő alkalmazása (50 g 6 óránként, 24 órán át) az A771726 plazmaszintjét 24 óra alatt 37%-kal, 48 óra elteltével pedig 48%-kal csökkentette.

A gyógyszer kimosódását segítő, fent leírt módszerek a klinikai kép alapján, szükség esetén ismételhetők.

Mind a hemodialízis, mind a CAPD (folyamatos ambuláns peritoneális dialízis) során végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a leflunomid fő metabolitja, az A771726 nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szelektív immunszuppresszív szerek, ATC kód: L04AK01.

Humán farmakológia

A leflunomid antiproliferatív hatású "disease-modifying antirheumatic drug" készítmény.

Állatkísérletes farmakológia

A leflunomid állatkísérletekben hatásosnak bizonyult arthritis és más autoimmun betegség ill. transzplantáció esetén, különösen a szenzitizálási fázisban. Immunmoduláló/immunszuppresszív, antiproliferatív és gyulladásgátló hatással rendelkezik. Autoimmun betegségekben, az állatkísérletek szerint a betegség korai fázisában adva a leghatékonyabb.

In vivo gyorsan és közel teljes mértékben metabolizálódik az *in vitro* aktív A771726 metabolittá, mely feltehetően a terápiás hatásért felelős.

Hatásmechanizmus

Az A771726 – a leflunomid aktív metabolitja – gátolja az emberi dihidro-orotát-dehidrogenáz enzimet (DHODH), és antiproliferatív hatást fejt ki.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritis

Az Arava hatásosságát a rheumatoid arthritis kezelésében 4 ellenőrzött klinikai vizsgálat révén mutatták ki (egy II. fázisú és három III. fázisú vizsgálat). A II. fázisú vizsgálatban (YU203) rheumatoid arthritisben szenvedő 402 randomizált beteg placebót (n = 102), ill. napi 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) vagy 25 mg (n = 104) leflunomidot kapott. A kezelés időtartama 6 hónap volt. A III. fázisú vizsgálatokban minden, leflunomid-kezelésben részesülő beteg 100 mg kezdő adagot kapott 3 napon át.

Az MN301 vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő 358 randomizált beteg 20 mg/nap leflunomidot (n = 133), 2 g/nap szulfaszalazint (n = 133) vagy placebót (n = 92) kapott. A kezelés időtartama 6 hónap volt.

Az MN303 vizsgálat az MN301 opcionális, 6 hónapig tartó, vak, placebo alkalmazása nélküli folytatása volt, mely lehetővé tette a leflunomid és a szulfaszalazin 12 hónapos összehasonlítását.

Az MN302 vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő 999 randomizált beteg 20 mg/nap leflunomidot (n = 501) vagy heti 7,5 mg-ról heti 15 mg-ra emelt metotrexátot kapott (n = 498). A folsav pótlása fakultatív jellegű volt, melyet csak a betegek 10%-a kapott. A kezelés időtartama 12 hónap volt.

Az US301 vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő 482 randomizált beteg 20 mg/nap leflunomidot (n = 182), heti 7,5 mg-ról heti 15 mg-ra emelt metotrexátot (n = 182) vagy placebót (n = 118) kapott. Minden beteg napi 2-szer 1 mg folsavat is kapott. A kezelés időtartama 12 hónap volt.

A leflunomid legalább 10 mg-os napi adagban alkalmazva (10-25 mg a YU203, 20 mg az MN301 és US301 vizsgálatban) a placebónál statisztikailag szignifikánsabban csökkentette a rheumatoid arthritis tüneteit mindhárom placebo-kontrollált vizsgálatban. Az ACR (American College of Rheumatology) alapján a kezelésre reagálók aránya a YU203 vizsgálatban 27,7% volt a placebo, 31,9% az 5 mg, 50,5% a 10 mg és 54,5% a 25 mg napi adagot kapó csoportokban. A III. fázisú vizsgálatokban a kezelésre reagálók aránya 20 mg leflunomid vs. placebo esetén 54,6% vs. 28,6% volt (az MN301 vizsgálatban), ill. 49,4% vs. 26,3% (a US301 vizsgálatban). A 12 hónapos aktív kezelés után a betegek 52,3%-a (MN301/303 vizsgálatok), 50,5%-a (MN302 vizsgálat) és 49,4%-a (US301 vizsgálat) reagált a leflunomid csoportban, 53,8% (MN301/303 vizsgálat) a szulfaszalazin csoportban, 64,8% (MN302 vizsgálat), ill. 43,9% (US301 vizsgálat) a metotrexát csoportban. Az MN302 vizsgálatban a leflunomid sokkal kevésbé bizonyult hatásosnak, mint a metotrexát. Az US301 vizsgálatban azonban az elsődleges hatásossági paramétereket illetően a leflunomid és a metotrexát között nem volt szignifikáns különbség. Nem volt különbség a leflunomid és a szulfaszalazin között sem (MN301 vizsgálat). A leflunomid-kezelés hatása 1 hónap után vált érzékelhetővé, 3-6 hónap elteltével stabilizálódott, és a kezelés folyamán mindvégig fennmaradt.

Egy randomizált, kettős vak, parallel-csoportban végzett összehasonlító vizsgálatban a leflunomid két különböző fenntartó dózisának, 10 mg és 20 mg, relatív hatásosságát vizsgálták. Az eredmények alapján arra lehet következtetni, hogy a 20 mg fenntartó adag alkalmazása a terápiás hatás

szempontjából kedvezőbb, míg a gyógyszerbiztonsági eredmények a 10 mg fenntartó adag esetén kedvezőbbek.

Gyermekek és serdülők

A leflunomidot egyetlen multicentrikus, randomizált, kettős vak, aktív-kontrollos tanulmányban vizsgálták juvenilis rheumatoid arthritis sokizületes megjelenési formájában 94 beteg részvételével (47 beteg karonként). A vizsgálatban olyan aktív JRA sokizületes formájában szenvedő 3-17 éves betegek vettek részt - függetlenül a betegség kezdeti típusától - akik korábban sem metotrexát sem leflunomid-kezelésben nem részesültek. Ebben a vizsgálatban a leflunomid telítő és fenntartó adagját 3 testtömeg-kategória alapján határozták meg: <20 kg, 20-40 kg és >40 kg. A 16 hetes kezelést követően a válaszadási arányokban jelentkező különbség a metotrexátra nézve statisztikailag szignifikáns módon kedvezőbb volt, a JRA javulását meghatározó értékelés alapján (Definition of Improvement, DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). A kezelésre reagálók körében a terápiás válasz 48 héten keresztül fennmaradt. (lásd 4.2 pont).

A nemkívánatos események jellege a metotrexát és leflunomid csoportban hasonlóknak tűnt, azonban az alacsonyabb súlyú betegek esetén alkalmazott adagok viszonylag alacsony expozíciót eredményeztek (lásd 5.2 pont). Ezen adatok hatékony és biztonságos adagolási ajánlást nem tesznek lehetővé.

Arthritis psoriatica

Az Arava hatásosságát a 3L01. sz., kontrollált, randomizált, kettős vak, 188, arthritis psoriaticában szenvedő, napi 20 mg adaggal kezelt betegen elvégzett vizsgálatban igazolták. A vizsgálat időtartama 6 hónap volt.

A 20 mg/nap adagban alkalmazott leflunomid szignifikánsan jobb volt a placebónál arthritis psoriaticában szenvedő betegekben az arthritis psoriatica tüneteinek csökkentését tekintve: a PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) szerint a kezelésre reagálók aránya a leflunomid-csoportban 59%, a placebo csoportban 29,7% volt, 6 hónap kezelés után ($p < 0,0001$). A leflunomid hatása a funkciók javítását és a bőrlaesio csökkentését tekintve mérsékelt volt.

Forgalomba hozatalt követő vizsgálatok

Egy randomizált klinikai vizsgálat során értékelték a klinikai hatásosság mértékét korai stádiumú RA-ban szenvedő, előzőleg DMARD kezelésben nem részesült betegek körében ($n=121$), akik a kettős vak periódus első három napja során 20 mg vagy 100 mg leflunomidot kaptak két párhuzamos csoportban. Ezt a kezdeti időszakot egy három hónapos nyílt periódus követte, mely során mindkét csoport napi 20 mg leflunomid-kezelésben részesült. A vizsgált betegcsoportban a telítő adag alkalmazása összességében nem járt további előnnyel. A kapott biztonságossági adatok mindkét kezelési csoportban megegyeztek a leflunomid ismert biztonságossági profiljával, bár a gastrointestinalis nemkívánatos események, valamint az emelkedett májenzim értékek előfordulási gyakorisága magasabb volt a 100 mg telítő adag leflunomidot kapó betegeknél.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A leflunomid a first-pass effektus révén gyorsan metabolizálódik (gyűrű-felnyílással) a bél falban és a májban az A771726 aktív metabolittá. Radioaktív ^{14}C -leflunomiddal 3 önkéntesen végzett vizsgálatban nem mutattak ki változatlan formájú leflunomidot sem a plazmában, sem a vizeletben vagy a székletben. Más vizsgálatokban ritkán kimutattak változatlan formájú leflunomidot a plazmában, de csak ng/ml-es koncentrációban. Az egyetlen jelzett, plazmában található metabolit az A771726 volt. Az Arava *in vivo* hatásáért teljes mértékben ez a metabolit felelős.

Felszívódás

A ^{14}C -leflunomiddal végzett vizsgálatnak a gyógyszerkiválasztásra vonatkozó adatai szerint a beadott adag legalább 82-95%-a felszívódik. Az A771726 plazma-csúcskoncentráció kialakulásának időtartama nagyon változó; egyszeri adást követően a csúcskoncentráció 1-24 óra elteltével alakul ki. A leflunomid étkezés közben is alkalmazható, mivel a felszívódás mértéke a táplálkozási és az éhezési időszakban is azonos. Az A771726 igen hosszú felezési ideje miatt (kb. 2 hét) a klinikai

vizsgálatokban 3 napon át adott 100 mg telítő adagot alkalmaztak a steady state állapot gyors elérése céljából. A telítő dózis nélkül az A771726 steady state plazma koncentrációjának kialakulása közel 2 hónapot venne igénybe a fenntartó adag mellett. Többszöri adagolással végzett vizsgálatok szerint rheumatoid arthritisben az A771726 farmakokinetikai paraméterei az 5-25 mg-os adagolási tartomány felett lineárisak voltak. Ezekben a vizsgálatokban a klinikai hatás szoros összefüggésben volt az A771726 plazmakoncentrációjával és a leflunomid napi adagjával. 20 mg-os napi adag esetén az A771726 átlagos steady state plazmakoncentrációja kb. 35 µg/ml. Steady state állapotban a plazmakoncentráció az egyszeri adaghoz képest kb. 30-35-szörös mértékben kumulálódik.

Eloszlás

Az A771726 emberben kifejezetten erősen kötődik a plazmafehérjékhez (albuminhoz). Az A771726 nem kötődő frakciójának aránya kb. 0,62%. Az A771726 fehérjekötődése a terápiás koncentráció tartományán belül lineáris. Az A771726 fehérjekötődése enyhén csökkent, ill. változó mértékű volt rheumatoid arthritises vagy krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek plazmájában. Az A771726 nagymértékű fehérjekötődése más, szintén erősen kötődő hatóanyagokat kiszoríthat. A plazmafehérje kötődéssel kapcsolatos *in vitro* kölcsönhatási vizsgálatokban azonban a warfarinnal a klinikailag alkalmazott koncentrációban nem mutatott kölcsönhatást. Hasonló vizsgálatokban az ibuprofen és a diklofenák nem szorította ki az A771726-ot, az A771726 nem kötődő frakciójának aránya azonban tolbutamid jelenlétében 2-3-szorosára emelkedett. Az A771726 kiszorította az ibuprofent, a diklofenakot és a tolbutamidot, e gyógyszerek fehérjéhez nem kötődő frakciójának aránya azonban csak 10-50%-kal nőtt. E hatások klinikai jelentősége elhanyagolható. A nagymértékű fehérjekötődés miatt az A771726 látszólagos megoszlási térfogata alacsony (kb. 11 liter). Az erythrocytákba nem jut be.

Biotranszformáció

A leflunomid egy elsődleges (A771726) és több másodlagos metabolittá (beleértve a TFMA-t is - 4-trifluorometilanilin) bomlik le. A leflunomid A771726-tá történő biotranszformációjában, ill. az A771726 ezt követő metabolizációjában nem csak egy enzim vesz részt. A folyamat a mikroszomális és a citoszol frakcióban zajlik. Cimetidinnel (nem-specifikus cytochrom P-450 inhibitor) és rifampicinnel (nem-specifikus cytochrom P-450 induktor) végzett kölcsönhatási vizsgálatok szerint *in vivo* a CYP enzimek a leflunomid lebontásában csak kismértékben vesznek részt.

Elimináció

Az A771726 eliminációja lassú, mely kb. 31 ml/óra látszólagos clearance-szel jellemezhető. Az eliminációs felezési idő kb. 2 hét. Radioaktív szénrel jelzett leflunomid adása után a radioaktivitás egyaránt megjelent a székletben – valószínűleg biliaris elimináció révén – és a vizeletben. Az A771726 egyszeri adag alkalmazását követően 36 nappal később is kimutatható volt a székletben és a vizeletben. A vizeletben található fő metabolitok a leflunomid glukuronid-származékai voltak (többnyire 0-24 órás mintákban) valamint az A771726 oxanil-sav származéka. A székletben található fő komponens maga az A771726 volt.

Emberben a szájon át adott aktív szén szuszpenzió vagy kolesztiramin az A771726 eliminációját gyorsan és nagymértékben növeli, plazmakoncentrációját pedig csökkenti (lásd 4.9 pont), mely valószínűleg a gastrointestinalis bomlás és/vagy az enterohepatikus körforgás megszakításának következménye.

Vesekárosodás

Hemodialízisben, ill. folyamatos peritoneális dialízisben (CAPD) részesülő 3-3 betegnek a leflunomidot egyszeri 100 mg-os orális adagban adták. A CAPD-ben részesülő betegekben az A771726 farmakokinetikája az egészséges önkéntesekéhez hasonló volt. Hemodializált betegekben az A771726 kiürülése felgyorsult, amit nem a gyógyszernek a dializátumban történő kiválasztódása okozott.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek kezelésével kapcsolatos adat nem áll rendelkezésre. Az A771726 aktív metabolit erősen kötődik a plazmafehérjékhez és a májban metabolizálódva biliaris szekréció révén ürül. A máj kóros működésekor a hepaticus metabolizáció csökkenhet.

Gyermekek és serdülők

A szájon át alkalmazott leflunomid metabolitjának az A771726 farmakokinetikai jellemzőit 73, 3 és 17 év közötti, a juvenilis rheumatoid arthritis (JRA) sokízületes megjelenési formájában szenvedő gyermekekben vizsgálták. Ezen vizsgálatok populáció farmakokinetikai elemzése az mutatta, hogy ≤ 40 kg testtömegű gyermekeknél kisebb az A771726 szisztémás expozíciója (a C_{ss} mérése alapján) a felnőtt rheumatoid arthritises betegekénél mért értékekkel összehasonlítva (lásd 4.2 pont).

Idősek

Idősekben (> 65 év) a farmakokinetikai adatok korlátozottak ugyan, de megegyeznek a fiatalabb korú felnőtt betegek farmakokinetikai adataival.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Oralisan és intraperitonealisan adott leflunomiddal egerekben és patkányokban végeztek akut toxicitási vizsgálatokat. A leflunomid egereknek 3 hónapon át, patkányoknak és kutyáknak 6 hónapon át, majmoknak 1 hónapig történő ismételt orális adásának vizsgálata szerint a toxicitás fő célszervei a csontvelő, a vér, a gastrointestinalis traktus, a bőr, a lép, a thymus és a nyirokcsomók. A fő hatások az anaemia, leukopenia, csökkent thrombocytaszám, panmyelopathia, amelyek a leflunomid alaphatásával állnak összefüggésben (a DNS szintézis gátlása). Patkányban és kutyában Heinz-testek és/vagy Howell-Jolly testek jelenlétét észlelték. Más, a szívet, májat, corneát és légzőrendszert érintő elváltozások az immunszuppresszió okozta fertőzésekkel magyarázhatók. Az állatokban észlelt toxikus hatásokat az emberben alkalmazott terápiás dózisok alkalmazásakor figyelték meg.

A leflunomid nem bizonyult mutagénnek. A minor metabolit TFMA (4-trifluorometilenilin) azonban *in vitro* clastogenicitást és pontmutációkat okozott, e hatások *in vivo* kialakulására vonatkozóan azonban hiányosak az információk.

Patkányban végzett karcinogenitási vizsgálatban a leflunomid nem bizonyult karcinogénnek. Egérben végzett hasonló vizsgálatban a legnagyobb adagot kapott csoport hím egyedeiben malignus lymphoma gyakoribb előfordulását észlelték, ami feltehetően a leflunomid immunszuppresszív hatásával függ össze. Nőtény egerekben a tüdő bronchio-alveolaris adenomájának és karcinómájának gyakoribb és dózisfüggő előfordulását észlelték. Az egerekben észlelt elváltozások megítélése a leflunomid klinikai alkalmazásával kapcsolatban bizonytalan.

Állatkísérletekben a leflunomid nem bizonyult antigén hatásúnak.

Patkányban és nyúlban a leflunomid az emberi terápiás dózistartományban embriotoxikus és teratogén hatásúnak bizonyult, ismételt adagolással végzett toxicitási vizsgálatokban pedig a hím szaporítószerveket érintő mellékhatások jelentkeztek. A fertilitás nem volt érintett.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Kukoricakeményítő

Povidon (E1201)

Kroszpovidon (E1202)

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát (E470b)
Laktóz-monohidrát

Filmbevonat:

Talkum (E553b)
Hipromellóz (E 464)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 8000
Sárga vas-oxid (E172).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Buboréksomagolás: Az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tartály: A tartályt szorosan zárva kell tartani.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Buboréksomagolás: Alumínium / alumínium buboréksomagolás. Csomagolás: 30 és 100 db filmtabletta.

Tartály: 100 ml-es széles nyakú HDPE tartály, csavaros kupakkal lezárva és nedvességmegkötő betétrel ellátva, mely 30, 50 vagy 100 db filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1999. szeptember 2.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. július 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arava 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg leflunomidot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

138,42 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér, vagy csaknem fehér színű, kerek filmtabletta, az egyik oldalán mélynyomású ZBP felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A leflunomid felnőtt betegek kezelésére javallt:

- aktív rheumatoid arthritis esetén, mint a betegség progresszióját befolyásoló, ún. "disease-modifying antirheumatic drug" (DMARD) készítmény;
- aktív arthritis psoriatica esetén.

A hepatotoxicus vagy haemotoxicus hatású DMARD-készítményekkel (pl. metotrexáttal) történő egyidejű vagy közelmúltbeli kezelés növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát; ezért a leflunomid-kezelés megkezdésekor az előny/kockázat arány gondos mérlegelése szükséges.

A leflunomid-kezelésről más DMARD-készítményre történő áttéréskor a kimosódást elősegítő (washout) eljárás (lásd 4.4 pont) elvégzése nélkül még hosszú ideig fokozott lehet a súlyos mellékhatások kockázata.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Csak rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica kezelésében jártas szakorvos kezdheti meg és felügyelheti a kezelést.

Az alanin-aminotranszferáz (ALAT) vagy szérum glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) értékeket és a teljes vörsejtszámot – beleértve a különböző típusú fehérvérsejtek számát (minőségi vérkép) és a thrombocytaszámot - ellenőrizni kell, egyidejűleg, ugyanolyan gyakorisággal:

- a leflunomid-kezelés megkezdése előtt,
- a kezelés első 6 hónapjában (kéthetente),
- azt követően pedig 8 hetente (lásd 4.4 pont).

Adagolás

- Reumatoid arthritis esetén: a leflunomid-kezelést 3 napon át alkalmazott napi egyszer 100 mg telítő dózissal kell kezdeni. A telítő dózis elhagyása csökkentheti a nemkívánatos események előfordulásának kockázatát (lásd 5.1 pont).

Az ajánlott fenntartó dózis napi egyszer 10-20 mg leflunomid a betegség súlyosságától (aktivitásától) függően.

- Arthritis psoriatica esetén: a leflunomid-kezelést 3 napon át alkalmazott napi egyszer 100 mg telítő dózissal kell kezdeni.
Az ajánlott fenntartó dózis napi egyszer 20 mg leflunomid (lásd 5.1 pont)

A terápiás hatás általában 4-6 hét után kezdődik és legfeljebb 4-6 hónapon át további javulás lehetséges.

Enyhe fokú vesekárosodás esetén nem szükséges a dózis módosítása.

65 éves kor felett sem szükséges a dózis módosítása.

Gyermekek és serdülők

Az Arava nem javasolt 18 év alatti betegek számára, mivel hatásosságát és biztonságosságát juvenilis rheumatoid arthritisben nem igazolták (lásd 5.1 és 5.2 pontok).

Az alkalmazás módja

Az Arava tabletta szájon át alkalmazandó. A tablettát megfelelő mennyiségű folyadékkal, egészben kell lenyelni. A leflunomid felszívódását az étkezés nem befolyásolja.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, fő aktív metabolitjával – a teriflunomiddal –, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (különösen korábbi Stevens–Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis vagy erythema multiforme esetén).
- Májkárosodásban szenvedő betegek számára ellenjavallt.
- Súlyos immunhiányos állapotokban (pl. AIDS) szenvedő betegek számára ellenjavallt.
- A rheumatoid arthritistől ill. az arthritis psoriaticától eltérő okból jelentősen károsodott csontvelőműködésű vagy jelentős anaemiában, leukopeniában, neutropeniában vagy thrombocytopeniában szenvedő betegek számára ellenjavallt.
- Súlyos fertőzésben szenvedő betegek számára ellenjavallt (lásd 4.4 pont).
- Közepes, ill. súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek esetén, mivel ebben a betegpopulációban nem áll rendelkezésre elegendő klinikai tapasztalat.
- Súlyos hypoproteinaemiában, pl. nephrosis-szindróma-ban szenvedő betegek számára ellenjavallt.
- Terhességben, ill. olyan fogamzóképes korban lévő nőknek, akik a kezelés alatt és az azt követő időszakban - mindaddig, amíg az aktív metabolit plazmaszintje 0,02 mg/l felett van –, nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátló módszert (lásd 4.6 pont). A leflunomid-kezelés megkezdése előtt a terhességet ki kell zárni.
- Szoptató nők számára ellenjavallt (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nem tanácsos a hepatotoxicus vagy haemotoxicus hatású DMARD-készítményekkel (pl. metotrexáttal) történő egyidejű kezelés.

A leflunomid aktív metabolitja az A771726, melynek felezési ideje hosszú, általában 1-4 hét. Súlyos nemkívánatos hatások (pl. hepatotoxicitás, haemotoxicitás, allergiás reakciók, lásd később) még a kezelés befejezését követően is előfordulhatnak. Ilyen toxicitás esetén vagy ha az A771726 bármely okból gyorsan eltávolítandó a szervezetből, a washout (kimosódást elősegítő) eljárást kell követni. Amennyiben klinikailag szükséges az eljárás megismételhető.

A gyógyszer kimosódását (washout) elősegítő eljárásokkal és kívánt vagy nem tervezett terhesség esetén javasolt egyéb eljárásokkal kapcsolatosan lásd a 4.6 pontot.

Májra gyakorolt hatások

A leflunomid-kezelés során ritkán súlyos májkárosodásról számoltak be, beleértve fatális kimenetelű eseteket is. A legtöbb eset a kezelés első 6 hónapjában fordult elő. Gyakran fordult elő egyidejű kezelés más hepatotoxicus hatású készítménnyel. Elengedhetetlen a monitorozással kapcsolatos ajánlások szigorú betartása.

A GPT (ALAT) szintet a leflunomid-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés első 6 hónapjában a teljes vérszám ellenőrzéssel megegyező gyakorisággal (kéthetente), azt követően pedig 8 hetente kell ellenőrizni.

Ha a megnövekedett GPT (ALAT) -szint a normál érték felső határának 2-3-szorosa között van, meg kell fontolni az adag csökkentését 20 mg-ról 10 mg-ra, és hetente ellenőrzést kell végezni. Ha a GPT (ALAT) -szint tartósan nagyobb, mint a normál érték felső határának 2-szerese, ill. ha az érték eléri a normál érték felső határának 3-szorosát, a leflunomid-kezelést abba kell hagyni, és el kell kezdeni a kimosódást elősegítő eljárást. Ajánlatos a májenzimek ellenőrzését a leflunomid-kezelés befejezése után is addig folytatni, amíg a májenzimszintek nem normalizálódnak.

Az additív hepatotoxicitás veszélye miatt a kezelés során az alkoholfogyasztást kerülni kell.

Mivel a leflunomid A771726 jelű aktív metabolitja erősen kötődik a plazmafehérjékhez, ill. hepatikus metabolizáció és bilieris szekréció révén eliminálódik, az A771726 plazmaszintje hypoproteinaemiában várhatóan emelkedik. Az Arava alkalmazása súlyos mértékű hypoproteinaemiában és májkárosodásban ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Hematológiai reakciók

A GPT (ALAT) -érték ellenőrzésével egyidejűleg, teljes vérszám-ellenőrzést – beleértve a különböző típusú fehérvérsejtek számát (minőségi vérkép) és a thrombocytaszámot – a kezelés előtt, majd a kezelés első 6 hónapjában 2 hetente, ezt követően pedig 8 hetente kell végezni.

Előzetesen fennálló anaemia, leukopenia és/vagy thrombocytopenia, továbbá károsodott csontvelőműködés vagy csontvelő-szuppresszió veszélye esetén fokozott a hematológiai rendellenességek kockázata. Amennyiben ezek fellépnek, az A771726 plazmaszintjének csökkentése céljából a gyógyszer kimosódásának elősegítését (lásd lejjebb) meg kell fontolni.

Súlyos hematológiai reakciók előfordulásakor – a pancytopeniát is beleértve – az Arava és egyéb egyidejű mieloszuppresszív-kezelést meg kell szakítani, és a leflunomid kimosódását elősegítő módszert kell alkalmazni.

Kombinált kezelés

A leflunomid és a reumatológiai betegségek kezelésében alkalmazott antimaláriás szerek (pl. klorokin, hidroxiklorokin), intramuscularis vagy per os aranykészítmények, D-penicillamin, azatioprin és más immunszuppresszív szerek - köztük a tumornecrózis-faktor-alfa-gátlók - egyidejű adását nem vizsgálták kielégítően randomizált klinikai vizsgálatokban (a metotrexát kivételével, lásd 4.5 pont). A kombinált kezelés kockázata – főleg hosszú távú kezelésben – nem ismert. Tekintettel arra, hogy az ilyen kezelés

additív vagy szinergista toxicitás (pl. hepato- vagy haemotoxicitás) kialakulásához vezethet, az egyéb DMARD-készítményekkel (pl. metotrexáttal) történő kombinált kezelés nem tanácsos.

A teriflunomid leflunomiddal történő együttes alkalmazása nem javasolt, mivel a leflunomid a teriflunomid anyavegyülete.

Más kezelésre történő áttérés

A leflunomid hosszú eliminációja miatt más DMARD (pl. metotrexát) készítményre történő áttéréskor a kimosódást elősegítő (washout) eljárás (lásd lejjebb) elvégzése nélkül még hosszú ideig fennállhat az additív mellékhatások fokozott veszélye (pl. kinetikus kölcsönhatás, szervtoxicitás).

Hasonlóképpen, a hepatotoxicus vagy haemotoxikus hatású gyógyszerekkel (pl. metotrexáttal) történt közelmúltbeli kezelés növelheti a mellékhatások gyakoriságát; a leflunomid-kezelés megkezdését ezért körültekintően mérlegelni kell az előny/kockázat arány szempontjából, és az áttérés után a kezelés kezdeti szakaszában szorosabb ellenőrzés ajánlatos.

Bőrreakciók

Ulceratív stomatitis jelentkezésekor a leflunomid-kezelést abba kell hagyni.

A kezelés során nagyon ritkán Stevens–Johnson-szindróma vagy toxicus epidermalis necrolysis és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms =DRESS-szindróma) kialakulásáról számoltak be. E súlyos reakciókra utaló bőr-és/vagy nyálkahártya-reakciók észlelésekor az Arava és minden más, a reakciók kialakulásáért esetlegesen felelős kezelést abba kell hagyni, és a gyógyszer kimosódásának elősegítését haladéktalanul meg kell kezdeni. Ilyen esetekben a gyógyszer teljes kimosódása alapvető fontosságú, és leflunomid újbóli adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) / macrophag-aktivációs szindróma (MAS)

Haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) – beleértve a macrophag-aktivációs szindrómát (MAS) is – jelentettek leflunomiddal kezelt betegeknél.

A leflunomiddal összefüggő, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms =DRESS-szindróma) ritkán ugyan, de társulhat HLH-val vagy MAS-sal. HLH/MAS eseteket a DRESS-től függetlenül is jelentettek.

A HLH/MAS egy súlyos, potenciálisan életveszélyes hiperinflammatorikus állapot. Klinikai jellemzői a következők lehetnek: tartós láz, bőrkiütés, neurológiai tünetek, hepatosplenomegalia, lymphadenopathia, cytopeniák, jelentősen megemelkedett szérumferritinszint, hypertrigliceridaemia, kóros májfunkciós eredmények, és kóros véralvadás.

A betegeket tájékoztatni kell a HLH/MAS jeleiről és tüneteiről, és meg kell mondani nekik, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a leflunomid-kezelés alatt ilyen tüneteket tapasztalnak.

Amennyiben a betegnél ezen állapotok bármelyike kialakul, a leflunomid-kezelést le kell állítani, és gyorsított eliminációs eljárást kell kezdeményezni (lásd 4.4 pont). A korai felismerés és az azonnali kezelés fontos az állapot kimenetelének javítása érdekében.

Psoriasis pustulosa és súlyosbodó psoriasis eseteket jelentettek leflunomid-kezelést követően. A beteg állapotának és anamnézisének figyelembevételével megfontolható a kezelés felfüggesztése.

Bőrfekélyek jelentkezhetnek a betegeknél a leflunomid-kezelés alatt. Leflunomid okozta bőrfekély gyanúja vagy megfelelő terápia ellenére perzisztáló bőrfekélyek esetén, fontolóra kell venni a leflunomid-kezelés abbahagyását és a gyógyszer teljes kimosódását elősegítő eljárás megkezdését. A

bőrfekélyek kialakulását követően a leflunomid-kezelés újakezdéséről a megfelelő sebgyógyulás klinikai megítélése alapján kell dönteni.

Sebgyógyulási zavar fordulhat elő a leflunomid-kezelés alatt a betegeknél. Egyéni értékelés alapján, mérlegelhető a leflunomid-kezelés megszakítása a perioperatív időszakban, valamint az alább leírt, gyógyszer kimosódást segítő eljárás alkalmazása. A kezelés megszakítása esetén, a leflunomid-kezelés újakezdéséről a megfelelő sebgyógyulás klinikai megítélése alapján kell dönteni.

Mozgásszervi rendellenességek

Myositist és/vagy rhabdomyolysist jelentettek leflunomiddal – gyakran más immunszuppresszív gyógyszerekkel kombinációban – kezelt betegeknél. A klinikai tünetek közé tartozhat a megmagyarázhatatlan izomfájdalom, izomérzékenység vagy izomgyengeség. A betegeket tájékoztatni kell a myositisszel és rhabdomyolysissel összefüggő jelekről és tünetekről, és azt tanácsolni nekik, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a leflunomid-kezelés során ilyen tünetek jelentkeznek. Amennyiben klinikailag indokolt, a betegeket monitorozni kell a CK-szint emelkedésének észlelése érdekében. Ezen állapotok bármelyikének jelentkezése esetén a leflunomid-kezelést abba kell hagyni, és el kell kezdeni a gyógyszer kimosódását elősegítő eljárást (lásd 4.4 pont).

Fertőzések

Az immunszuppresszív hatású gyógyszerekről, mint a leflunomid, ismert, hogy fertőzések kialakulására hajlamosítanak, beleértve az opportunist fertőzéseket is. A fertőzések súlyosabb lefolyásúak lehetnek, ezért korai és aktív kezelést igényelnek. Súlyos fertőzésben szükségessé válhat a kezelés megszakítása és az alább leírtaknak megfelelően, a gyógyszer kimosódását elősegítő eljárás alkalmazása.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) ritka eseteit jelentették olyan betegeknél, akik a leflunomidot egyéb immunszuppresszánsokkal együtt kapták.

A kezelés megkezdése előtt, a helyi ajánlások szerint, minden betegnél ki kell vizsgálni az aktív és inaktív („látens”) tuberculosis esetleges fennállását. Ez adott esetben magában foglalhatja az anamnézis, illetve az esetleges korábbi tuberculosisval való érintkezés értékelését és/vagy megfelelő vizsgálatokat, mint például a mellkasröntgen-vizsgálat, tuberculin teszt és/vagy interferon-gamma-teszt. A felíró orvosoknak számolni kell a fals negatív tuberculin teszt eredmények kockázatával, különösen súlyos betegségben szenvedő vagy legyengült immunrendszerű betegeknél. A fertőzés reaktivációjának lehetősége miatt az olyan betegek gondos ellenőrzése szükséges, akiknek az anamnézisében tuberculosis szerepel.

Légzőrendszeri reakciók

Intersticiális tüdőbetegséget, valamint a pulmonalis hypertensio és a pulmonalis nodulusok ritka eseteit jelentették a leflunomiddal végzett kezelés során (lásd: 4.8 pont). Az intersticiális tüdőbetegség és a pulmonalis hypertensio kockázata megnövekedhet azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében interstitialis tüdőbetegség szerepel. Az interstitialis tüdőbetegség olyan, esetlegesen halálos kimenetellel járó megbetegedés, amely akut módon előfordulhat a kezelés során. Az olyan, tüdővel összefüggő tünetek, mint pl. a köhögés vagy a dyspnoe, szükségessé tehetik a kezelés abbahagyását és a további, szükség szerinti kivizsgálást.

Perifériás neuropathia

Perifériás neuropathia eseteit jelentették Arava-kezelésben részesülő betegeknél. A betegek többségének állapota javult az Arava leállítását követően. A végkimenetel azonban nagyfokú változatosságot mutatott, azaz néhány betegnél a neuropathia megszűnt, néhány beteg viszont maradványtünetekkel gyógyult. A 60 év feletti életkor, neurotoxikus gyógyszerek együttes alkalmazása és a diabetes növelheti a perifériás neuropathia kockázatát. Amennyiben Arava-kezelésben részesülő betegeknél perifériás neuropathia alakul ki, a kezelés megszakítása, valamint a gyógyszer kiürülését elősegítő eljárás alkalmazása megfontolandó (lásd 4.4 pont).

Colitis

Leflunomiddal kezelt betegeknél colitistról – ideértve a mikroszkópos colitist is – számoltak be. Megmagyarázhatatlan, krónikus hasmenéssel jelentkező, leflunomiddal kezelt betegeknél el kell végezni a megfelelő diagnosztikus eljárásokat.

Vérnyomás

A vérnyomást a leflunomid-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell.

Megtermékenyítés (férfibetegeknek szóló utasítások)

Férfi betegeknél tudatában kell lennie a férfi-közvetített magzati toxicitással. Megfelelő fogamzásgátlást a leflunomid-kezelés során biztosítani kell.

A megtermékenyítés során a hímivarsejtek által közvetített magzati károsodás kockázatára vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. Ezzel kapcsolatban állatkísérletek sem történtek. A lehetséges kockázat csökkentése érdekében terhesség tervezésekor a leendő apánál is mérlegelni kell a leflunomid alkalmazásának felfüggesztését, és napi 3-szor 8 g kolesztiramin adását 11 napon keresztül vagy napi 4-szer 50 g porított aktív szén alkalmazását szintén 11 napon át.

Az A771726 plazmakoncentrációját először minden esetben meg kell mérni, majd legalább 14 nap elteltével újra meg kell határozni. Ha a plazmakoncentráció mindkét esetben 0,02 mg/l alatt van és már legalább 3 hónap telt el, a magzati toxicitás kockázata nagyon alacsony.

A gyógyszer kimosódását elősegítő (washout) eljárás

Naponta 3 alkalommal 8 g kolesztiramint kell adni. Alternatív megoldásként naponta 4 alkalommal 50 g porított aktív szén is adható. A teljes kimosódás általában 11 napot vesz igénybe. Ez az időtartam a klinikai és laboratóriumi paraméterektől függően változhat.

Laktóz

Az Arava laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Zavaró hatás az ionizált kalcium-szintek meghatározásával kapcsolatban

Az ionizált kalcium szintjének mérése helytelen csökkent értékeket mutathat leflunomid és/vagy teriflunomid (a leflunomid aktív metabolitja) alkalmazása során az ionizált kalciumelemző típusától (pl. vérgázelemző) függően. Ezért meg kell kérdőjelezni az ionizált kalcium csökkent szintjének valódiságát a leflunomiddal vagy teriflunomiddal kezelt betegek esetében. Kétes mérési eredmények esetén a teljes szérum kalcium albuminra korrigált koncentrációjának meghatározása javasolt.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A mellékhatások gyakorisága fokozódhat közvetlenül a kezelést megelőzően vagy azzal egyidejűleg szedett hepatotoxikus, ill. haemotoxikus gyógyszerek esetében, vagy ha ezeket a gyógyszereket úgy alkalmazzák a leflunomid-kezelést követően, hogy kimarad a "washout" periódus (lásd még a "Kombinált kezelés" 4.4 pontban leírt útmutatásait is). Ezért az áttérés után a kezelés kezdeti szakaszában ajánlatos a májenzimek és hematológiai értékek szorosabb ellenőrzése.

Metotrexát

Kisszámú beteg (n = 30) bevonásával végzett vizsgálatban a leflunomid (napi 10-20 mg) és a metotrexát (10-25 mg hetente) együttes alkalmazása a 30 közül 5 betegben a májenzimek 2-3-szoros emelkedését okozta. Az emelkedés minden esetben reverzibilisnek bizonyult: 2 betegnél a kombinált kezelés folytatása mellett, 3 betegnél pedig a leflunomid-kezelés abbahagyása esetén. 5 másik betegnél a 3-szorosnál nagyobb mértékű enzimszint-emelkedést figyeltek meg. Ezek szintén reverzibilisek voltak: 2 betegnél a kezelés folytatása mellett, 3 betegnél a leflunomid abbahagyása esetén.

Rheumatoid arthritisben a leflunomid (napi 10-20 mg) és a metotrexát (heti 10-25 mg) között nem mutattak ki farmakokinetikai kölcsönhatást.

Oltások

A kezelés során végzett oltások hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Élő, attenuált vakcinával történő oltás végzése azonban nem javasolt. Élő, attenuált vakcinával történő oltás tervezésekor az Arava adásának befejezése után a leflunomid elhúzódó felezési idejét figyelembe kell venni.

Warfarin és egyéb kumarin típusú antikoagulánsok

Megnövekedett protrombin idő eseteit jelentették, amikor a warfarint leflunomiddal kombinálták. Warfarin és A771726 közötti farmakodinámiai kölcsönhatást figyeltek meg egy klinikai farmakológiai vizsgálatban (lásd alább). Emiatt warfarinnal vagy egyéb kumarin típusú antikoagulánssal történő kombinációs kezelés során az INR-érték (International Normalised Ratio) szoros ellenőrzése és monitorozása javasolt.

Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID)/kortikoszteroidok

Amennyiben a beteg a leflunomid-kezelés megkezdésekor már nem-szteroid gyulladásgátló (NSAID) és/vagy kortikoszteroid kezelésben részesül, ezek adását nem szükséges abbahagyni.

Egyéb gyógyszerek leflunomidra gyakorolt hatása

Kolesztiramin vagy aktív szén

A leflunomid-kezelés során nem javasolt kolesztiramin vagy aktív szén alkalmazása, mivel az egyidejű alkalmazás az A771726 (a leflunomid aktív metabolitja; lásd még 5. pont) plazmakoncentrációjának gyors és nagymértékű csökkenését okozza. Ezért feltehetően az enterohepatikus körforgás megszakítása és/vagy az A771726 gastrointestinalis dialízise felelős.

CYP450 inhibitorok és induktorok

Humán máj mikroszómákkal végzett *in vitro* inhibíciós vizsgálatok arra utalnak, hogy a citokróm P450 (CYP) 1A2, 2C19 és 3A4 részt vesz a leflunomid metabolizmusában. Cimetidinnel (nem-specifikus gyenge citokróm-P450 (CYP) inhibitor) és leflunomiddal végzett *in vivo* kölcsönhatási vizsgálat nem igazolt számottevő hatást az A771726 expozícióra. Rifampicint (nem-specifikus citokróm-P450 induktor) többszöri adagban szedő betegekben a leflunomid egyszeri adását követően az A771726 csúskoncentrációja kb. 40%-kal emelkedett a görbe alatti terület (AUC) számottevő változása nélkül. Ennek oka nem tisztázott.

A leflunomid egyéb gyógyszerekre gyakorolt hatása

Orális fogamzásgátlók

30 µg etinil-ösztadiolt tartalmazó trifázisos orális fogamzásgátló készítmény leflunomiddal történő egyidejű adásakor a fogamzásgátló hatás nem csökkent az egészséges női önkéntesekben, és az A771726 farmakokinetikája is a várt tartományban maradt. Farmakokinetikai kölcsönhatást figyeltek meg orális fogamzásgátlók és az A771726 között (lásd alább).

A771726-tal (leflunomid fő aktív metabolitja) a következő farmakokinetikai és farmakodinámiás vizsgálatokat végezték el. Mivel a leflunomid ajánlott dózisainál hasonló gyógyszerkölcsönhatások nem zárhatók ki, a leflunomiddal kezelt betegeknél a következő vizsgálati eredmények és ajánlások figyelembevétele szükséges:

Repaglinidre (CYP2C8 szubsztrát) gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisa után repaglinid átlagos C_{max} és AUC emelkedést (1,7-szeres és 2,4-szeres) figyeltek meg, ami arra utal, hogy az A771726 egy *in vivo* CYP2C8-inhibitor. Ezért a CYP2C8 által metabolizált gyógyszereket, például repaglinidet, paklitaxelt, pioglitazont vagy roziglitazont szedő betegek ellenőrzése javasolt, mert náluk magasabb lehet az expozíció.

Koffeinre (CYP1A2 szubsztrát) gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisa után a koffein (CYP1A2 szubsztrát) C_{max} -értéke 18%-kal és AUC-értéke 55%-kal csökkent, ami arra utal, hogy az A771726 egy gyenge *in vivo* CYP1A2 induktor. Ezért a CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek – például duloxetin, aloszteron, teofillin és tizanidin – körültekintéssel alkalmazandók a kezelés alatt, mert ez ezen gyógyszerek hatásosságának csökkenéséhez vezethet.

Szerves anion transzporter 3 (OAT3) szubsztrátokra gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisa után a cefaklor átlagos C_{max} - és AUC-értéke emelkedett (1,43-szoros és 1,54-szoros), ami arra utal, hogy az A771726 egy *in vivo* OAT3-inhibitor. Ezért OAT3-szubsztrátokkal – például cefaklorral, benzilpenicillinnel, ciprofloxacinnal, indometacinnal, ketoprofennel, furoszemiddel, cimetidinnel, metotrexáttal, zidovudinnal – kombinációban adva elővigyázatosság szükséges.

BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) és/vagy szerves anion transzporter B1 és B3 polipeptid (OATP1B1/B3) szubsztrátokra gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisa után a rozuvasztatin átlagos C_{max} - és AUC-értéke megemelkedett (2,65-szoros és 2,51-szoros). De ezen plazma rozuvasztatinszint emelkedésnek nem volt nyilvánvaló hatása a HMG-CoA reduktáz aktivitásra. Egyidejű alkalmazáskor a rozuvasztatin adagja nem lépheti túl a napi egyszeri 10 mg-ot. Egyéb BCRP-szubsztrátok (úgy mint metotrexát, topotekán, szulfaszalazin, daunorubicin, doxorubicin) és az OATP család más szubsztrátjainak esetében – különösen a HMG-CoA reduktáz-inhibitoroknál – (úgy mint szimvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin, metotrexát, nateglinid, repaglinid, rifampicin) az egyidejű alkalmazás óvatosságot igényel. A betegeknél szorosan szorosan ellenőrizni kell a túlzott gyógyszer-expozíció okozta panaszokat és tüneteket és fontolóra kell venni ezen gyógyszerek dózisának csökkentését.

Orális fogamzásgátlókra (0,03 mg etinilösztadiol és 0,15 mg levonorgesztrel) gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisa után emelkedett az etinilösztadiol átlagos C_{max} - és AUC-értéke (1,58-szoros és 1,54-szoros) valamint a levonorgesztrel átlagos C_{max} - és AUC-értéke (1,33-szoros és 1,41-szoros). Habár nem várható, hogy ez a kölcsönhatás hátrányosan befolyásolja az orális fogamzásgátlók hatásosságát, fontolóra kell venni, hogy milyen típusú orális fogamzásgátlót szedjen a beteg.

Warfarinra (CYP2C9 szubsztrát) gyakorolt hatások

A771726 ismételt dózisa nem voltak hatással az S-warfarin farmakokinetikájára, jelezve, hogy az A771726 se nem CYP2C9-inhibitor, se nem CYP2C9-induktor. Mindazonáltal A771726 és warfarin együttes alkalmazásakor a maximális INR-érték 25%-os csökkenését figyelték meg az önmagában

alkalmazott warfarinhoz képest. Ezért egyidejű warfarin alkalmazáskor az INR-érték szoros ellenőrzése és monitorozása szükséges.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A leflunomid aktív metabolitjáról, az A771726-ról feltételezhető, hogy súlyos magzati károsodást okozhat terhesség alatt alkalmazva.

Az Arava terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a kezelés alatt és azt követően 2 évig (lásd "Türelmi fázis" alább), vagy 11 napig a kezelést követően ("kimosódást segítő eljárás").

A betegeket fel kell világosítani, hogy amennyiben a menstruáció késését vagy terhességre utaló bármilyen más jelet észlelnek, a terhességi teszt elvégzése céljából a kezelőorvost haladéktalanul értesíteniük kell. Amennyiben a teszt eredménye pozitív, az orvossal konzultálni kell a terhesség kockázatát illetően. A menstruáció első késésekor a korábban leírt eliminációs eljárások révén történő gyors hatóanyag-kiürülés csökkentheti a leflunomidnak a magzatra gyakorolt káros hatásait.

Kis létszámú (n=64), prospektív vizsgálat során, melyet olyan nők bevonásával folytattak, akik leflunomid-kezelés alatt estek véletlenül teherbe, és a gyógyszert a fogamzástól számított maximum három héten át szedték, majd ezt követően a gyógyszer kiürülését elősegítő eljárás alatt álltak, nem találtak szignifikáns különbséget (p=0,13) a nagy szerkezeti defektusok összesített előfordulási arányában (5,4%) egyik összehasonlító csoporthoz viszonyítva sem (4,2% a hasonló betegségben szenvedő betegek csoportjában [n=108] és 4,2% az egészséges terhes nők csoportjában [n=78]).

Leflunomid-kezelésben részesülő és terhességet tervező nők számára ajánlatos az alábbi eljárások valamelyikének elvégzése, annak biztosítása érdekében, hogy a magzat ne legyen toxikus A771726 koncentráció hatásának kitéve (a cél a 0,02 mg/l-nél alacsonyabb koncentráció elérése):

Türelmi fázis:

Az A771726 plazmaszintje feltehetően hosszú ideig 0,02 mg/l érték felett marad. A kezelés abbahagyása után a koncentráció várhatóan kb. 2 év alatt csökken a 0,02 mg/l-es érték alá.

Az A771726 plazmakoncentrációja első alkalommal a 2 éves türelmi fázis letelte után mérendő meg, majd legalább 14 nap elteltével ismételt meg kell határozni. Amennyiben a plazmakoncentráció értéke mindkét esetben 0,02 mg/l alatt van, teratogén hatásra nem kell számítani.

A mintavétellel kapcsolatos további információért a forgalomba hozatali engedély jogosultjához vagy helyi képviselőjéhez kell fordulni (lásd 7. pont).

A gyógyszer kimosódását elősegítő („washout”) eljárás

A leflunomid-kezelés abbahagyása után:

- 11 napon át naponta 3-szor 8 g kolesztiramint kell adni.
- Alternatív megoldásként 11 napon át naponta 4 alkalommal 50 g porított aktív szén is adható.

Bármely, a gyógyszer kimosódását elősegítő eljárás alkalmazását követően 2 eltérő alkalommal, legalább 14 napos különbséggel tesztet kell végezni. Az első 0,02 mg/l alatti plazmaszint elérését követően a fogamzásig másfél hónapos türelmi fázisnak kell eltelnie.

Fogamzóképes korban lévő nőknek a kezelés befejezése után a teherbeesésig még 2 évet kell várniuk. Amennyiben megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazása mellett a kb. 2 éves türelmi idő nem tartható, profilaktikusan a gyógyszer kimosódásának elősegítése javasolt.

Mivel a kolesztiramin és az aktív szén is befolyásolja az ösztrogének és progesztogének felszívódását, a gyógyszer kimosódását elősegítő eljárás során az orális fogamzásgátlás nem teljesen biztonságos. Ezért ilyen esetben egyéb fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt.

Szoptatás

Állatkísérletekben a leflunomid, ill. metabolitjai kiválasztódnak az anyatejjel. Szoptató nők ezért nem részesülhetnek leflunomid-kezelésben.

Termékenység

Állatokon végzett fertilitási vizsgálatok eredményei kimutatták, hogy nincs hatása a hímek és a nőstények termékenységére, de ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban a hím szaporítószerveket érintő mellékhatásokat észleltek (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Egyes mellékhatások (pl. szédülés) a koncentrálóképeség és reflexkészség romlását okozhatják. Ilyen esetekben a betegnek tartózkodnia kell az autóvezetéstől ill. a munkagépek kezelésétől.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett, leflunomiddal összefüggő mellékhatások a következők: enyhe vérnyomás-emelkedés, leukopenia, paraesthesia, fejfájás, szédülés, hasmenés, hányinger, hányás, szájnyalkahártya elváltozások (pl. stomatitis aphthosa, szájfekélyek), hasfájás, erős hajhullás, ekzema, kiütések (beleértve a maculopapulós kiütéseket is), viszketés, száraz bőr, tenosynovitis, emelkedett CPK, étvágytalanság, testtömeg csökkenés (általában jelentéktelen), asthenia, enyhe allergiás reakciók és emelkedett májfunkciós paraméterek (transzaminázok [főként GPT=ALAT], [ritkábban gamma-GT, alkalikus foszfatáz, bilirubin]).

A várható gyakoriság felosztása:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazitafertőzések

Ritka: súlyos fertőzések, beleértve a szepszist, ami halálos kimenetelű is lehet.

Mint egyéb immunszuppresszív hatású szerek, a leflunomid is hajlamosíthat fertőzések kialakulására, beleértve az opportunist fertőzéseket is (lásd még 4.4 pont), ezért a fertőzések általános gyakorisága növekedhet (különösen rhinitis, bronchitis és pneumonia).

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

A malignitás veszélye, különösen a limfoproliferatív kórképeké megnő egyes immunszuppresszív szerek alkalmazása esetén.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori:	leukopenia (fehérvérsejtszám > 2 G/l).
Nem gyakori:	anaemia, enyhe thrombocytopenia (thrombocytaszám < 100 G/l).
Ritka:	pancytopenia (feltehetően antiproliferatív mechanizmussal), leukopenia (fehérvérsejtszám < 2 G/l), eosinophilia.
Nagyon ritka:	agranulocytosis

Nemrégiben szedett, együttadott vagy egymást követően alkalmazott, potenciálisan myelotoxikus szerek nagyobb haematológiai kockázattal járhatnak.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori:	enyhe allergiás reakciók
Nagyon ritka:	súlyos anaphylaxiás/anaphylactoid reakciók, vasculitis, beleértve a bőr nekrotizáló vasculitisét is

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Gyakori:	CPK-emelkedés
Nem gyakori:	hypokalaemia, hyperlipidaemia, hypophosphataemia
Ritka:	LDH-emelkedés
Nem ismert:	hypouricaemia

Pszichiátriai kórképek

Nem gyakori:	szorongás
--------------	-----------

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori:	paraesthesia, fejfájás, szédülés, perifériás neuropathia
----------	--

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Gyakori:	enyhe vérnyomás-emelkedés
Ritka:	jelentős vérnyomás-emelkedés

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Ritka:	interstitialis tüdőbetegség (beleértve az interstitialis pneumonitist), amely halálos is lehet
Nem ismert:	pulmonalis hypertensio, pulmonalis nodulus

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori:	colitis, beleértve a mikroszkópos colitist is, például a lymphocytás és kollagén colitis, hasmenés, hányinger, hányás, szájnyálkahártya elváltozások (pl. stomatitis aphthosa, fekélyek), hasi fájdalom
Nem gyakori:	ízlelési zavarok
Nagyon ritka:	pancreatitis.

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

Gyakori:	májenzimértékek emelkedése (transzaminázok [különösen GPT], ritkábban gamma-GT, alkalikus foszfatáz, bilirubin).
Ritka:	hepatitis, sárgaság/cholestasis és
Nagyon ritka:	súlyos májkárosodás, pl. májelégtelenség vagy akut májnecrosis, amely fatálisá is válhat.

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori:	erős hajhullás, ekzema, kiütések (maculopapulosus is), pruritus, száraz bőr
Nem gyakori:	urticaria
Nagyon ritka:	toxicus epidermalis necrolysis, Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme.

Nem ismert: cutan lupus erythematosus, psoriasis pustulosa vagy psoriasis súlyosbodása, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS-szindróma), bőrfekély

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: tenosynovitis.

Nem gyakori: ínruptura.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert: veseelégtelenség

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem ismert: a spermium koncentráció, az össz-spermiumszám, valamint a gyors előrehaladó mozgás kismértékű (reverzibilis) csökkenése.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: anorexia, testsúlycsökkenés (általában jelentéktelen), asthenia

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Beszámoltak krónikus túlادagolási esetekről, amikor a betegek naponta az ajánlott napi Arava adag legfeljebb 5-szörösét szedték, valamint felnőttekben és gyermekekben előfordult akut túlادagolásról. A túlادagolási esetekről készült jelentések többségében nem számoltak be mellékhatásokról. Az Arava relatív ártalmatlansági jellemzőivel összhangban, az alábbi nemkívánatos események fordultak elő: hasi fájdalom, hányinger, hasmenés, emelkedett májenzim-értékek, anaemia, leukopenia, viszketés és bőrpír.

Kezelés

Túlادagolás vagy toxicitás esetén a kiürülés gyorsítására kolesztiramin vagy aktív szén alkalmazása javasolt. 3 önkéntesnek napi 3-szor 8 g szájon át adott kolesztiramin az A771726 plazmaszintjét 24 óra alatt kb. 40%-kal, 48 óra elteltével pedig 49-65%-kal csökkentette.

Az aktív szén (por alakban szuszpendálva) szájon át vagy nasogastricus szondán keresztül történő alkalmazása (50 g 6 óránként, 24 órán át) az A771726 plazmaszintjét 24 óra alatt 37%-kal, 48 óra elteltével pedig 48%-kal csökkentette.

A gyógyszer kimosódását segítő, fent leírt módszerek a klinikai kép alapján, szükség esetén ismételhetők.

Mind a hemodialízis, mind a CAPD (folyamatos ambuláns peritoneális dialízis) során végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a leflunomid fő metabolitja, az A771726 nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szelektív immunszuppresszív szerek, ATC kód: L04AK01.

Humán farmakológia

A leflunomid antiproliferatív hatású "disease-modifying antirheumatic drug" készítmény.

Állatkísérletes farmakológia

A leflunomid állatkísérletekben hatásosnak bizonyult arthritis és más autoimmun betegség ill. transzplantáció esetén, különösen a szenzitizálási fázisban. Immunmoduláló/immunszuppresszív, antiproliferatív és gyulladásgátló hatással rendelkezik. Autoimmun betegségekben, az állatkísérletek szerint a betegség korai fázisában adva a leghatékonyabb.

In vivo gyorsan és közel teljes mértékben metabolizálódik az *in vitro* aktív A771726 metabolittá, mely feltehetően a terápiás hatásért felelős.

Hatásmechanizmus

Az A771726 – a leflunomid aktív metabolitja – gátolja az emberi dihidro-orotát-dehidrogenáz enzimet (DHODH), és antiproliferatív hatást fejt ki.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritis

Az Arava hatásosságát a rheumatoid arthritis kezelésében 4 ellenőrzött klinikai vizsgálat révén mutatták ki (egy II. fázisú és három III. fázisú vizsgálat). A II. fázisú vizsgálatban (YU203) rheumatoid arthritisben szenvedő 402 randomizált beteg placebót (n = 102), ill. napi 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) vagy 25 mg (n = 104) leflunomidot kapott. A kezelés időtartama 6 hónap volt. A III. fázisú vizsgálatokban minden, leflunomid-kezelésben részesülő beteg 100 mg kezdő adagot kapott 3 napon át.

Az MN301 vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő 358 randomizált beteg 20 mg/nap leflunomidot (n = 133), 2 g/nap szulfaszalazint (n = 133) vagy placebót (n = 92) kapott. A kezelés időtartama 6 hónap volt.

Az MN303 vizsgálat az MN301 opcionális, 6 hónapig tartó, vak, placebo alkalmazása nélküli folytatása volt, mely lehetővé tette a leflunomid és a szulfaszalazin 12 hónapos összehasonlítását.

Az MN302 vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő 999 randomizált beteg 20 mg/nap leflunomidot (n = 501) vagy heti 7,5 mg-ról heti 15 mg-ra emelt metotrexátot kapott (n = 498). A folsav pótlása fakultatív jellegű volt, melyet csak a betegek 10%-a kapott. A kezelés időtartama 12 hónap volt.

Az US301 vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő 482 randomizált beteg 20 mg/nap leflunomidot (n = 182), heti 7,5 mg-ról heti 15 mg-ra emelt metotrexátot (n = 182) vagy placebót (n = 118) kapott. Minden beteg napi 2-szer 1 mg folsavat is kapott. A kezelés időtartama 12 hónap volt.

A leflunomid legalább 10 mg-os napi adagban alkalmazva (10-25 mg a YU203, 20 mg az MN301 és US301 vizsgálatban) a placebónál statisztikailag szignifikánsabban csökkentette a rheumatoid arthritis tüneteit mindhárom placebo-kontrollált vizsgálatban. Az ACR (American College of Rheumatology) alapján a kezelésre reagálók aránya a YU203 vizsgálatban 27,7% volt a placebo, 31,9% az 5 mg, 50,5% a 10 mg és 54,5% a 25 mg napi adagot kapó csoportokban. A III. fázisú vizsgálatokban a kezelésre reagálók aránya 20 mg leflunomid vs. placebo esetén 54,6% vs. 28,6% volt (az MN301 vizsgálatban), ill. 49,4% vs. 26,3% (a US301 vizsgálatban). A 12 hónapos aktív kezelés után a betegek 52,3%-a (MN301/303 vizsgálatok), 50,5%-a (MN302 vizsgálat) és 49,4%-a (US301 vizsgálat) reagált a leflunomid csoportban, 53,8% (MN301/303 vizsgálat) a szulfaszalazin csoportban, 64,8% (MN302 vizsgálat), ill. 43,9% (US301 vizsgálat) a metotrexát csoportban. Az MN302 vizsgálatban a leflunomid sokkal kevésbé bizonyult hatásosnak, mint a metotrexát. Az US301 vizsgálatban azonban az elsődleges hatásossági paramétereket illetően a leflunomid és a metotrexát között nem volt szignifikáns különbség. Nem volt különbség a leflunomid és a szulfaszalazin között sem (MN301 vizsgálat). A leflunomid-kezelés hatása 1 hónap után vált érzékelhetővé, 3-6 hónap elteltével stabilizálódott, és a kezelés folyamán mindvégig fennmaradt.

Egy randomizált, kettős vak, parallel-csoportban végzett összehasonlító vizsgálatban a leflunomid két különböző fenntartó dózísának, 10 mg és 20 mg, relatív hatásosságát vizsgálták. Az eredmények alapján arra lehet következtetni, hogy a 20 mg fenntartó adag alkalmazása a terápiás hatás szempontjából kedvezőbb, míg a gyógyszerbiztonsági eredmények a 10 mg fenntartó adag esetén kedvezőbbek.

Gyermekek és serdülők

A leflunomidot egyetlen multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos tanulmányban vizsgálták juvenilis rheumatoid arthritis sokizületes megjelenési formájában 94 beteg részvételével (47 beteg karonként). A vizsgálatban olyan aktív JRA sokizületes formájában szenvedő 3-17 éves betegek vettek részt - függetlenül a betegség kezdeti típusától - akik korábban sem metotrexát sem leflunomid-kezelésben nem részesültek. Ebben a vizsgálatban a leflunomid telítő és fenntartó adagját 3 testtömeg-kategória alapján határozták meg: <20 kg, 20-40 kg és >40 kg. A 16 hetes kezelést követően a válaszadási arányokban jelentkező különbség a metotrexátra nézve statisztikailag szignifikáns módon kedvezőbb volt, a JRA javulását meghatározó értékelés alapján (Definition of Improvement, DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). A kezelésre reagálók körében a terápiás válasz 48 héten keresztül fennmaradt. (lásd 4.2 pont).

A nemkívánatos események jellege a metotrexát és leflunomid csoportban hasonlóknak tűnt, azonban az alacsonyabb súlyú betegek esetén alkalmazott adagok viszonylag alacsony expozíció eredményeztek (lásd 5.2 pont). Ezen adatok hatékony és biztonságos adagolási ajánlást nem tesznek lehetővé.

Arthritis psoriatica

Az Arava hatásosságát a 3L01. sz., kontrollált, randomizált, kettős vak, 188, arthritis psoriaticában szenvedő, napi 20 mg adaggal kezelt betegen elvégzett vizsgálatban igazolták. A vizsgálat időtartama 6 hónap volt.

A 20 mg/nap adagban alkalmazott leflunomid szignifikánsan jobb volt a placebónál arthritis psoriaticában szenvedő betegekben az arthritis psoriatica tüneteinek csökkentését tekintve: a PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) szerint a kezelésre reagálók aránya a leflunomid-csoportban 59%, a placebocsoportban 29,7% volt 6 hónap kezelés után ($p < 0,0001$). A leflunomid hatása a funkciók javítását és a bőrlésio csökkentését tekintve mérsékelt volt.

Forgalomba hozatalt követő vizsgálatok

Egy randomizált klinikai vizsgálat során értékelték a klinikai hatásosság mértékét korai stádiumú RA-ban szenvedő, előzőleg DMARD kezelésben nem részesült betegek körében ($n=121$), akik a kettős vak periódus első három napja során 20 mg vagy 100 mg leflunomidot kaptak két párhuzamos csoportban. Ezt a kezdeti időszakot egy három hónapos nyílt periódus követte, mely során mindkét csoport napi 20 mg leflunomid-kezelésben részesült. A vizsgált betegcsoportban a telítő adag alkalmazása összességében nem járt további előnnyel. A kapott biztonságossági adatok mindkét kezelési csoportban megegyeztek a leflunomid ismert biztonságossági profiljával, bár a gastrointestinális nemkívánatos események, valamint az emelkedett májenzim értékek előfordulási gyakorisága magasabb volt a 100 mg telítő adag leflunomidot kapó betegeknél.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A leflunomid a first-pass effektus révén gyorsan metabolizálódik (gyűrű-felnyílással) a bél falban és a májban az A771726 aktív metabolittá. Radioaktív ^{14}C -leflunomiddal 3 önkéntesen végzett vizsgálatban nem mutattak ki változatlan formájú leflunomidot sem a plazmában, sem a vizeletben vagy a székletben. Más vizsgálatokban ritkán kimutattak változatlan formájú leflunomidot a plazmában, de csak ng/ml-es koncentrációban. Az egyetlen jelzett, plazmában található metabolit az A771726 volt. Az Arava *in vivo* hatásáért teljes mértékben ez a metabolit felelős.

Felszívódás

A ^{14}C -leflunomiddal végzett vizsgálatnak a gyógyszerkiválasztásra vonatkozó adatai szerint a beadott adag legalább 82-95%-a felszívódik. Az A771726 plazma-csúscsökkentés kialakulásának

időtartama nagyon változó; egyszeri adást követően a csúcskoncentráció 1-24 óra elteltével alakul ki. A leflunomid étkezés közben is alkalmazható, mivel a felszívódás mértéke a táplálkozási és az éhezési időszakban is azonos. Az A771726 igen hosszú felezési ideje miatt (kb. 2 hét) a klinikai vizsgálatokban 3 napon át adott 100 mg telítő adagot alkalmaztak a steady state állapot gyors elérése céljából. A telítő dózis nélkül az A771726 steady state plazma koncentrációjának kialakulása közel 2 hónapot venne igénybe a fenntartó adag mellett. Többszöri adagolással végzett vizsgálatok szerint rheumatoid arthritisben az A771726 farmakokinetikai paraméterei az 5-25 mg-os adagolási tartomány felett lineárisak voltak. Ezekben a vizsgálatokban a klinikai hatás szoros összefüggésben volt az A771726 plazmakoncentrációjával és a leflunomid napi adagjával. 20 mg-os napi adag esetén az A771726 átlagos steady state plazmakoncentrációja kb. 35 µg/ml. Steady state állapotban a plazmakoncentráció az egyszeri adaghoz képest kb. 30-35-szörös mértékben kumulálódik.

Eloszlás

Az A771726 emberben kifejezetten erősen kötődik a plazmafehérjékhez (albuminhoz). Az A771726 nem kötődő frakciójának aránya kb. 0,62%. Az A771726 fehérjekötődése a terápiás koncentráció tartományán belül lineáris. Az A771726 fehérjekötődése enyhén csökkent, ill. változó mértékű volt rheumatoid arthritises vagy krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek plazmájában. Az A771726 nagymértékű fehérjekötődése más, szintén erősen kötődő hatóanyagokat kiszoríthat. A plazmafehérje kötődéssel kapcsolatos *in vitro* kölcsönhatási vizsgálatokban azonban a warfarinnal a klinikailag alkalmazott koncentrációban nem mutatott kölcsönhatást. Hasonló vizsgálatokban az ibuprofen és a diklofenák nem szorította ki az A771726-ot, az A771726 nem kötődő frakciójának aránya azonban tolbutamid jelenlétében 2-3-szorosára emelkedett. Az A771726 kiszorította az ibuprofent, a diklofenakot és a tolbutamidot, e gyógyszerek fehérjéhez nem kötődő frakciójának aránya azonban csak 10-50%-kal nőtt. E hatások klinikai jelentősége elhanyagolható. A nagymértékű fehérjekötődés miatt az A771726 látszólagos megoszlási térfogata alacsony (kb. 11 liter). Az erythrocytákba nem jut be.

Biotranszformáció

A leflunomid egy elsődleges (A771726) és több másodlagos metabolittá (beleértve a TFMA-t is - 4-trifluorometilánilin) bomlik le. A leflunomid A771726-tá történő biotranszformációjában, ill. az A771726 ezt követő metabolizációjában nem csak egy enzim vesz részt. A folyamat a mikroszomális és a citoszol frakcióban zajlik. Cimetidinnel (nem-specifikus cytochrom P-450 inhibitor) és rifampicinnel (nem-specifikus cytochrom P-450 induktor) végzett kölcsönhatási vizsgálatok szerint *in vivo* a CYP enzimek a leflunomid lebontásában csak kismértékben vesznek részt.

Elimináció

Az A771726 eliminációja lassú, mely kb. 31 ml/óra látszólagos clearance-szel jellemezhető. Az eliminációs felezési idő kb. 2 hét. Radioaktív szénnel jelzett leflunomid adása után a radioaktivitás egyaránt megjelent a székletben – valószínűleg biliaris elimináció révén – és a vizeletben. Az A771726 egyszeri adag alkalmazását követően 36 nappal később is kimutatható volt a székletben és a vizeletben. A vizeletben található fő metabolitok a leflunomid glukuronid-származékai voltak (többnyire 0-24 órás mintákban) valamint az A771726 oxanil-sav származéka. A székletben található fő komponens maga az A771726 volt.

Emberben a szájon át adott aktív szén szuszpenzió vagy kolesztiramin az A771726 eliminációját gyorsan és nagymértékben növeli, plazmakoncentrációját pedig csökkenti (lásd 4.9 pont), mely valószínűleg a gastrointestinalis bomlás és/vagy az enterohepatikus körforgás megszakításának következménye.

Vesekárosodás

Hemodialízisben, ill. folyamatos peritoneális dialízisben (CAPD) részesülő 3-3 betegnek a leflunomidot egyszeri 100 mg-os orális adagban adták. A CAPD-ben részesülő betegekben az A771726 farmakokinetikája az egészséges önkéntesekéhez hasonló volt. Hemodializált betegekben az

A771726 kiürülése felgyorsult, amit nem a gyógyszernek a dializátumban történő kiválasztódása okozott.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek kezelésével kapcsolatos adat nem áll rendelkezésre. Az A771726 aktív metabolit erősen kötődik a plazmafehérjékhez és a májban metabolizálódva biliaris szekréció révén ürül. A máj kóros működésekor a hepaticus metabolizáció csökkenhet.

Gyermekek és serdülők

A szájon át alkalmazott leflunomid metabolitjának az A771726 farmakokinetikai jellemzőit 73, 3 és 17 év közötti, a juvenilis rheumatoid arthritis (JRA) sokizületes megjelenési formájában szenvedő gyermekekben vizsgálták. Ezen vizsgálatok populáció farmakokinetikai elemzése az mutatta, hogy ≤ 40 kg testtömegű gyermekeknél kisebb az A771726 szisztémás expozíciója (a C_{ss} mérése alapján) a felnőtt rheumatoid arthritises betegeknél mért értékekkel összehasonlítva (lásd 4.2 pont).

Idősek

Idősekben (> 65 év) a farmakokinetikai adatok korlátozottak ugyan, de megegyeznek a fiatalabb korú felnőtt betegek farmakokinetikai adataival.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Oralisan és intraperitonealisan adott leflunomiddal egerekben és patkányokban végeztek akut toxicitási vizsgálatokat. A leflunomid egereknek 3 hónapon át, patkányoknak és kutyáknak 6 hónapon át, majmoknak 1 hónapig történő ismételt orális adásának vizsgálata szerint a toxicitás fő célszervei a csontvelő, a vér, a gastrointestinalis traktus, a bőr, a lép, a thymus és a nyirokcsomók. A fő hatások az anaemia, leukopenia, csökkent thrombocytaszám, panmyelopathia, amelyek a leflunomid alaphatásával állnak összefüggésben (a DNS szintézis gátlása). Patkányban és kutyában Heinz-testek és/vagy Howell-Jolly testek jelenlétét észlelték. Más, a szívet, májat, corneát és légzőrendszert érintő elváltozások az immunszuppresszió okozta fertőzésekkel magyarázhatók. Az állatokban észlelt toxikus hatásokat az emberben alkalmazott terápiás dózisok alkalmazásakor figyelték meg.

A leflunomid nem bizonyult mutagénnek. A minor metabolit TFMA (4-trifluorometilenilin) azonban *in vitro* elasztogenicitást és pontmutációkat okozott, e hatások *in vivo* kialakulására vonatkozóan azonban hiányosak az információk.

Patkányban végzett karcinogenitási vizsgálatban a leflunomid nem bizonyult karcinogénnek. Egérben végzett hasonló vizsgálatban a legnagyobb adagot kapott csoport hím egyedekben malignus lymphoma gyakoribb előfordulását észlelték, ami feltehetően a leflunomid immunszuppresszív hatásával függ össze. Nőtény egerekben a tüdő bronchio-alveolaris adenomájának és karcinómájának gyakoribb és dóziszfüggő előfordulását észlelték. Az egerekben észlelt elváltozások megítélése a leflunomid klinikai alkalmazásával kapcsolatban bizonytalan.

Állatkísérletekben a leflunomid nem bizonyult antigén hatásúnak.

Patkányban és nyúlban a leflunomid az emberi terápiás dózistartományban embriotoxikus és teratogén hatásúnak bizonyult, ismételt adagolással végzett toxicitási vizsgálatokban pedig a hím szaporítószerveket érintő mellékhatások jelentkeztek. A fertilitás nem volt érintett.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Kukoricakeményítő

Povidon (E1201)
Kroszpovidon (E1202)
Talkum (E553b),
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Magnézium-sztearát (E470b)
Laktóz-monohidrát

Filmbevonat:

Talkum (E553b)
Hipromellóz (E464)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 8000

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium / alumínium buboréksomagolás. Csomagolás: 3 db filmtabletta.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/118/009

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1999. szeptember 2.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. július 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázatprofil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az Aravát felíró/alkalmazó összes orvos számára eljuttatja az alábbi, orvosoknak szóló oktatási csomagot:

- Alkalmazási előírás
- Orvosoknak szóló tájékoztató
- Betegeknek szóló tájékoztató

Az orvosoknak szóló tájékoztató az alábbi fő információkat kell, hogy tartalmazza

- Fennáll a teratogenitás kockázata, ezért a terhességet mindaddig el kell kerülni, ameddig a leflunomid plazmaszintje a megfelelő értékre nem csökken. Az orvosokat és a betegeket

tájékoztatni kell arról, hogy a leflunomid plazmaszintjének laboratóriumi vizsgálatára vonatkozóan ad hoc tanácsadói szolgáltatás működik

A betegeknek szóló tájékoztató az alábbi fő információkat kell, hogy tartalmazza

- Az Arava növelheti a súlyos születési rendellenességek kockázatát terhes nőknél vagy azoknál, akik az Arava szedése közben teherbe esnek.
- A fogamzóképes nőknek és partnereiknek minden óvintézkedést meg kell tenni a teherbeesés elkerülése érdekében. Idetartozik az is, hogy a kezelőorvos által ajánlott megbízható fogamzásgátló módszert alkalmazzanak az Arava-kezelés alatt, a kimosódást (wash-out) elősegítő eljárás során, vagy ha nem alkalmaztak kimosódást elősegítő eljárást, akkor az Arava-kezelés befejezését követően még 2 évig.
- A nőknek nem szabad próbálkoznuk a teherbeeséssel addig, amíg nem fejezték be az Arava-kezelést, és amíg meg nem erősítették, hogy a kimosódást (wash-out) elősegítő eljárással az Arava kimosódott a szervezetükből, vagy ha ilyen eljárást nem alkalmaztak, akkor az Arava-kezelés befejezése után 2 évig.
- A nőbetegek azonnal vegyék fel a kapcsolatot a kezelőorvosukkal, ha a menzeszük késik, vagy ha úgy gondolják, hogy terhesek lehetnek.
- Az Arava kimosódását elősegítő eljárás: A kimosódást elősegítő eljárás teljes hossza általában 11 nap, melynek során kolesztiramint vagy aktív szénport alkalmaznak. Az eljárás időtartama a klinikai és laboratóriumi paraméterek függvényében változhat. Az eljárás után 2 laboratóriumi vérvizsgálatot végeznek, legalább 14 nap eltéréssel, hogy a gyógyszer vérszintje biztosan nagyon alacsony legyen. Ha az Arava vérszintje még mindig magas, akkor előfordulhat, hogy meg kell ismételni a kimosódást elősegítő eljárást. Az eljárás nélkül akár 2 évig is eltarthat, mire az Arava vérszintje nagyon alacsony szintre csökken. Miután megerősítették, hogy az Arava vérszintje kellőképpen alacsony, a nőknek még legalább 1 hónapig kell várniuk a teherbeeséssel.
- Nem zárható ki, hogy az Arava átjut az ondóba. Az Arava-kezelés alatt a férfiaknak is megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. Gyermeknemzés előtt a kezelőorvos javasolhatja, hogy hagyják abba az Arava-kezelést, és alkalmazzanak a gyógyszer kiürülését elősegítő eljárást. Miután megerősítették, hogy az Arava megfelelően kiürült a szervezetükből, a férfiaknak még legalább 3 hónapig kell várniuk a gyermeknemzéssel.
- További információkért a beteg keresse fel kezelőorvosát.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ/BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arava 10 mg filmtabletta
leflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg leflunomidot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz (Lásd a Betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta
100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
D-65926 Frankfurt am Main
Németország.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Arava 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arava 10 mg filmtabletta
leflunomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi-Aventis

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

--

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ CSOMAGOLÁS/TARTÁLY****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Arava 10 mg filmtabletta
leflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg leflunomidot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz (lásd a Betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta
100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A tartályt szorosan zárva kell tartani.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Arava 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BELSŐ TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Arava 10 mg filmtabletta
leflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg leflunomidot tartalmaz filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta
100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A tartályt szorosan zárva kell tartani.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/118/003 30 tabletta

EU/1/99/118/004 100 tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ/ BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Arava 20 mg filmtabletta
leflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg leflunomidot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz (lásd a Betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta
100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Arava 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arava 20 mg filmtabletta
leflunomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi-Aventis

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5 EGYÉB INFORMÁCIÓK

--

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ CSOMAGOLÁS/TARTÁLY****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Arava 20 mg filmtabletta
leflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg leflunomidot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz (lásd a Betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta
50 db filmtabletta
100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A tartályt szorosan zárva kell tartani.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Arava 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BELSŐ TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Arava 20 mg filmtabletta
leflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg leflunomidot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta
50 db filmtabletta
100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A tartályt szorosan zárva kell tartani.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/118/007 30 tabletta

EU/1/99/118/010 50 tabletta

EU/1/99/118/008 100 tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ/ BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Arava 100 mg filmtabletta
leflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg leflunomidot tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz (Lásd a Betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

3 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
D-65926 Frankfurt am Main
Németország.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/118/009 3 tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Arava 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arava 100 mg filmtabletta
leflunomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi-Aventis

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Arava 10 mg filmtabletta leflunomid

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberre.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Arava és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Arava szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Arava-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Arava-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Arava és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Arava a reumaellenes gyógyszerek egy csoportjába tartozik. Hatóanyagként leflunomidot tartalmaz.

Az Arava aktív reumatoid artritiszben és aktív artritisz pszoriaticában szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál.

A reumatoid artritisz tünetei az ízületek gyulladása, duzzanat, nehezített mozgás és fájdalom. További tünetek, amelyek az egész szervezetet érintik, az étvágytalanság, láz, legyengülés és vérszegénység (a vörösvértestek csökkent száma).

Az aktív artritisz pszoriatica tünetei lehetnek: ízületek gyulladása, duzzanat, nehezített mozgás, fájdalom és vörös, hámló foltok a bőrön (bőrelváltozások).

2. Tudnivalók az Arava szedése előtt

Ne szedje az Arava-t

- ha bármikor **allergiás** reakciója (különösen, ha súlyos, gyakran lázzal ízületi fájdalommal, vörös foltokkal vagy hólyagosodással járó bőrreakciója, pl. Stevens–Johnson-szindróma) volt a leflunomidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére, vagy ha allergiás a teriflunomidra (a szklerózis multiplex kezelésére alkalmazzák).
- ha bármilyen **májbetegsége** van,
- ha közepesen súlyos vagy súlyos **vesebetegsége** van
- ha Önnek nagymértékben csökkent a **fehérjék szintje a vérben** (hipoproteinémia)
- ha Önnek, bármely, a **szervezet ellenálló-képességét** csökkentő betegsége van (pl. AIDS)
- ha Önnek a **csontvelőt** érintő betegsége van, ill. a vörösvértestek, fehérvérsejtek vagy a vérlemezkék számának jelentős csökkenése esetén,
- ha Ön **súlyos fertőzésben** szenved,

- ha Ön **terhes**, úgy gondolja, hogy terhes, vagy **szoptat**.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Arava szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- ha bármikor **tüdőgyulladásban** (intersticiális tüdőbetegségben) szenvedett;
- ha bármikor **tüdőgümőkórban** (tuberkulózis) szenvedett, vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. Kezelőorvosa vizsgálatokat kérhet az esetlegesen fennálló tuberkulózis megállapítására.
- ha Ön **férfi** és gyermeknemzést tervez. Mivel nem zárható ki, hogy az Arava átjut az ondóba, megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazni az Arava-kezelés alatt. Férfiak, akik gyermeknemzést terveznek, keressék fel kezelőorvosukat, akik azt tanácsolhatják nekik, hogy hagyják abba az Arava szedését és szedjenek bizonyos gyógyszereket az Arava szervezetükből történő gyors és megfelelő eltávolítása érdekében. Az Arava teljes kiürülését a szervezetből laborvizsgálatokkal kell igazolni, majd ezt követően legalább 3 hónapot kell várni, mielőtt megkísérel gyermeket nemzeni.
- ha egy specifikus vérvizsgálatra (kalciumszint-meghatározás) vár. Előfordulhat a kalciumszint tévesen alacsony értéke.
- ha a közeljövőben nagy műtétje lesz vagy nemrégiben ilyet végeztek Önnél, vagy ha műtétet követően még mindig be nem gyógyult sebe van. Az ARAVA ronthatja a sebgyógyulást.

Mozgásszervi rendellenességek

Gyulladásos izombetegség (miozitisz) és izomszövet-szétesés (rhabdomyolízis) eseteiről számoltak be Arava-t szedő betegeknél.

- Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja az Arava szedése közben: megmagyarázhatatlan izomfájdalom, izomérzékenység (az izmot érő nyomás hatására jelentkező fájdalom) vagy izomgyengeség.

Az Arava esetenként rendellenességeket okozhat a vérben, májban, tüdőben és a karok és lábak idegeiben. Súlyos allergiás reakciókat (beleértve az eozinofíliával és általános tünetekkel járó gyógyszerreakciót [DRESS-szindróma]) is kiválthat vagy fokozhatja súlyos fertőzések lehetőségét. További információkért olvassa el a 4. pontot (Lehetséges mellékhatások)

A DRESS-szindróma influenzaszerű tünetekkel és az arcon lévő kiütésekkel kezdődik, azután magas láz mellett kiterjedt bőrkiütések, a vérvizsgálatok során kimutatható emelkedett májenzimértékek és az egyik fehérvérsejt-típus számának emelkedése (eozinofília), valamint megnagyobbodott nyirokcsomók jelennek meg.

Hemofagocitózis limfocitózis (HLH)

Ritka, de súlyos immunrendszeri reakciókról számoltak be Arava-t szedő betegeknél.

- **Azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével**, ha az ARAVA szedése alatt a következő tünetek bármelyikét tapasztalja: láz, bőrkiütés, idegrendszeri tünetek (pl. remegés vagy akaratlan izommozgások, zavartság, agyműködési zavarok).

Kezelőorvosa az Arava-kezelés megkezdése előtt, majd annak során a vérsejtek és a májfunkció ellenőrzése céljából rendszeres időközönként **vérvizsgálatot** fog végezni. Mivel az Arava emelheti a vérnyomást, orvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérnyomását is.

Mondja el a kezelőorvosának, ha tisztázatlan eredetű, krónikus hasmenése van. Kezelőorvosa a diagnózis felállításához további vizsgálatokat végezhet el.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az Arava-kezelés alatt bőrfekély jelentkezik Önnél (lásd 4. pont).

Gyermekek és serdülők

Az Arava nem javasolt 18 év alatti gyermekek és serdülők számára.

Egyéb gyógyszerek és az Arava

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a recept nélkül kapható készítményekre is vonatkozik.

Ez különösen fontos, ha Ön az alábbi hatóanyagok valamelyikét szedi

- reumatoid arthritisze miatt más gyógyszerek, úgymint maláriaellenes szerek (pl. klorokvin és hidroxiklorokvin), izomba- vagy szájon át adott aranyvegyület, D-penicillinamin, azatioprin és más, a szervezet védekezőképességét csökkentő gyógyszerek (pl. metotrexát), mivel ezek együttdadása nem javasolt.
- warfarin vagy egyéb, szájon át szedett véralvadásgátlók (vérhígító), mivel a gyógyszer mellékhatásai kockázatának csökkentése miatt ellenőrzés szükséges
- teriflunomid - szklerózis multiplex kezelésére
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid vagy roziglitazon - cukorbetegség kezelésére
- daunorubicin, doxorubicin, paklitaxel vagy topotekán – rákbetegség kezelésére
- duloxetin – depresszió kezelésére, húgyúti inkontinencia vagy cukorbeteg vesebetegségének kezelésére
- aloszetron – súlyos hasmenés kezelésére
- teofillin – asztma kezelésére
- tizanidin – izomlazító
- szájon át szedett fogamzásgátlók (etinilösztadiol, levonorgesztrel)
- cefaklor, benzilpenicillin (penicillin G), ciprofloxacín – fertőzések kezelésére
- indometacin, ketoprofén – fájdalomcsillapításra és gyulladáscsökkentésre
- furoszemid – szívbetegség kezelésére (diuretikum, vízhajtó)
- zidovudin – HIV-fertőzés kezelésére
- rozuvasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin – magas koleszterinszint csökkentésére
- szulfaszalazin – gyulladásos bélbetegség vagy reumás ízületi gyulladás kezelésére
- kolesztiramin nevű gyógyszer (a magas koleszterinszint csökkentésére használatos) vagy aktív szén, mivel ezek a szerek csökkenthetik a szervezetbe felszívódó Arava mennyiségét.

Ha Ön már szed **nem-szteroid gyulladásgátlót** (NSAID) és/vagy **kortikoszteroidot**, folytathatja azok szedését az Arava-kezelés megkezdése után is.

Oltások

Ha Önnek védőoltást kell kapnia, kérje ki kezelőorvosa tanácsát. Egyes védőoltásokat nem szabad beadni Arava-kezelés alatt, illetve a gyógyszeresedés leállítását követően egy bizonyos ideig.

Az Arava egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

Az Arava étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

A kezelés során alkohol fogyasztása nem ajánlott. Az Arava-kezelés alatt történő alkoholfogyasztás fokozhatja a májkárosodás lehetőségét.

Terhesség és szoptatás

Ne szedjen Arava-t, ha Ön **terhes**, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet. Ha Ön az Arava-kezelés alatt terhes vagy teherbe esett, fokozott annak veszélye, hogy gyermeke súlyos fejlődési rendellenességgel jön a világra. Fogamzóképes korban lévő nők megbízható fogamzásgátló módszer alkalmazása nélkül nem szedhetik az Arava-t.

Értesítse kezelőorvosát az Arava szedését követően tervezett terhességről, mivel biztosnak kell lennie abban, hogy az Arava valamennyi maradványa távozott a szervezetből, mielőtt teherbeeséssel próbálkozik. Ez 2 évig is eltarthat. Ez az időtartam azonban néhány hétre csökkenthető a gyógyszer szervezetből történő kiürülését elősegítő gyógyszerek alkalmazásával. Mindkét esetben vérvizsgálattal kell igazolni az Arava teljes kiürülését a szervezetből, majd ezt követően legalább 1 hónapot kell várni a teherbeeséssel.

A laborvizsgálattal kapcsolatos bővebb információért a kezelőorvosával kell felvenni a kapcsolatot.

Ha az Arava alkalmazása során vagy a kezelés megszakítását követő 2 éven belül terhesség gyanúja merül fel, a terhességi vizsgálatok elvégzése céljából kezelőorvosát **haladéktalanul** értesítenie kell. Amennyiben a vizsgálatok megerősítik a terhesség fennállását, kezelőorvosa, a magzati károsodás kockázatának csökkentése érdekében, az Arava szervezetből történő gyors és megfelelő kiürülését biztosító gyógyszeres kezelést javasolhat.

Szoptatás alatt az Arava **nem alkalmazható**, mivel a leflunomid átjut az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Arava-tól szédülhet, ez ronthatja a koncentrálókéességét és a reakciókészségét. A koncentrálókéesség és reakciókészség csökkenése esetén a járművezetés és veszélyes üzemű gépek kezelése tilos.

Az Arava laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az Arava-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az Arava kezdő adagja általában 100 mg leflunomid naponta egyszer az első 3 napon. Ezt követően a betegek többsége számára az alábbi adagok szükségesek:

- reumatoid artritisz kezelésére naponta egyszer 10 mg vagy 20 mg, a betegség súlyosságától függően.
- artritisz pszoriatika kezelésére naponta egyszer 20 mg.

A tablettát **egészben**, nagymennyiségű folyadékkal kell **lenyelni**.

Az állapot érezhető javulásáig 4 vagy több hét is eltelhet. Néhány beteg 4-6 hónap eltelte után további javulásról számol be.

Az Arava-t általában hosszú ideig kell szedni.

Ha az előírtnál több Arava-t vett be

Ha a kellenél több Arava-t vett be, keresse fel kezelőorvosát vagy kérjen orvosi segítséget. Ilyenkor lehetőség szerint mutassa be az orvosnak a megmaradt tablettákat vagy a gyógyszerdobozt.

Ha elfelejtette bevenni az Arava-t

Ha elfelejtette bevenni az adagját, vegye be amint eszébe jutott, ha ez az időpont nem esik túl közel az amúgy is esedékes következő adaghoz. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Haladéktalanul értesítse kezelőorvosát és szakítsa meg az Arava szedését:

- ha **gyengének** érzi magát, "kóvályog", szédül, vagy **nehezen veszi a levegőt**, mivel ezek súlyos allergiás reakció jelei lehetnek

- ha **bőrkiütés** vagy **szájüregi fekélyek** jelentkeznek, mert ezek a reakciók nagyon ritkán súlyos, életveszélyes bőrelváltozások előjelei lehetnek (pl. Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis, eritéma multiforme, eozinofiliával és általános tünetekkel járó gyógyszerreakciót [DRESS-szindróma]), lásd 2. pont.

Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, ha olyan tüneteket észlel, mint:

- **sápadtság, fáradtság** vagy **véraláfutások**, mivel ezek a tünetek, a vért alkotó különböző típusú vörsejtek egyensúlyának zavara okozta vérképzőszervi betegségekre utalhatnak.
- **fáradtság, hasi fájdalom** vagy **sárgaság** (a szemfehérje vagy a bőr sárgás elszíneződése), mert ezek a tünetek súlyos állapotokra pl. a májműködés zavarára utalhatnak, amelyek halálosak is lehetnek.
- bármely, **fertőzésre** utaló tünet jelentkezésekor pl. **láz, torokfájás, köhögés**, mivel ez a gyógyszer fokozhatja a súlyos, életet veszélyeztető fertőzések kialakulásának lehetőségét
- **köhögés** vagy **légzési problémák**, mivel ezek a tüdő betegségeit (intersticiális tüdőbetegség vagy pulmonális hipertenzió vagy pulmonális nodulus) jelezhetik;
- karok és lábak szokatlan zsibbadása, gyengesége vagy fájdalma, mivel ezek a tünetek idegekkel kapcsolatos problémákat jelezhetnek (perifériás neuropátia)

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a fehérvérsejtszám csekély csökkenése (leukopénia),
- enyhe allergiás reakciók,
- étvágytalanság, fogyás (általában jelentéktelen),
- fáradtság (aszténia),
- fejfájás, szédülés,
- bizsergéshez hasonló rendellenes bőrérzékelés (paresztézia),
- enyhe vérnyomás-emelkedés,
- vastagbélgyulladás,
- hasmenés,
- hányinger, hányás,
- szájnyálkahártya gyulladás, szájnyálkahártya fekély,
- hasi fájdalom,
- néhány májenzimérték a vérvizsgálat során megemelkedik,
- fokozott hajhullás,
- ekcéma, bőrszárazság, bőrkiütés, viszketés,
- inühelygyulladás (az inakat körülvevő hártyák gyulladása okozta fájdalom, általában a kézen és a lábon),
- a vér egyes enzimértékeinek emelkedése (kreatinin-foszfokináz)
- a karok és a lábak idegeinek megbetegedése (perifériás neuropátia)

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a vörösvértestszám csökkenése (anémia) és a vérlemezkék számának csökkenése (trombocitopénia),
- a vér káliumszintjének csökkenése,
- szorongás,
- ízlelési zavarok,
- urtikária (csalánkiütés),
- inszakkadás,
- a vérzsírok szintjének emelkedése (koleszterin, trigliceridek),
- a vér foszfátszintjének csökkenése.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- eozinofil sejtek nevezett vérszámának növekedése (eozinofília); mérsékelt fehérvérsejtszám csökkenés (leukopénia) és az összes vérszám együttes csökkenése (pancitopénia),
- jelentős vérnyomás-emelkedés,
- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség),
- egyes májenzimértékek emelkedése, amely olyan súlyos állapotokhoz vezethet, mint a májgyulladás vagy a sárgaság,
- vérmérgezésnek (szepszis) nevezett súlyos fertőzések, amelyek akár halálosak is lehetnek,
- egyes enzimek szintjének emelkedése a vérben (laktát-dehidrogenáz).

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- néhány fehérvérsejt-típus jelentős csökkenése (agranulocitózis),
- súlyos és potenciálisan veszélyes allergiás állapot,
- az erek gyulladása (vaszkulitisz, beleértve a bőr ereinek, bőrelhalást okozó gyulladását),
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreáritisz),
- súlyos májkárosodás, mint például májelégtelenség vagy májelhalás (nekrozis), mely halálos is lehet,
- súlyos, néha életveszélyes, hólyagképződéssel járó bőr- és nyálkahártya reakciók (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis, eritéma multiforme).

Más mellékhatások, például veseelégtelenség, vére húgysavszintjének csökkenése, pulmonális hipertenzió, férfi terméketlenség (mely visszafordítható a kezelés leállításával), bőrfarkas (fénynek kitett bőrterületen jelentkező kiütés/vörösség jellemzi), pikkelysömör (újonnan jelentkező vagy súlyosbodó), DRESS-szindróma, és bőrfekélyek (kerek, nyílt sebek a bőrön, amelyeknél láthatóvá válnak a bőr mélyebb rétegei) ismeretlen gyakorisággal szintén elfordulhatnak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Arava-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert.

A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Buboréksomagolás: Az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tartály: A tartályt szorosan zárva kell tartani.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Arava?

- A készítmény hatóanyaga a leflunomid. Filmtablettaként 10 mg leflunomidot tartalmaz.

- Egyéb összetevők: kukoricakeményítő, povidon (E1201), kroszpovidon (E1202), vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát (E470b) és laktóz-monohidrát a tabletta magban, valamint talkum (E553b), hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171) és makrogol 8000 a filmbevonatban.

Milyen az Arava külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Arava 10 mg filmtabletta fehér, vagy csaknem fehér színű és kerek. Az egyik oldalán ZBN véset található.

A tablettákat buborékcsomagolásba vagy tartályba csomagolják.
30 és 100 db tablettát tartalmazó csomagolás kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszereles kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Arava 20 mg filmtabletta leflunomid

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Arava és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Arava szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Arava-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Arava-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Arava és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Arava a reumaellenes gyógyszerek egy csoportjába tartozik. Hatóanyagként leflunomidot tartalmaz.

Az Arava aktív reumatoid artritiszben és aktív artritisz pszoriatikában szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál.

A reumatoid artritisz tünetei az ízületek gyulladása, duzzanat, nehezített mozgás és fájdalom. További tünetek, amelyek az egész szervezetet érintik, az étvágytalanság, láz, legyengülés és vérszegénység (a vörösvértestek csökkent száma).

Az aktív artritisz pszoriatika tünetei lehetnek ízületek gyulladása, duzzanat, nehezített mozgás, fájdalom és vörös, hámló foltok a bőrön (bőrelváltozások).

2. Tudnivalók az Arava szedése előtt

Ne szedje az Arava-t

- ha bármikor **allergiás** reakciója (különösen, ha súlyos, gyakran lázzal ízületi fájdalommal, vörös foltokkal vagy hólyagosodással járó bőrreakciója, pl. Stevens–Johnson-szindróma) volt a leflunomidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére, vagy ha allergiás a teriflunomidra (a szklerózis multiplex kezelésére alkalmazzák).
- ha bármilyen **májbetegsége** van
- ha közepesen súlyos vagy súlyos **vesebetegsége** van
- ha Önénél nagymértékben csökkent a **fehérjék szintje a vérben** (hipoproteinémia)
- ha Önnek, bármely a szervezet **ellenálló-képességét** csökkentő betegsége van (pl. AIDS)
- ha Önnek a **csontvelőt** érintő betegsége van, ill. a vörösvértestek, fehérvérsejtek vagy a vérlemezkék számának jelentős csökkenése esetén,
- ha Ön **súlyos fertőzésben** szenved,

- ha Ön **terhes**, úgy gondolja, hogy terhes, vagy szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Arava szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- ha bármikor **tüdőgyulladásban** (intersticiális tüdőbetegségben) szenvedett;
- ha bármikor **tüdőgümőkórban** (tuberkulózis) szenvedett, vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. Kezelőorvosa vizsgálatokat kérhet az esetlegesen fennálló tuberkulózis megállapítására.
ha Ön **férfi** és gyermeknemzést tervez. Mivel nem zárható ki, hogy az Arava átjut az ondóba, megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazni az Arava-kezelés alatt. Férfiak, akik gyermeknemzést terveznek, keressék fel kezelőorvosukat, akik azt tanácsolhatják nekik, hogy hagyják abba az Arava szedését és szedjenek bizonyos gyógyszereket az Arava szervezetükből történő gyors és megfelelő eltávolítása érdekében. Az Arava teljes kiürülését a szervezetből laborvizsgálatokkal kell igazolni, majd ezt követően legalább 3 hónapot kell várni mielőtt megkísérel gyermeket nemzeni.
- ha egy specifikus vérvizsgálatra (kalciumszint-meghatározás) vár. Előfordulhat a kalciumszint tévesen alacsony értéke.
- ha a közeljövőben nagy műtétje lesz vagy nemrégiben ilyet végeztek Önnél, vagy ha műtétet követően még mindig be nem gyógyult sebe van. Az ARAVA ronthatja a sebgyógyulást.

Mozgásszervi rendellenességek

Gyulladásos izombetegség (miozitisz) és izomszövet-szétesés (rhabdomyolízis) eseteiről számoltak be Arava-t szedő betegeknél.

- Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja az Arava szedése közben: megmagyarázhatatlan izomfájdalom, izomérzékenység (az izmot érő nyomás hatására jelentkező fájdalom) vagy izomgyengeség.

Az Arava esetenként rendellenességeket okozhat a vérben, májban, tüdőben és a karok és lábak idegeiben. Súlyos allergiás reakciókat (beleértve az eozinofíliával és általános tünetekkel járó gyógyszerreakciót [DRESS-szindróma]) is kiválthat vagy fokozhatja súlyos fertőzések lehetőségét. További információért olvassa el a 4. pontot (Lehetséges mellékhatások)

A DRESS-szindróma influenzaszerű tünetekkel és az arcon lévő kiütésekkel kezdődik, azután magas láz mellett kiterjedt bőrkiütések, a vérvizsgálatok során kimutatható emelkedett májenzimértékek és az egyik fehérvérsejt-típus számának emelkedése (eozinofília), valamint megnagyobbodott nyirokcsomók jelennek meg.

Hemofagocitózis limfocitózis (HLH)

Ritka, de súlyos immunrendszeri reakciókról számoltak be Arava-t szedő betegeknél.

- **Azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével**, ha az ARAVA szedése alatt a következő tünetek bármelyikét tapasztalja: láz, bőrkiütés, idegrendszeri tünetek (pl. remegés vagy akaratlan izommozgások, zavartság, agyműködési zavarok).

Kezelőorvosa az Arava-kezelés megkezdése előtt, majd annak során a vérsejtek és a májfunkció ellenőrzése céljából rendszeres időközönként **vérvizsgálatot** fog végezni. Mivel az Arava emelheti a vérnyomást, orvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérnyomását is.

Mondja el kezelőorvosának, ha tisztázatlan eredetű, krónikus hasmenése van. Kezelőorvosa a diagnózis felállításához további vizsgálatokat végezhet el.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az Arava-kezelés alatt bőrfekély jelentkezik Önnél (lásd 4. pont).

Gyermekek és serdülők

Az Arava nem javasolt 18 év alatti gyermekek és serdülők számára.

Egyéb gyógyszerek és az Arava

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a recept nélkül kapható készítményekre is vonatkozik.

Ez különösen fontos, ha Ön az alábbi hatóanyagok valamelyikét szedi

- reumatoid arthritisze miatt más gyógyszerek, úgymint maláriaellenes szerek (pl. klorokvin és hidroxiklorokvin), izomba- vagy szájon át adott aranyvegyület, D-penicillinamin, azatioprin és más, a szervezet védekezőképességét csökkentő gyógyszerek (pl. metotrexát), mivel ezek együttdadása nem javasolt.
- warfarin vagy egyéb, szájon át szedett véralvadásgátlók (vérhígító), mivel a gyógyszer mellékhatásai kockázatának csökkentése miatt ellenőrzés szükséges
- teriflunomid - szklerózis multiplex kezelésére
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid vagy roziglitazon - cukorbetegség kezelésére
- daunorubicin, doxorubicin, paklitaxel vagy topotekán – rákbetegség kezelésére
- duloxetin – depresszió kezelésére, húgyúti inkontinencia vagy cukorbeteg vesebetegségének kezelésére
- aloszetron – súlyos hasmenés kezelésére
- teofillin – asztma kezelésére
- tizanidin – izomlazító
- szájon át szedett fogamzásgátlók (etinilösztadiol, levonorgesztrel)
- cefaklor, benzilpenicillin (penicillin G), ciprofloxacin – fertőzések kezelésére
- indometacin, ketoprofén – fájdalomcsillapításra és gyulladáscsökkentésre
- furoszemid – szívbetegség kezelésére (diuretikum, vízhajtó)
- zidovudin – HIV-fertőzés kezelésére
- rozuvasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin – magas koleszterinszint csökkentésére
- szulfaszalazin – gyulladásos bélbetegség vagy reumás ízületi gyulladás kezelésére
- kolesztiramin nevű gyógyszer (a magas koleszterinszint csökkentésére használatos) vagy aktív szén, mivel ezek a szerek csökkenthetik a szervezetbe felszívódó Arava mennyiségét.

Ha Ön már szed **nem-szteroid gyulladásgátlót** (NSAID) és/vagy **kortikoszteroidot**, folytathatja azok szedését az Arava-kezelés megkezdése után is.

Oltások

Ha Önnek védőoltást kell kapnia, kérje ki kezelőorvosa tanácsát. Egyes védőoltásokat nem szabad beadni Arava-kezelés alatt, illetve a gyógyszerszedés leállítását követően egy bizonyos ideig.

Az Arava egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

Az Arava étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

A kezelés során alkohol fogyasztása nem ajánlott. Az Arava-kezelés alatt történő alkoholfogyasztás fokozhatja a májkárosodás lehetőségét.

Terhesség és szoptatás

Ne szedjen Arava-t, ha Ön **terhes**, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet. Ha Ön az Arava-kezelés alatt terhes vagy teherbe esett, fokozott annak veszélye, hogy gyermeke súlyos fejlődési rendellenességgel jön a világra. Fogamzóképes korban lévő nők megbízható fogamzásgátló módszer alkalmazása nélkül nem szedhetik az Arava-t.

Értesítse kezelőorvosát az Arava szedését követően tervezett terhességről; mivel biztosnak kell lennie abban, hogy az Arava valamennyi maradványa távozott a szervezetből, mielőtt teherbeeséssel próbálkozik. Ez 2 évig is eltarthat. Ez az időtartam azonban néhány hétre csökkenthető a gyógyszer szervezetből történő gyors és megfelelő kiürülését biztosító gyógyszerek alkalmazásával. Mindkét esetben vérvizsgálattal kell igazolni az Arava teljes kiürülését a szervezetből, majd ezt követően legalább 1 hónapot kell várni a teherbeeséssel.

A laborvizsgálattal kapcsolatos bővebb információért a kezelőorvosával kell felvenni a kapcsolatot.

Ha az Arava alkalmazása során vagy a kezelés megszakítását követő 2 éven belül terhesség gyanúja merül fel, a terhességi vizsgálatok elvégzése céljából a kezelőorvosát **haladéktalanul** értesítenie kell. Amennyiben a vizsgálatok megerősítik a terhesség fennállását, kezelőorvosa, a magzati károsodás kockázatának csökkentése érdekében, az Arava szervezetből történő kiürülését meggyorsító gyógyszeres kezelést javasolhat.

Szoptatás alatt az Arava **nem alkalmazható**, mivel a leflunomid átjut az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Arava-tól szédülhet, ez ronthatja a koncentrációképességét és a reakciókészségét. A koncentrációképesség és a reakciókészség csökkenése esetén a járművezetés és veszélyes üzemű gépek kezelése tilos.

Az Arava laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az Arava-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az Arava kezdő adagja általában 100 mg leflunomid naponta egyszer az első 3 napon. Ezt követően, a betegek többsége számára az alábbi adagok szükségesek:

- reumatoid arthritisz kezelésére naponta egyszer 10 mg vagy 20 mg a betegség súlyosságától függően.
- arthritisz pszoriatika kezelésére naponta egyszer 20 mg

A tablettát **egészben**, nagymennyiségű folyadékkal kell **lenyelni**.

Az állapot érezhető javulásáig 4 vagy több hét is eltelhet. Néhány beteg 4-6 hónap eltelte után további javulásról számol be.

Az Arava-t általában hosszú ideig kell szedni.

Ha az előírtnál több Arava-t vett be

Ha a kellenél több Arava-t vett be, keresse fel kezelőorvosát vagy kérjen orvosi segítséget. Ilyenkor lehetőség szerint mutassa be az orvosnak a megmaradt tablettákat vagy a gyógyszerdobozt.

Ha elfelejtette bevenni az Arava-t

Ha elfelejtette bevenni az adagját, vegye be amint eszébe jutott, ha ez az időpont nem esik túl közel az amúgy is esedékes következő adaghoz. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Haladéktalanul értesítse kezelőorvosát és szakítsa meg az Arava szedését:

- ha **gyengének** érzi magát, "kóvályog", szédül, vagy **nehezen veszi a levegőt**, mivel ezek súlyos allergiás reakció jelei lehetnek

- ha **bőrkiütés** vagy **szájüregi fekélyek** jelentkeznek, mert ezek a reakciók nagyon ritkán súlyos, életveszélyes bőrelváltozások előjelei lehetnek (pl. Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis, eritéma multiforme, eozinofiliával és általános tünetekkel járó gyógyszerreakció [DRESS-szindróma]), lásd 2. pont.

Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, ha olyan tüneteket észlel, mint:

- **sápadtság, fáradtság** vagy **véraláfutások**, mivel ezek a tünetek, a vért alkotó különböző típusú vörsejtek egyensúlyának zavara okozta vérképzőszervi betegségekre utalhatnak.
- **fáradtság, hasi fájdalom** vagy **sárgaság** (a szemfehérje vagy a bőr sárgás elszíneződése), mert ezek a tünetek súlyos állapotokra pl. a májműködés zavarára utalhatnak, amelyek halálosak is lehetnek.
- bármely, **fertőzésre** utaló tünet jelentkezésekor pl. **láz, torokfájás, köhögés**, mivel ez a gyógyszer fokozhatja a súlyos, életet veszélyeztető fertőzések kialakulásának lehetőségét
- **köhögés** vagy **légzési problémák**, mivel ezek a tüdő betegségeit (intersticiális tüdőbetegség vagy pulmonális hipertenzió vagy pulmonális nodulus) jelezhetik;
- karok és lábak szokatlan zsibbadása, gyengesége vagy fájdalma, mivel ezek a tünetek idegekkel kapcsolatos problémákat jelezhetnek (perifériás neuropátia)

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a fehérvérsejtszám csekély csökkenése (leukopénia),
- enyhe allergiás reakciók,
- étvágytalanság, fogyás (általában jelentéktelen),
- fáradtság (aszténia),
- fejfájás, szédülés,
- bizsergéshez hasonló rendellenes bőrérzékelés (paresztézia),
- enyhe vérnyomás-emelkedés,
- vastagbélgyulladás
- hasmenés,
- hányinger, hányás,
- szájnyálkahártya gyulladás, szájnyálkahártya fekély,
- hasi fájdalom,
- néhány májenzimérték a vérvizsgálat során megemelkedik,
- fokozott hajhullás,
- ekcéma, bőrszárazság, bőrkiütés, viszketés,
- ínhüvelygyulladás (az inakat körülvevő hártyák gyulladása okozta fájdalom, általában a kézen és a lábon),
- a vér egyes enzimértékeinek emelkedése (kreatinin-foszfokináz)
- a karok és a lábak idegeinek megbetegedése (perifériás neuropátia)

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a vörösvértestszám csökkenése (anémia) és a vérlemezkék számának csökkenése (trombocitopénia),
- a vér káliumszintjének csökkenése,
- szorongás,
- ízlelési zavarok,
- urtikária (csalánkiütés),
- inszakkadás,
- a vérzsírok szintjének emelkedése (koleszterin, trigliceridek),
- a vér foszfátszintjének csökkenése.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- eozinofil sejtek nevezett vérszámának növekedése (eozinofília); mérsékelt fehérvérsejtszám csökkenés (leukopénia) és az összes vérszám együttes csökkenése (pancitopénia),
- jelentős vérnyomás-emelkedés,
- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség),
- egyes májenzimértékek emelkedése, amely olyan súlyos állapotokhoz vezethet, mint a májgyulladás vagy a sárgaság,
- vérmérgezésnek (szepszis) nevezett súlyos fertőzések, amelyek akár halálosak is lehetnek,
- egyes enzimek szintjének emelkedése a vérben (laktát-dehidrogenáz).

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- néhány fehérvérsejt típus jelentős csökkenése (agranulocitózis),
- súlyos és potenciálisan veszélyes allergiás állapot,
- az erek gyulladása (vaszkulitisz, beleértve a bőr ereinek, bőrelhalást okozó gyulladását),
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreáritisz),
- súlyos májkárosodás, mint például májelégtelenség vagy májelhalás (nekrózis), mely halálos is lehet,
- súlyos, néha életveszélyes, hólyagképződéssel járó bőr és nyálkahártya reakciók (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis, eritéma multiforme).

Más mellékhatások, például veseelégtelenség, vére húgysavszintjének csökkenése, pulmonális hipertenzió, férfi terméketlenség (mely visszafordítható a kezelés leállításával), bőrfarkas (fénynak kitett bőrterületen jelentkező kiütés/vörösség jellemzi), pikkelysömör (újonnan jelentkező vagy súlyosbodó), DRESS-szindróma, és bőrfekélyek (kerek, nyílt sebek a bőrön, amelyeknél láthatóvá válnak a bőr mélyebb rétegei) ismeretlen gyakorisággal szintén elfordulhatnak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Arava-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert.
A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Buboréksomagolás: Az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tartály: A tartályt szorosan zárva kell tartani.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Arava?

- A készítmény hatóanyaga a leflunomid. Filmtablettaként 20 mg leflunomidot tartalmaz.

- Egyéb összetevők: Kukoricakeményítő, povidon (E1201), kroszpovidon (E1202), vízmentes koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát (E470b), laktóz-monohidrát a tabletta magban, valamint talkum (E553b), hipromellóz (E 464), titán-dioxid (E171), makrogol 8000 és sárga vas-oxid (E172) a filmbevonatban.

Milyen az Arava külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Arava 20 mg filmtabletta sárgás, vagy okker színű, háromszögletű. Az egyik oldalán ZBO véset található.

A tablettákat buborékcsomagolásba vagy tartályba csomagolják.

30, 50 és 100 db tablettát tartalmazó csomagolás kapható.

Nem feltétlenül minden kiszereles kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Németország

Gyártó:

Opella Healthcare International SAS

56, Route de Choisy

60200 Compiègne

Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

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

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Arava 100 mg filmtabletta leflunomid

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Arava és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Arava szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Arava-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Arava-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információ

1. Milyen típusú gyógyszer az Arava és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Arava a reumaellenes gyógyszerek egy csoportjába tartozik. Hatóanyagként leflunomidot tartalmaz.

Az Arava aktív reumatoid artritiszben és aktív artritisz pszoriatikában szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál.

A reumatoid artritisz tünetei az ízületek gyulladása, duzzanat, nehezített mozgás és fájdalom. További tünetek, amelyek az egész szervezetet érintik, az étvágytalanság, láz, legyengülés és vérszegénység (a vörösvértestek csökkent száma).

Az aktív artritisz pszoriatika tünetei lehetnek ízületek gyulladása, duzzanat, nehezített mozgás, fájdalom és vörös, hámló foltok a bőrön (bőrelváltozások).

2. Tudnivalók az Arava szedése előtt

Ne szedje az Arava-t

- ha bármikor **allergiás** reakciója (különösen, ha súlyos, gyakran lázzal ízületi fájdalommal, vörös foltokkal vagy hólyagosodással járó bőrreakciója, pl. Stevens–Johnson-szindróma) volt a leflunomidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére, vagy ha allergiás a teriflunomidra (a szklerózis multiplex kezelésére alkalmazzák).
- ha bármilyen **májbetegsége** van,
- ha közepesen súlyos vagy súlyos **vesebetegsége** van,
- ha Önél nagymértékben csökkent a **fehérjék szintje a vérben** (hipoproteinémia),
- ha Önnek, bármely, a **szervezet ellenálló-képességét** csökkentő betegsége van (pl. AIDS),

- ha Önnek a **csontvelőt** érintő betegsége van, ill. a vörösvértestek, fehérvérsejtek vagy a vérlemezkék számának jelentős csökkenése esetén,
- ha Ön **súlyos fertőzésben** szenved,
- ha Ön **terhes**, úgy gondolja, hogy terhes, vagy **szoftat**.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Arava szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- ha bármikor **tüdőgyulladásban** (intersticiális tüdőbetegségben) szenvedett,
- ha bármikor **tüdőgümőkórban** (tuberkulózis) szenvedett, vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. Kezelőorvosa vizsgálatokat kérhet az esetlegesen fennálló tuberkulózis megállapítására.
- ha Ön **férfi** és gyermeknemzést tervez. Mivel nem zárható ki, hogy az Arava átjut az ondóba, megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazni az Arava-kezelés alatt. Férfiak, akik gyermeknemzést terveznek, keressék fel kezelőorvosukat, akik azt tanácsolhatják nekik, hogy hagyják abba az Arava szedését és szedjenek bizonyos gyógyszereket az Arava szervezetükből történő gyors és megfelelő eltávolítása érdekében. Az Arava teljes kiürülését a szervezetből laborvizsgálatokkal kell igazolni, majd ezt követően legalább 3 hónapot kell várni mielőtt megkísérel gyermeket nemzeni.
- ha egy specifikus vérvizsgálatra (kalciumszint-meghatározás) vár. Előfordulhat a kalciumszint tévesen alacsony értéke.
- ha a közeljövőben nagy műtétje lesz vagy nemrégiben ilyet végeztek Önnél, vagy ha műtétet követően még mindig be nem gyógyult sebe van. Az ARAVA ronthatja a sebgyógyulást.

Mozgásszervi rendellenességek

Gyulladásos izombetegség (miozitisz) és izomszövet-szétesés (rabdomiolízis) eseteiről számoltak be Arava-t szedő betegeknél.

- Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja az Arava szedése közben: megmagyarázhatatlan izomfájdalom, izomérzékenység (az izmot érő nyomás hatására jelentkező fájdalom) vagy izomgyengeség.

Az Arava esetenként rendellenességeket okozhat a vérben, májban, tüdőben és a karok és lábak idegeiben. Súlyos allergiás reakciókat (beleértve az eozinofiliával és általános tünetekkel járó gyógyszerreakciót [DRESS-szindróma]) is kiválthat vagy fokozhatja súlyos fertőzések lehetőségét. További információkért olvassa el a 4. pontot (Lehetséges mellékhatások)

A DRESS-szindróma influenzaszerű tünetekkel és az arcon lévő kiütésekkel kezdődik, azután magas láz mellett kiterjedt bőrkkiütések, a vérvizsgálatok során kimutatható emelkedett májenzimértékek és az egyik fehérvérsejt-típus számának emelkedése (eozinofília), valamint megnagyobbodott nyirokcsomók jelennek meg.

Hemofagocitás limfocitózis (HLH)

Ritka, de súlyos immunrendszeri reakciókról számoltak be Arava-t szedő betegeknél.

- **Azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével**, ha az ARAVA szedése alatt a következő tünetek bármelyikét tapasztalja: láz, bőrkkiütés, idegrendszeri tünetek (pl. remegés vagy akaratlan izommozgások, zavartság, agyműködési zavarok).

Kezelőorvosa az Arava kezelés megkezdése előtt, majd annak során a vérsejtek és a májfunkció ellenőrzése céljából rendszeres időközönként **vérvizsgálatot** fog végezni. Mivel az Arava emelheti a vérnyomást, orvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérnyomását is.

Mondja el kezelőorvosának, ha tisztázatlan eredetű, krónikus hasmenése van. Kezelőorvosa a diagnózis felállításához további vizsgálatokat végezhet el.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az Arava-kezelés alatt bőrfekély jelentkezik Önnél (lásd 4. pont).

Gyermekek és serdülők

Az Arava nem javasolt 18 év alatti gyermekek és serdülők számára.

Egyéb gyógyszerek és az Arava

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a recept nélkül kapható készítményekre is vonatkozik.

Ez különösen fontos, ha Ön az alábbi hatóanyagok valamelyikét szedi

- reumatoid arthritis miatt más gyógyszerek, úgymint maláriaellenes szerek (pl. klorokvin és hidroxiklorokvin), izomba- vagy szájon át adott aranyvegyület, D-penicillinamin, azatioprin és más, a szervezet védekezőképességét csökkentő gyógyszerek (pl. metotrexát), mivel ezek együttadása nem javasolt.
- warfarin vagy egyéb, szájon át szedett véralvadásgátlók (vérhígítók), mivel a gyógyszer mellékhatásai kockázatának csökkentése miatt ellenőrzés szükséges
- teriflunomid - szklerózis multiplex kezelésére
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid vagy roziglitazon - cukorbetegség kezelésére
- daunorubicin, doxorubicin, paklitaxel vagy topotekán – rákbetegség kezelésére
- duloxetin – depresszió kezelésére, húgyúti inkontinencia vagy cukorbeteg vesebetegségének kezelésére
- aloszetron – súlyos hasmenés kezelésére
- teofillin – asztma kezelésére
- tizanidin – izomlazító
- szájon át szedett fogamzásgátlók (etinilösztadiol, levonorgesztrel)
- cefaklor, benzilpenicillin (penicillin G), ciprofloxacin – fertőzések kezelésére
- indometacin, ketoprofén – fájdalomcsillapításra és gyulladáscsökkentésre
- furoszemid – szívbetegség kezelésére (diuretikum, vízhajtó)
- zidovudin – HIV-fertőzés kezelésére
- rozuvasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin – magas koleszterinszint csökkentésére
- szulfaszalazin – gyulladásos bélbetegség vagy reumás ízületi gyulladás kezelésére
- kolesztiramin nevű gyógyszer (a magas koleszterinszint csökkentésére használatos) vagy aktív szén, mivel ezek a szerek csökkenthetik a szervezetbe felszívódó Arava mennyiségét.

Ha Ön már szed **nem-szteroid gyulladásgátlót** (NSAID) és/vagy **kortikoszteroidot**, folytathatja azok szedését az Arava-kezelés megkezdése után is.

Oltások

Ha Önnek védőoltást kell kapnia, kérje ki kezelőorvosa tanácsát. Egyes védőoltásokat nem szabad beadni Arava-kezelés alatt, illetve a gyógyszeresedés leállítását követően egy bizonyos ideig.

Az Arava egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

Az Arava étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

A kezelés során alkohol fogyasztása nem ajánlott. Az Arava-kezelés alatt történő alkoholfogyasztás fokozhatja a májkárosodás lehetőségét.

Terhesség és szoptatás

Ne szedjen Arava-t, ha Ön **terhes**, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet. Ha Ön az Arava-kezelés alatt terhes vagy teherbe esett, fokozott annak veszélye, hogy gyermeke súlyos fejlődési rendellenességgel jön a világra. Fogamzóképes korban lévő nők megbízható fogamzásgátló módszer alkalmazása nélkül nem szedhetik az Arava-t.

Értesítse kezelőorvosát az Arava szedését követően tervezett terhességről, mivel biztosnak kell lennie abban, hogy az Arava valamennyi maradványa távozott a szervezetből, mielőtt teherbeeséssel próbálkozik. Ez 2 évig is eltarthat. Ez az időtartam azonban néhány hétre csökkenthető a gyógyszer szervezetből történő gyors és megfelelő kiürülését biztosító gyógyszerek alkalmazásával. Mindkét esetben vérvizsgálattal kell igazolni az Arava teljes kiürülését a szervezetből, majd ezt követően legalább 1 hónapot kell várni a teherbeeséssel.

A laborvizsgálattal kapcsolatos bővebb információért a kezelőorvosával kell felvenni a kapcsolatot.

Ha az Arava alkalmazása során vagy a kezelés megszakítását követő 2 éven belül terhesség gyanúja merül fel, a terhességi vizsgálatok elvégzése céljából a kezelőorvosát **haladéktalanul** értesítenie kell. Amennyiben a vizsgálatok megerősítik a terhesség fennállását, kezelőorvosa a magzati károsodás kockázatának csökkentése érdekében, az Arava szervezetből történő kiürülését meggyorsító gyógyszeres kezelést javasolhat.

Szoptatás alatt az Arava **nem alkalmazható**, mivel a leflunomid átjut az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Arava-tól szédülhet, ez ronthatja a koncentrálókéességét és a reakciókészségét. A koncentrálókéesség és a reakciókészség csökkenése esetén a járművezetés és veszélyes üzemű gépek kezelése tilos.

Az Arava laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az Arava-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az Arava kezdő adagja általában 100 mg leflunomid naponta egyszer az első 3 napon. A betegek többsége számára az alábbi adagok szükségesek:

- reumatoid artritisz kezelésére naponta egyszer 10 mg vagy 20 mg, a betegség súlyosságától függően.
- artritisz pszoriatika kezelésére naponta egyszer 20 mg.

A tablettát **egészben**, nagymennyiségű folyadékkal kell **lenyelni**.

Az állapot érezhető javulásáig 4 vagy több hét is eltelhet. Néhány beteg 4-6 hónap eltelte után további javulásról számol be.

Az Arava-t általában hosszú ideig kell szedni.

Ha az előírtnál több Arava-t vett be

Ha a kelleténél több Arava-t vett be, keresse fel kezelőorvosát vagy kérjen orvosi segítséget. Ilyenkor lehetőség szerint mutassa be az orvosnak a megmaradt tablettákat vagy a gyógyszerdobozt.

Ha elfelejtette bevenni az Arava-t

Ha elfelejtette bevenni az adagját, vegye be amint eszébe jutott, ha ez az időpont nem esik túl közel az amúgy is esedékes következő adaghoz. Ne vegyen be kétszeres adagot, a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Haladéktalanul értesítse kezelőorvosát és szakítsa meg az Arava szedését:

- ha **gyengének** érzi magát, "kóvályog", szédül, vagy **nehezen veszi a levegőt**, mivel ezek súlyos allergiás reakció jelei lehetnek
- ha **bőrkiütés** vagy **szájüregi fekélyek** jelentkeznek, mert ezek a reakciók nagyon ritkán súlyos, életveszélyes bőrelváltozások előjelei lehetnek (pl. Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis, eritéma multiforme, eozinofiliával és általános tünetekkel járó gyógyszerreakció [DRESS-szindróma], lásd 2. pont).

Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, ha olyan tüneteket észlel, mint:

- **sápadtság, fáradtság** vagy **véraláfutások**, mivel ezek a tünetek, a vért alkotó különböző típusú vörsejtek egyensúlyának zavara okozta vérképzőszervi betegségekre utalhatnak.
- **fáradtság, hasi fájdalom** vagy **sárgaság** (a szemfehérje vagy a bőr sárgás elszíneződése), mert ezek a tünetek súlyos állapotokra pl. a májműködés zavarára utalhatnak, amelyek halálosak is lehetnek.
- bármely, **fertőzésre** utaló tünet jelentkezésekor pl. **láz, torokfájás, köhögés**, mivel ez a gyógyszer fokozhatja a súlyos, életet veszélyeztető fertőzések kialakulásának lehetőségét
- **köhögés** vagy **légzési problémák**, mivel ezek atüdő betegségeit (intersticiális tüdőbetegség vagy pulmonális hipertenzió vagy pulmonális nodulus) jelezhetik;
- karok és lábak szokatlan zsibbadása, gyengesége vagy fájdalma, mivel ezek a tünetek idegekkel kapcsolatos problémákat jelezhetnek (perifériás neuropátia)

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a fehérvérsejtszám csekély csökkenése (leukopénia),
- enyhe allergiás reakciók,
- étvágytalanság, fogyás (általában jelentéktelen),
- fáradtság (aszzténia),
- fejfájás, szédülés,
- bizsergéshez hasonló rendellenes bőrérzékelés (paresztézia),
- enyhe vérnyomás-emelkedés,
- vastagbélgyulladás,
- hasmenés,
- hányinger, hányás,
- szájnyálkahártya gyulladás, szájnyálkahártya fekély,
- hasi fájdalom,
- néhány májenzimérték a vérvizsgálat során megemelkedik,
- fokozott hajhullás,
- ekcéma, bőrszárazság, bőrkiütés, viszketés,
- ínhüvelygyulladás (az inakat körülvevő hártyák gyulladása okozta fájdalom, általában a kézen és a lábon),
- a vér egyes enzimértékeinek emelkedése (kreatinin-foszfokináz)
- a karok és a lábak idegeinek megbetegedése (perifériás neuropátia)

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a vörösvértestszám csökkenése (anémia) és a vérlemezkék számának csökkenése (trombocitopénia),
- a vér káliumszintjének csökkenése,
- szorongás,
- ízlelési zavarok,
- urtikária (csalánkiütés),
- inszakkadás,
- a vérzsírok szintjének emelkedése (koleszterin, trigliceridek),
- a vér foszfátszintjének csökkenése.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- eozinofil sejtek nevezett vérszámának növekedése (eozinofília); mérsékelt fehérvérsejtszám csökkenés (leukopénia) és az összes vérszám együttes csökkenése (pancitopénia),
- jelentős vérnyomás-emelkedés,
- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség), egyes májenzimértékek emelkedése, amely olyan súlyos állapotokhoz vezethet, mint a májgyulladás vagy a sárgaság,
- vérmérgezésnek nevezett súlyos fertőzések, amelyek akár halálosak is lehetnek,
- egyes enzimek szintjének emelkedése a vérben (laktát-dehidrogenáz).

Nagyon ritkán előforduló mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- néhány fehérvérsejt típus jelentős csökkenése (agranulocitózis),
- súlyos és potenciálisan veszélyes allergiás állapot,
- az erek gyulladása (vaszkulitisz, beleértve a bőr ereinek, bőrelhalást okozó gyulladást),
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreátitisz),
- súlyos májkárosodás, mint például májelégtelenség vagy májelhalás (nekrozis), mely halálos is lehet,
- súlyos, néha életveszélyes, hólyagképződéssel járó bőr- és nyálkahártya reakciók (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis, eritéma multiforme).

Más mellékhatások, például veseelégtelenség, vére húgysavszintjének csökkenése, pulmonális hipertenzió, férfi terméketlenség (mely visszafordítható az Arava-kezelés leállításával), bőrfarkas (fénynek kitett bőrterületen jelentkező kiütés/vörösség jellemzi), pikkelysömör (újonnan jelentkező vagy súlyosbodó), DRESS-szindróma, és bőrfekélyek (kerek, nyílt sebek a bőrön, amelyeknél láthatóvá válnak a bőr mélyebb rétegei) ismeretlen gyakorisággal szintén előfordulhatnak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Arava-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert.
A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6 A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Arava?

- A készítmény hatóanyaga a leflunomid. Filmtablettaként 100 mg leflunomidot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: kukoricakeményítő, povidon (E1201), kroszpovidon (E1202), talkum (E553b), vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát (E470b) és laktóz-monohidrát

a tabletta magban, valamint talkum (E553b), hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171) és makrogol 8000 a filmbevonatban.

Milyen az Arava külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Arava 100 mg filmtabletta fehér, vagy csaknem fehér színű és kerek. Az egyik oldalán ZBP véset található.

A tablettákat buboréksomagolásba csomagolják.
3 db tablettát tartalmazó csomagolás kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.