I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arava 10 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg leflunomido *(leflunomidum)*.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
Kiekvienoje tabletėje yra 78 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Plėvele dengta tabletė yra balta arba balkšva, apvali Vienoje jos pusėje įspaustos raidės “ZBN”.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Leflunomido skiriama suaugusiems pacientams, sergantiems:
- aktyviu reumatoidiniu artritu (tai ligos eigą modifikuojantis antireumatinis vaistinis preparatas),
- aktyviu psoriaziniu artritu.

Neseniai vartoti arba kartu vartojami hepatotoksiški ar hematotoksiški ligos eigą modifikuojantys antireumatiniai vaistiniai preparatai (pvz., metotreksatas) gali padidinti sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojų, todėl, skiriant leflunomido, reikia atidžiai įvertinti laukiamo gydomojo poveikio ir galimo pavojaus santykį.

Jei leflunomidas, neatlikus šalinimo procedūros (žr. 4.4 skyriuje), keičiamas kitu ligos eigą modifikuojančiu antireumatiniu vaistiniu preparatu, sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojus gali būti padidėjęs ilgai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir po to jį stebėti specialistai, turintys reumatoidinio ir psoriazinio artrito gydymo patirties.

Alanininės aminotransferazės (ALT) (arba serumo gliutamatpiruvattransferazės SGPT) koncentraciją ir visų kraujo kūnelių (įskaitant diferencinį leukocitų ir trombocitų) skaičių kartu ir vienodais intervalais būtina tirti:
- prieš skiriant leflunomido;
- kas 2 savaites pirmuosius 6 gydymo mėnesius;
- kas 8 savaites vėliau (taip pat žr. 4.4 skyriuje).

Dozavimas

- Reumatoidinis artritas. Gydymas leflunomidu paprastai pradedamas įsotinamąja 100 mg doze, vartojama kartą per parą 3 dienas. Jei įsotinamosios dozės nevartojama, gali sumažėti

nepageidaujamų reiškinių rizika (žr. 5.1 skyrių).
Rekomenduojama palaikomoji leflunomido dozė yra nuo 10 mg iki 20 mg 1 kartą per parą, atsižvelgiant į ligos intensyvumą (aktyvumą).

- Psoriazinis artritas. Gydymas leflunomidu pradedamas įsotinamąja 100 mg doze, vartojama kartą per parą 3 dienas.
  Rekomenduojama palaikomoji leflunomido dozė yra 20 mg 1 kartą per parą (žr. 5.1 skyriuje).

Gydomasis poveikis paprastai pasireiškia po 4-6 savaičių ir gali gerėti iki 4-6 mėnesių.

Pacientams, sergantiems lengvu inkstų nepakankamumu, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija
Jaunesniems kaip 18 metų pacientams Arava vartoti nerekomenduojama, kadangi šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas gydant jaunatvinį reumatoidinį artritą (JRA) neįrodytas (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Arava tabletės skirtos vartoti per burną. Tabletes reikia nuryti nepažeistas, užgeriant pakankamu skysčio kiekiu. Maistas neturi įtakos rezorbuojamam leflunomido kiekiui.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas (ypač jei buvo pasireiškęs Stevens-Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė ar daugiaformė eritema) veikliajai medžiagai, pagrindiniam veikliajam metabolitui teriflunomidui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

- Sutrikusi kepenų funkcija.

- Sunkus imunodeficitas, pvz., sergant AIDS.

- Gerokai sutrikusi kaulų čiulpų funkcija, arba jei yra ryški anemija, leukopenija, neutropenija ar trombocitopenija, sukelta ne reumatoidinio ar psoriazinio artrito.

- Sunki infekcija (žr. 4.4 skyriuje).

- Vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų nepakankamumas (šio vaistinio preparato vartojimo tokiems pacientams patirties nepakanka).

- Sunki hipoproteinemija, pvz., sergant nefroziniu sindromu.

- Pacientė yra nėščia ar vaisinga moteris, kuri netaiko patikimos kontracepcijos (pastaroji būtina vartojant leflunomidą ir vėliau, kol aktyvaus metabolito koncentracija plazmoje didesnė kaip 0,02 mg/l (taip pat žr. 4.6 skyriuje). Prieš skiriant moteriai šio vaistinio preparato, reikia įsitikinti, kad ji nenėščia.

- Pacientė yra krūtimi maitinanti moteris (taip pat žr. 4.6 skyriuje).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kartu su Arava nerekomenduojama skirti kitų hepatotoksiškų ar hematotoksiškų ligos eigą modifikuojančių antireumatinių vaistinių preparatų (pvz., metotreksato).
Leflunomido aktyviojo metabolito A771726 pusperiodis yra ilgas (paprastai 1-4 savaitės). Sunkių

nepageidaujamų poveikių (pvz., hepatotoksinis, hematotoksinis, alerginės reakcijos, žr. žemiau) gali pasireikšti net baigus vartoti leflunomidą. Dėl to, jei pasireiškia toks toksinis poveikis arba jei dėl kitokių priežasčių A771726 reikia greitai pašalinti iš organizmo, būtina atlikti šalinimo procedūrą (žr. žemiau). Jei yra klinikinių indikacijų, procedūrą galima kartoti.

Apie šalinimo procedūrą ir kitus rekomenduojamus veiksmus planuoto ar neplanuoto nėštumo atveju žr. 4.6 skyriuje.

Kepenų reakcijos

Vartojant leflunomidą, retai pasireiškė sunkus kepenų pažeidimas, net sukėlęs mirtį. Dauguma tokių atvejų įvyko per pirmuosius 6 gydymo mėnesius. Dažnai leflunomidu buvo gydoma kartu su kitais hepatotoksiškais vaistiniais preparatais. Būtina griežtai vykdyti paciento stebėjimo rekomendacijas.

ALT (SGPT) koncentraciją būtina tirti prieš skiriant leflunomido ir paskui, tais pačiais intervalais kaip visų kraujo ląstelių skaičių (pirmus 6 gydymo mėnesius – kas 2 savaites, vėliau – kas 8 savaites).

Nustačius 2-3 kartus viršijančią viršutinę normos ribą ALT (SGPT) koncentraciją, gali būti tikslinga sumažinti dozę (skirti 10 mg vietoje 20 mg). Be to, kas savaitę būtina kartoti šį tyrimą. Jei ALT (SGPT) koncentracija išlieka daugiau kaip 2 kartus didesnė negu viršutinė normos riba arba ją viršija daugiau kaip 3 kartus, būtina nutraukti leflunomido vartojimą ir pradėti šalinimo procedūrą. Nutraukus leflunomido vartojimą rekomenduojama tirti kepenų fermentų kiekį kol jis sunormalėja.

Leflunomidą vartojamiems pacientams rekomenduojama atsisakyti alkoholinių gėrimų, kadangi alkoholio ir leflunomido hepatotoksinis poveikis gali sumuotis.

Didelė leflunomido aktyviojo metabolito A771726 dalis būna prisijungusi prie plazmos baltymų, šis metabolitas pasišalina metabolizmo kepenyse ir išsiskyrimo su tulžimi būdais, todėl, esant hipoproteinemijai, jo koncentracija turėtų būti didesnė. Esant sunkiai hipoproteinemijai ar sutrikus kepenų funkcijai, Arava vartoti negalima (žr. 4.3 skyriuje).

Hematologinės reakcijos

Prieš skiriant leflunomido, kas 2 savaites pirmus 6 gydymo mėnesius ir kas 8 savaites vėliau būtina tirti ALT koncentraciją bei visų kraujo ląstelių skaičių (įskaitant diferencinį leukocitų skaičių ir trombocitų skaičių).

Jei iki leflunomido vartojimo buvo anemija, leukopenija ir (ar) trombocitopenija, taip pat esant ar gresiant kaulų čiulpų funkcijos sutrikimui, hematologinių sutrikimų pavojus yra didesnis. Jei atsiranda tokių pokyčių, reikia svarstyti šalinimo procedūros A771726 koncentracijai plazmoje sumažinti tikslingumą (žr. žemiau).

Jei pasireiškė sunki hematologinė reakcija, pvz., pancitopenija, būtina nutraukti gydymą Arava ir visais kitais kaulų čiulpus slopinančiais vaistiniais preparatais bei pradėti šalinimo procedūrą.

Derinimas su kitais vaistiniais preparatais

Leflunomido derinimas su reumatinėms ligoms gydyti vartojamais antimaliariniais vaistiniais preparatais (pvz., chlorochinu ar hidroksichlorochinu), aukso preparatais (į raumenis ar geriamaisiais), D-penicilaminu, azatioprinu ir kitais imunosupresantais, įskaitant naviko nekrozės faktoriaus alfa inhibitorius, atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais dar nėra pakankamai ištirtas (išskyrus metotreksatą, žr. 4.5 skyriuje). Su kombinuotu gydymu, ypač ilgalaikiu, susiję pavojai nežinomi. Toks gydymas gali sukelti suminį ar net sinergistinį toksinį poveikį (pvz., hepatotoksinį ar hematotoksinį), todėl leflunomido vartoti kartu su kitais ligos eigą modifikuojančiais antireumatiniais vaistiniais preparatais (pvz., metotreksatu) nepatartina.

Teriflunomido vartoti kartu su leflunomidu nerekomenduojama, kadangi leflunomidas yra pirminė teriflunomido medžiaga.

Keitimas kitu vaistiniu preparatu

Leflunomidas ilgai išlieka organizme, todėl jeigu jis keičiamas kitu ligos eigą modifikuojančiu antireumatiniu vaistiniu preparatu (pvz., metotreksatu) neatlikus šalinimo procedūros (žr. žemiau), gana ilgai vaistinių preparatų keliami pavojai gali sumuotis (farmakokinetinė sąveika, toksinis poveikis organams).

Jei neseniai vartoti hepatotoksiški ar hematotoksiški vaistiniai preparatai (pvz., metotreksatas), nepageidaujamos reakcijos taip pat gali būti sunkesnės, todėl, skiriant leflunomido, reikia atidžiai įvertinti laukiamo gydomojo poveikio ir galimo pavojaus santykį. Pacientą, pradėjusį vartoti kitą vaistinį preparatą, iš pradžių rekomenduojama stebėti atidžiau.

Odos reakcijos

Jei pasireiškia opinis stomatitas, leflunomido vartojimą reikia nutraukti.

Aprašyta labai retų atvejų, kai, vartojant leflunomidą, pasireiškė Stevens-Johnson sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė ir vaistinio preparato sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Pastebėjus odos ir (ar) gleivinės pokyčių, dėl kurių galima įtarti minėtas sunkias reakcijas, būtina nutraukti gydymą Arava ir visais kitais galbūt su jomis susijusiais vaistiniais preparatais bei nedelsiant pradėti šalinimo procedūrą. Tokiais atvejais būtina pašalinti visą A771726 ir negalima pakartotinai skirti leflunomido (žr. 4.3 skyriuje).

Gauta pranešimų apie po leflunomido vartojimo atsiradusią pustulinę psoriazę ir psoriazės pasunkėjimą. Atsižvelgiant į paciento ligą ir anamnezę, galima apsvarstyti gydymo nutraukimo galimybę.

Gydymo leflunomidu metu pacientams gali atsirasti odos opų. Jeigu įtariama, kad atsirado su leflunomido vartojimu susijusi odos opa, arba jeigu odos opos išlieka nepaisant tinkamo gydymo, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti leflunomido vartojimą ir atlikti visiško šalinimo procedūrą. Sprendimas atnaujinti leflunomido vartojimą po buvusių odos opų turi būti pagrįstas klinikiniu sprendimu dėl tinkamo žaizdos gijimo.

Pacientams, gydomiems leflunomidu, gali sutrikti žaizdų gijimas po operacijos. Atsižvelgiant į individualų vertinimą, galima apsvarstyti galimybę sustabdyti gydymą leflunomidu perioperaciniu laikotarpiu ir atlikti toliau aprašytą šalinimo procedūrą. Nutraukus gydymą, sprendimas atnaujinti gydymą leflunomidu turi būti pagrįstas klinikiniu sprendimu dėl tinkamo žaizdos gijimo.

Infekcijos

Yra žinoma, kad vaistiniai preparatai, kurie slopina imuninę sistemą (taip veikia ir leflunomidas), gali padidinti jautrumą infekcijoms (įskaitant oportunistines). Be to, infekcijos gali būti sunkesnės, todėl jas gali tekti skubiai ir intensyviai gydyti. Dėl to infekcijas gali tekti skubiai ir intensyviai gydyti. Jei pasireiškia sunki ir nekontroliuojama infekcija, gali tekti laikinai nutraukti leflunomido vartojimą ir atklikti šalinimo procedūrą (žr. žemiau).

Gauta pranešimų apie retus progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus pacientams, kurie vartojo imunosupresantų, įskaitant leflunomidą.

Prieš pradedant gydymą, remiantis vietinėmis rekomendacijomis, visus pacientus būtina patikrinti, ar jie neserga aktyvia ar neaktyvia (latentine) tuberkulioze. Toks patikrinimas gali apimti medicininės anamnezės peržiūrą, galimų ankstesnių kontaktų su tuberkuliozės mikobakterijomis įvertinimą ir

(arba) tinkamą atrankinį patikrinimą, pvz., plaučių rentgenogramos, tuberkulino mėginio ir (arba) gama interferono išsiskyrimo bandinio atlikimą, atsižvelgiant į tai, kas aktualu. Vaistinio preparato vartoti skiriantis specialistas turi nepamiršti, kad tuberkulino odos mėginys gali būti tariamai neigiamas, ypač jei pacientas sunkiai serga arba jo imuninė sistema yra nuslopinta. Tuberkulioze sirgę pacientai turi būti atidžiai stebimi, kadangi infekcija gali vėl suaktyvėti.

Kvėpavimo takų reakcijos

Leflunomidą vartojantiems pacientams aprašyta intersticinės plaučių ligos atvejų, taip pat reti plautinės hipertenzijos ir plaučių mazgelių atvejai (žr. 4.8 skyriuje). Intersticinės plaučių ligos ir plautinės hipertenzijos rizika gali būti didesnė pacientams, kurie jau yra sirgę intersticine plaučių liga. Intersticinė plaučių liga – tai komplikacija, kuri gali ūmiai prasidėti gydymo metu ir lemti mirtį. Pasireiškus plaučių sutrikimų simptomų (pvz., kosuliui ir dusuliui), gali tekti nutraukti gydymą ir atitinkamai ištirti pacientą.

Periferinė neuropatija

Gauta pranešimų apie periferinės neuropatijos atvejus pacientams, vartojantiems Arava. Didžiajai daliai pacientų būklė pagerėjo po Arava vartojimo nutraukimo. Tačiau buvo plati išeičių įvairovė, pvz., kai kuriems pacientams neuropatija išnyko, o kai kuriems pacientams išliko persistuojantys simptomai. Vyresniems nei 60 metų pacientams, taip pat kartu vartojantiems neurotoksinių vaistinių preparatų bei cukriniu diabetu sergantiems pacientams periferinės neuropatijos pasireiškimo rizika gali būti didesnė. Jei pacientui vartojančiam Arava pasireiškia periferinė neuropatija, reikia apsvarstyti gydymo Arava nutraukimo ir vaistinio preparato šalinimo iš organizmo procedūros būtinumą (žr. 4.4 skyrių).

Kolitas

Leflunomidu gydytiems pacientams nustatyta kolito, įskaitant mikroskopinį kolitą, atvejų. Leflunomidu gydomiems pacientams, kuriuos vargina nepaaiškinamas ilgalaikis viduriavimas, turi būti atliktos atitinkamos diagnostinės procedūros.

Kraujospūdis

Prieš skiriant leflunomido ir periodiškai gydymo metu reikėtų matuoti kraujospūdį.

Rekomendacijos vyrams, nutarusiems tapti tėvais

Vyrai turėtų žinoti apie galimą toksiškumą vaisiui, susijusį su jų vartojamu leflunomidu. Jei leflunomidą vartoja vyras, taip pat būtina patikima kontracepcija.

Specifinių duomenų apie su tėvu susijusį toksinio poveikio vaisiui pavojų nėra. Neatlikta ir tyrimų su gyvūnais šiam specifiniam pavojui įvertinti. Jei vyras nutaria tapti tėvu, tai, norint sumažinti galimą pavojų vaisiui, gali būti tikslinga nutraukti leflunomido vartojimą ir skirti kolestiramino (3 kartus per parą po 8 g, 11 dienų) arba aktyvintosios anglies miltelių (4 kartus per parą po 50 g, 11 dienų).

Baigus šalinimo procedūrą, reikia ištirti A771726 koncentraciją plazmoje. Praėjus dar bent 14 dienų, šis tyrimas kartojamas. Abu kartus nustačius mažesnę kaip 0,02 mg/l A771726 koncentraciją ir palaukus dar bent 3 mėnesius, toksinio poveikio vaisiui pavojus yra labai mažas.

Šalinimo procedūra

Skiriama 3 kartus per parą po 8 g kolestiramino arba 4 kartus per parą po 50 g aktyvintosios anglies miltelių. Visas pasišalinimo laikotarpis paprastai trunka 11 dienų. Jis gali įvairuoti priklausomai nuo klinikinių ir laboratorinių tyrimų rezultatų.

Laktozė

Arava sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – Lapp laktozės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Poveikis nustatant jonizuotą kalcio kiekį
Gydant leflunomidu ir (arba) teriflunomidu (aktyvusis leflunomido metabolitas), priklausomai nuo naudojamo jonizuoto kalcio analizatoriaus (pvz., kraujo dujų analizatorius), matuojant jonizuoto kalcio kiekį gali būti neteisingai rodomos sumažėjusios vertės. Todėl pacientams, gydomiems leflunomidu arba teriflunomidu, nustatytą sumažėjusį jonizuoto kalcio kiekį būtina dar kartą patikrinti. Jei nustatytos vertės kelia abejonių, rekomenduojama ištirti bendrą pagal albuminą koreguotą kalcio koncentraciją serume.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Jeigu leflunomido skiriama kartu su hepatotoksiškais ar hematotoksiškais vaistiniais preparatais ar tuoj po jų, arba jei tokių vaistinių preparatų skiriama baigus vartoti leflunomidą ir nepraėjus pasišalinimo laikotarpiui, nepageidaujamos reakcijos gali būti sunkesnės (taip pat žr. nurodymus dėl derinimo su kitais vaistiniais preparatais 4.4 skyriuje). Atsižvelgiant į tokius duomenis, vieną šių vaistinių preparatų pakeitus kitu, iš pradžių rekomenduojama dažniau tirti kepenų fermentų aktyvumą ir hematologinius parametrus.

Metotreksatas

Nedidelio tyrimo metu 30 pacientų kartu vartojo 10-20 mg leflunomido per parą ir 10-25 mg metotreksato per savaitę. 5 iš jų nustatytas 2-3 kartus padidėjęs kepenų fermentų kiekis, kuris vėliau sunormalėjo (dviems – toliau vartojant abu šiuos vaistinius preparatus, trims – nutraukus leflunomido vartojimą). Dar 5 pacientams kepenų fermentų kiekis padidėjo daugiau kaip 3 kartus. Tačiau vėliau taip pat sunormalėjo (dviems – toliau vartojant abu šiuos vaistinius preparatus, trims – nutraukus leflunomido vartojimą).

Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, farmakokinetinės sąveikos tarp 10-20 mg paros dozėmis vartojamo leflunomido ir 10-25 mg savaitės dozėmis vartojamo metotreksato nenustatyta.

Vakcinacija

Klinikinių duomenų apie leflunomidą vartojančių pacientų vakcinacijos veiksmingumą ir saugumą nėra. Jų nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis. Jei, baigus vartoti Leflunomide Winthrop, numatoma skiepyti gyvąja susilpninta vakcina, reikia atsižvelgti į ilgą leflunomido pusinės eliminacijos laiką.

Varfarinas ir kiti kumarinų grupės antikoaguliantai

Gauta pranešimų apie protrombino laiko pailgėjimo atvejus pacientams, kurie leflunomido vartojo kartu su varfarinu. Klinikinės farmakologijos tyrimo metu nustatyta farmakodinaminė varfarino ir A771726 sąveika (žr. toliau). Dėl šios priežasties, kartu su leflunomidu vartojant varfarino ar kitų kumarino grupės antikoaguliantų, rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (angl. *international normalised ratio*, INR) ir paciento būklę.

NVNU ir (ar) kortikosteroidai

Jei pacientas vartoja nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) ir (ar) kortikosteroidų, tai, pradėjęs gydytis leflunomidu, gali tęsti jų vartojimą.

Kitų vaistinių preparatų poveikis leflunomidui

Kolestiraminas ar aktyvintoji anglis

Pacientams, besigydantiems leflunomidu, nerekomenduojama vartoti kolestiramino ar aktyvintosios anglies miltelių, kadangi šie vaistiniai preparatai greitai ir ryškiai mažina leflunomido aktyviojo metabolito – A771726 – koncentraciją plazmoje (taip pat žr. 5 skyriuje). Manoma, kad šios sąveikos mechanizmas – nutraukta A771726 enterohepatinė recirkuliacija ir (ar) jo dializė virškinimo trakte.

CYP450 inhibitoriai ir induktoriai

In vitro slopinimo tyrimų su žmogaus kepenų mikrosomomis metu gauti duomenys rodo, kad citochromo P450 (CYP) izofermentai 1A2, 2C19 ir 3A4 dalyvauja leflunomido metabolizme. Tiriant leflunomido sąveiką su nespecifiniu silpnu citochromo P450 inhibitoriumi cimetidinu *in vivo*, reikšmingo poveikio A771726 ekspozicijai nenustatyta. Pacientams, vartojantiems nespecifinį citochromo P450 (CYP) induktorių rifampiciną daugkartinėmis dozėmis ir išgėrusiems vieną leflunomido dozę, nustatyta maždaug 40 % didesnė didžiausioji A771726 koncentracija, tačiau plotas po A771726 koncentracijos kreive reikšmingai nepakito. Šios sąveikos mechanizmas neaiškus.

Leflunomido poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Geriamieji kontraceptikai

Tyrimo metu sveikoms savanorėms moterims kartu vartojant leflunomidą ir trifazį geriamąjį kontraceptiką, kurio sudėtyje yra 30 mikrogramų etinilestradiolio, pastarojo kontracepcinis veiksmingumas nesumažėjo, A771726 farmakokinetikos rodikliai įvairavo įprastinėse ribose. Buvo nustatyta farmakokinetinė geriamųjų kontraceptikų ir A771726 sąveika (žr. toliau).

Buvo atlikti toliau nurodyti A771726 (pagrindinio veikliojo leflunomido metabolito) farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos tyrimai. Kadangi panašios vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos, leflunomido vartojant rekomenduojamomis dozėmis, paneigti negalima, pacientus gydant leflunomidu būtina atsižvelgti į toliau pateikiamus tyrimų rezultatus ir rekomendacijas.

Poveikis repaglinidui (CYP2C8 substratui)
Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo padidėjo vidutiniai repaglinido C_{max} ir AUC rodmenys (atitinkamai 1,7 ir 2,4 karto), tai rodo, kad A771726 yra CYP2C8 inhibitorius *in vivo*. Dėl šios priežasties rekomenduojama stebėti pacientus, kurie kartu su leflunomidu vartoja CYP2C8 metabolizuojamų vaistinių preparatų, pvz., repaglinido, paklitakselio, pioglitazono ar roziglitazono, kadangi gali padidėti jų ekspozicija.

Poveikis kofeinui (CYP1A2 substratui)
Vartojant kartotines A771726 dozes, atitinkamai 18 % ir 55 %, sumažėjo vidutiniai kofeino (CYP1A2 substrato) C_{max} ir AUC rodmenys, tai rodo, kad A771726 gali būti silpnas CYP1A2 induktorius *in vivo*. Dėl šios priežasties gydymo leflunomidu metu vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP1A2 (pvz., duloksetino, alosetrono, teofilino ir tizanidino) būtina vartoti atsargiai, kadangi gali sumažėti jų veiksmingumas.

Poveikis organinių anijonų nešiklio 3 (angl. *organic anion transporter 3*, OAT3) substratams
Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo padidėjo vidutiniai cefakloro C_{max} ir AUC rodmenys (atitinkamai 1,43 ir 1,54 karto), tai rodo, kad A771726 yra OAT3 inhibitorius *in vivo*. Dėl šios priežasties OAT3 substratų, pvz., cefakloro, benzilpenicilino, ciprofloksacino, indometacino, ketoprofeno, furozemido, cimetidino, metotreksato, zidovudino, kartu su leflunomidu rekomenduojama vartoti atsargiai.

Poveikis BCRP (krūties vėžio atsparumo baltymui, angl. *breast cancer resistant protein*) ir (arba) organinių anijonų pernašos polipeptido B1 ir B3 (angl. *organic anion transporting polypeptide B1 and*

B3, OATP1B1/B3) substratams
Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo padidėjo vidutiniai rozuvastatino C_{max} ir AUC rodmenys (atitinkamai 2,65 ir 2,51 karto). Vis dėlto toks rozuvastatino ekspozicijos plazmoje padidėjimas akivaizdžios įtakos HMG-CoA reduktazės aktyvumui neturėjo. Kartu su leflunomidu vartojamo rozuvastatino dozė negali būti didesnė kaip 10 mg kartą per parą. Leflunomido vartoti kartu su kitais BCRP substratais (pvz., metotreksatu, topotekanu, sulfasalazinu, daunorubicinu, doksorubicinu) ir OATP grupės medžiagomis, ypač HMG-CoA reduktazės inhibitoriais, (pvz., simvastatinu, atorvastatinu, pravastatinu, metotreksatu, nateglinidu, repaglinidu, rifampicinu) taip pat būtina vartoti atsargiai. Pacientus būtina atidžiai stebėti, ar neatsiranda per didelės minėtų vaistinių preparatų ekspozicijos požymių ir simptomų, be to, reikia apsvarstyti tokių vaistinių preparatų dozės sumažinimą.

Poveikis geriamiesiems kontraceptikams (0,03 mg etinilestradiolio ir 0,15 mg levonorgestrelio)
Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo padidėjo vidutiniai etinilestradiolio C_{max} ir AUC_{0-24} rodmenys (atitinkamai 1,58 ir 1,54 karto) bei vidutiniai levonorgestrelio C_{max} ir AUC_{0-24} rodmenys (atitinkamai 1,33 ir 1,41 karto). Nors ir nėra tikėtina, kad tokia sąveika mažintų geriamųjų kontraceptikų veiksmingumą, vis dėlto būtina atsižvelgti į vartojamų geriamųjų kontraceptikų pobūdį.

Poveikis varfarinui (CYP2C9 substratui)
Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo poveikio S-varfarino farmakokinetikai nepasireiškė, tai rodo, kad A771726 nėra CYP2C9 inhibitorius ar induktorius. Vis dėlto, A771726 vartojant kartu su varfarinu, didžiausias tarptautinis normalizuotas santykis (angl. *international normalised ratio*, INR) sumažėjo 25 %, palyginti su INR vartojant vien varfarino. Dėl to, varfarino vartojant su leflunomidu, rekomenduojama atidžiai stebėti INR ir paciento būklę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Įtariama, kad veiklusis leflunomido metabolitas A771726 sukelia sunkių apsigimimų, jei vaistinio preparato vartojama nėštumo metu. Arava vartoti nėščioms moterims draudžiama (žr. 4.3 skyriuje).

Vaisingo amžiaus moterys gydymo metu ir du metus po jo nutraukimo (žr. “laukimo laikotarpis”) arba ne trumpiau kaip 11 parų po gydymo (žr. žemiau “šalinimo procedūra”) turi vartoti efektyvių kontraceptikų.

Pacientę būtina perspėti, kad, laiku neprasidėjus menstruacijoms arba dėl kitokios priežasties įtarus pastojimą, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją dėl galimo nėštumo. Paaiškėjus, kad moteris pastojo, gydytojas turi jai papasakoti apie nėštumui kylantį pavojų. Žemiau aprašytos šalinimo procedūros būdu greitai (kai tik laiku neprasideda menstruacijos) sumažinus aktyviojo metabolito koncentraciją kraujyje, leflunomido keliamas pavojus vaisiui galbūt gali sumažėti.

Nedidelio prospektyvinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo leflunomido vartojimo metu atsitiktinai pastojusios ir vaistinio preparato vartojusios ne ilgiau kaip tris savaites po pastojimo moterys (n=64), kurioms buvo atlikta vaistinio preparato šalinimo procedūra, reikšmingi pagrindinių struktūrinių defektų (5,4%) bendro dažnio pokyčiai (p=13) nenustatyti, lyginant su bet kuria iš palyginamųjų grupių (4,2% atitinkamos ligos grupėje [n=108] ir 4,2% sveikų besilaukiančių moterų grupėje [n=78]).

Leflunomidą vartojančiai moteriai nutarus pastoti, rekomenduojama atlikti vieną žemiau nurodytų procedūrų norint išvengti toksinės A771726 koncentracijos poveikio vaisiui (šių procedūrų tikslas – pasiekti mažesnę kaip 0,02 mg/l koncentraciją).

Laukimo laikotarpis

Galima tikėtis, kad plazmoje ilgai išliks didesnė kaip 0,02 mg/l A771726 koncentracija. Baigus vartoti leflunomidą, maždaug po 2 metų ji turėtų pasidaryti mažesnė kaip 0,02 mg/l.

A771726 koncentracija plazmoje pirmąjį kartą tiriama praėjus 2 metų laukimo laikotarpiui, antrąjį – praėjus dar bent 14 dienų. Abu kartus nustačius mažesnę kaip 0,02 mg/l koncentraciją plazmoje, teratogeninio poveikio pavojaus neturėtų būti.

Daugiau informacijos apie laboratorinius tyrimus gali suteikti registravimo liudijimo turėtojas arba vietinis jo atstovas (žr. 7 skyriuje).

Šalinimo procedūra

Baigus vartoti leflunomidą, skiriama:
- 3 kartus per parą po 8 g kolestiramino (11 dienų);
- arba 4 kartus per parą po 50 g aktyvintosios anglies miltelių (11 dienų).

Baigus bet kurią šalinimo procedūrą, būtina 2 kartus patikrinti aktyviojo metabolito koncentraciją (nuo vieno tyrimo iki kito turėtų praeiti bent 14 dienų). Pirmąjį kartą nustačius mažesnę kaip 0,02 mg/l koncentraciją plazmoje, iki apvaisinimo turi praeiti bent 1,5 mėnesio.

Vaisingas moteris reikia informuoti, kad, baigus vartoti leflunomidą, pastoti galima tik po 2 metų. Jei tiek laukti, taikant patikimą kontracepciją, yra nepatogu, gali būti patartina profilaktiškai atlikti šalinimo procedūrą.

Tiek kolestiraminas, tiek aktyvintosios anglies milteliai gali turėti įtakos estrogenų ir progestagenų rezorbcijai, todėl, šalinant vaistinį preparatą kolestiraminu ar aktyvintąja anglimi, geriamųjų kontraceptikų poveikis gali būti nepatikimas, rekomenduojama pasirinkti kitą kontracepcijos būdą.

Žindymas

Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys rodo, kad leflunomido ar jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Atsižvelgiant į tai, žindyvėms šio vaistinio preparato vartoti negalima.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais poveikio patinų ir patelių vislumui neparodė, tačiau kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų metu pasireiškė nepageidaujamas poveikis patinų dauginimosi organams (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dėl kai kurių nepageidaujamų reakcijų, pvz., galvos svaigimo gali sutrikti gebėjimas sutelkti dėmesį ir reakcija. Tokį poveikį pajutęs pacientas turėtų nevairuoti automobilio ir nevaldyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių apibendrinimas

Dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas leflunomido poveikis buvo nedidelis kraujo spaudimo padidėjimas, leukopenija, parestezija, galvos skausmas, galvos svaigimas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, burnos gleivinės sutrikimai (pvz., aftinis stomatitas, burnos opos), pilvo skausmas, plaukų slinkimo sustiprėjimas, egzema, išbėrimas (įskaitant makulopapulinį), niežulys, odos sausumas, tenosinovitas, KFK koncentracijos padidėjimas, anoreksija, kūno svorio sumažėjimas (paprastai nereikšmingas), astenija, lengva alerginė reakcija ir kepenų funkcijos rodmenų (transaminazių, ypač ALT, rečiau gama glutamiltransferazės, šarminės fosfatazės, bilirubino) koncentracijos padidėjimas.

Tikėtino nepageidaujamo poveikio pasireiškimo dažnumo klasifikacija.

Labai dažni (≥1/10), dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10), nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100), reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000), labai reti <1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Infekcijos ir infestacijos
Reti: sunkios infekcijos, įskaitant sepsį, kuris gali baigtis mirtimi.

Kaip ir kiti imuninę sistemą slopinantys vaistiniai preparatai, leflunomidas gali padidinti jautrumą infekcijoms, įskaitant oportunistines (taip pat žr. 4.4 skyriuje), todėl gali padidėti bendras infekcinių ligų (ypač rinito, bronchito ir pneumonijos) dažnis.

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)
Vartojant kai kurių imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, padidėja piktybinių ligų, ypač limfoproliferacinių, pavojus.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai
Dažni: leukopenija (leukocitų > 2×10^9/l).
Nedažni: anemija, nežymi trombocitopenija (trombocitų < 100×10^9/l).
Reti: pancitopenija (tikriausiai dėl proliferacijos slopinimo), leukopenija (leukocitų < 2×10^9/l), eozinofilija,
Labai reti: agranulocitozė.

Neseniai vartoti, kartu su šiuo vaistiniu preparatu ar po jo vartojami potencialiai mielotoksiški vaistiniai preparatai gali didinti poveikio kraujui riziką.

Imuninės sistemos sutrikimai
Dažni: lengvos alerginės reakcijos.
Labai reti: sunkios anafilaksinės ar anafilaktoidinės reakcijos, vaskulitas, įskaitant nekrozuojantį odos vaskulitą.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai
Dažni: KFK koncentracijos padidėjimas.
Nedažni: hipokalemija, hiperlipemija, hipofosfatemija.
Reti: LDH koncentracijos padidėjimas.
Dažnis nežinomas: hipourikemija.

Psichikos sutrikimai
Nedažni: nerimas.

Nervų sistemos sutrikimai
Dažni: parestezija, galvos skausmas, galvos svaigimas, periferinė neuropatija

Širdies sutrikimai
Dažni: nedidelis kraujo spaudimo padidėjimas.
Reti: didelis kraujo spaudimo padidėjimas.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai
Reti: intersticinė plaučių liga (įskaitant intersticinį pneumonitą), kuri gali lemti mirtį.
Dažnis nežinomas: plautinė hipertenzija, plaučių mazgeliai.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: kolitas, įskaitant mikroskopinį kolitą, pvz., limfocitinis kolitas, kolageninis kolitas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, burnos gleivinės sutrikimai (pvz., aftinis

stomatitas, burnos opos), pilvo skausmas.
Nedažni: sutrikęs skonis.
Labai reti: pankreatitas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai
Dažni: kepenų funkcijos rodmenų (transaminazių, ypač ALT, rečiau gama glutamiltransferazės, šarminės fosfatazės, bilirubino) koncentracijos padidėjimas
Reti: hepatitas, gelta ar tulžies stazė.
Labai reti: sunkus kepenų pažeidimas, pvz., kepenų funkcijos nepakankamumas ir ūminė kepenų nekrozė, kurie gali baigtis mirtimi.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
Dažni: padidėjęs plaukų slinkimas, egzema, bėrimas (įskaitant makulopapulinį), niežulys, odos džiūvimas.
Nedažni: dilgėlinė.
Labai reti: toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso ir Džonsono sindromas, daugiaformė eritema.
Dažnis nežinomas: odos raudonoji vilkligė, pustulinė psoriazė ir psoriazės pasunkėjimas, vaistinio preparato sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (ang. *DRESS*), odos opa.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai
Dažni: tenosinovitas.
Nedažni: sausgyslės plyšimas.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai
Dažnis nežinomas: inkstų funkcijos nepakankamumas.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai
Dažnis nežinomas: ribinis (laikinas) spermatozoidų koncentracijos sumažėjimas, suminio spermatozoidų skaičiaus sumažėjimas, greitai progresuojantis spermatozoidų judrumo sumažėjimas.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai
Dažni: anoreksija, kūno svorio sumažėjimas (paprastai nereikšmingas), astenija.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Aprašyta lėtinio perdozavimo atvejų pacientams, vartojusiems iki 5 kartų didesnę negu rekomenduojama paros Arava dozę, bei ūminio perdozavimo vaikams ir suaugusiems atvejų. Daugumoje pranešimų apie perdozavimą kenksmingų įvykių neaprašyta. Pastebėtieji kenksmingi įvykiai, atitinkantys leflunomido saugumo pobūdį, buvo pilvo skausmas, pykinimas, viduriavimas, padidėjusi kepenų fermentų koncentracija, anemija, leukopenija, niežulys ir išbėrimas.

Gydymas

Perdozavus leflunomido ar pasireiškus jo toksiniam poveikiui, rekomenduojama skirti kolestiramino arba aktyvintosios anglies eliminacijai pagreitinti. Trys sveiki savanoriai per 24 val. 3 kartus išgėrė 8 g po kolestiramino. Po 24 val. jų plazmoje nustatyta maždaug 40 %, o po 48 val. – 49-65 % sumažėjusi

A771726 koncentracija.

Nustatyta, kad aktyvintosios anglies milteliai, iš kurių pagaminta suspensija, vartojami *per os* arba per nosies-skrandžio vamzdelį (po 50 g kas 6 val., viso 24 val.) per 24 val. aktyviojo metabolito (A771726) koncentraciją plazmoje sumažina 37 %, o per 48 val. – 48 %.
Šias šalinimo procedūras galima kartoti, jei, atsižvelgiant į kliniką, yra būtina.

Tiriant hemodializės ir lėtinės ambulatorinės peritorinės dializės (LAPD) poveikį nustatyta, kad pagrindinis leflunomido metabolitas (A771726) dializuojant nešalinamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – selektyvūs imunosupresantai. ATC kodas – L04AK01.

Farmakologinės savybės žmogaus organizme

Leflunomidas yra ligos eigą modifikuojantis antireumatinis vaistinis preparatas, kuris slopina proliferaciją.

Farmakologinės savybės gyvūnų organizme

Leflunomido veiksmingumas įrodytas tyrimais su gyvūnų artrito, kitų autoimuninių ligų ir transplantacijos modeliais (ypač šio vaistinio preparato skiriant sensitizacijos fazėje). Šis vaistinis preparatas turi imunomoduliuojančių (imunosupresinių) savybių, slopina proliferaciją ir uždegimą. Su autoimuninių ligų gyvūnų modeliais atliktų tyrimų metu geriausią apsauginį poveikį leflunomidas sukėlė skiriamas ankstyvojoje ligos progresavimo fazėje.
In vivo leflunomidas greitai ir beveik visas metabolizuojamas į A771726, kuris yra aktyvus *in vitro.* Manoma, kad vaisto gydomasis poveikis priklauso nuo šio metabolito.

Veikimo mechanizmas

Leflunomido aktyvusis metabolitas A771726 slopina žmogaus fermentą dihidroorotato dehidrogenazę ir proliferaciją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Reumatoidinis artritas
Arava efektyvumas reumatoidiniam artritui gydyti įrodytas keturiais kontroliuojamais klinikiniais tyrimais (vienu II fazės ir trim – III). II fazės YU203 tyrimo metu 402 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=102) vartojo placebą, antrosios (n=95) – 5 mg leflunomido per parą, trečiosios (n=101) – 10 mg leflunomido per parą, ketvirtosios (n=104) – 25 mg leflunomido per parą. Gydymas truko 6 mėnesius.
Visiems III fazės tyrime dalyvavusiems ir leflunomidą vartojusiems pacientams pirmąsias 3 dienas skirta pradinė 100 mg paros dozė.
MN301 tyrimo metu 358 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=133) vartojo 20 mg leflunomido per parą, antrosios (n=133) – 2 g sulfasalazino per parą, trečiosios (n=92) – placebą. Gydymas truko 6 mėnesius. MN303 tyrimas buvo fakultatyvus aklas 6 mėnesius trukusio MN301 tyrimo tęsinys be placebo grupės (12 mėnesių lyginti leflunomidas ir sulfasalazinas).
MN302 tyrimo metu 999 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=501) vartojo 20 mg leflunomido per parą, antrosios (n=498) – 7,5 mg (vėliau didinant iki 15 mg) metotreksato per savaitę. Folatų papildų vartojimas buvo fakultatyvus (juos vartojo tik 10 % pacientų). Gydymas truko 12 mėnesių.

US301 tyrimo metu 482 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=182) vartojo 20 mg leflunomido per parą, antrosios (n=182) – 7,5 mg (vėliau didinant iki 15 mg) metotreksato per savaitę, trečiosios (n=118) – placebą. Visi pacientai kartu vartojo po 1 mg folatų 2 kartus per parą. Gydymas truko 12 mėnesių.

Leflunomidas, vartojamas ne mažesnėmis kaip 10 mg paros dozėmis (10-25 mg YU203 tyrimo metu, 20 mg MN301 ir US301 tyrimų metu), statistiškai reikšmingai veiksmingiau negu placebas sumažino reumatoidinio artrito požymius ir simptomus visų trijų su placebu kontroliuotų tyrimų metu. Atsako dažnis pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus YU203 tyrimo metu buvo 27,7 % vartojant placebą, 31,9 % – vartojant 5 mg leflunomido per parą, 50,5 % – vartojant 10 mg leflunomido per parą ir 54,5 % – vartojant 25 mg leflunomido per parą. III fazės MN301 tyrimo metu atsako dažnis pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus, vartojant 20 mg leflunomido per parą, buvo 54,6 %, vartojant placebą – 28,6 %, o US301 tyrimo metu – atitinkamai 49,4 % ir 26,3 %. Po 12 mėnesių trukusio aktyvaus gydymo nustatytas toks atsako pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus dažnis: vartojant leflunomidą – 52,3 % (MN301 ir MN303 tyrimų metu), 50,5 % (MN302 tyrimo metu) ir 49,4 % (US301 tyrimo metu), vartojant sulfasalaziną – 53,8 % (MN301 ir MN303 tyrimų metu), vartojant metotreksatą – 64,8 % (MN302 tyrimo metu) ir 43,9 % (US301 tyrimo metu). MN302 tyrimo metu leflunomidas buvo reikšmingai mažiau veiksmingas už metotreksatą, tačiau US301 tyrimo metu reikšmingų skirtumų tarp leflunomido ir metotreksato pagal pagrindinius veiksmingumo parametrus nenustatyta. MN301 tyrimo metu nenustatyta skirtumo tarp leflunomido ir sulfasalazino veiksmingumo. Leflunomido gydomasis poveikis pasireikšdavo per mėnesį, stabilizuodavosi per 3-6 mėnesius ir išlikdavo visą gydymo laikotarpį.

Dviejų skirtingų palaikomųjų leflunomido 10 mg ir 20 mg paros dozių veiksmingumo lyginimo tyrimai buvo atlikti paralelinių grupių, atsitiktinių imčių, dvigubai aklu tyrimu, kuriuo įrodomas nemažesnis laipsnis. Gauti rezultatai parodė, kad palaikomoji 20 mg paros dozė buvo veiksmingesnė, o 10 mg palaikomoji paros dozė – saugesnė.

Vaikų populiacija
Daugiacentriame atsitiktinių imčių dvigubai aklu metodu atliktame leflunomido tyrime su veikliaja kontroline grupe dalyvavo 94 pacientai (kiekvienoje grupėje po 47 pacientus). 3 – 17 metų pacientai sirgo jaunatviniu reumatoidiniu artritu, pažeidusiu daug sąnarių (į tai, kokia buvo pradinė ligos forma, neatsižvelgta) ir nebuvo gydyti metotreksatu ar leflunomidu. Tyrimo metu vartota smūginė bei palaikomoji leflunomido dozės priklausė nuo paciento svorio (<20 kg, 20-40 kg bei >40 kg). Po 16 savaičių statistiškai patikimai geriau į gydymą sureagavo metotreksato vartoję pacientai (vertintas būklės pagal JRA gerėjimo apibrėžimą (GA) pagerėjimas ≥30 %, p=0,02). Reakcija (jei ji buvo) išliko 48 savaites (žr. 4.2 skyrių).
Nepageidaujami reiškiniai vartojant leflunomido bei metotreksato buvo panašūs, tačiau lengvesnių pacientų organizme po dozės pavartojimo preparto ekspozicija buvo santykinai mažesnė (žr. 5.2 skyrių), todėl saugaus bei veiksmingo dozavimo rekomendacijų nustatyti negalima.

Psoriazinis artritas
Arava veiksmingumas buvo tirtas kontroliuojamu, dvigubai aklu metodu atliktu tyrimu 3L01, kuriame dalyvavo 188 atsitiktiniu būdu parinkti pacientai, sergantys psoriaziniu artritu ir vartojantys 20 mg vaistinio preparato dienos dozę. Gydymo trukmė – 6 mėnesiai.

Pacientams, per dieną vartojantiems 20 mg leflunomido, psoriazinio artrito sukelti simptomai palengvėjo daug labiau, negu pacientams, vartojantiems placebo.
PsARC (psoriaziniu artritu sergančių pacientų būklė vartojant vaistinį preparatą) po 6 mėnesių trukusio gydymo pagerėjo 59 % pacientų, vartojusių leflunomido, ir 29,7 %, pacientų, vartojusių placebo (p< 0,0001). Leflunomidas sąnarių funkcijos būklę ir odos pažeidimą gerino vidutiniškai.

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką atlikti tyrimai
Atsitiktinių imčių tyrimo metu vertintas klinikinis leflunomido veiksmingumas, t. y. atsako dažnis LEMAV nevartojusiems pacientams (n=121), kuriems buvo ankstyvoji RA stadija ir kurie per pradinį trijų dienų dvigubai koduotą laikotarpį buvo suskirstyti į dvi paralelines grupes bei vartojo 20 mg arba

100 mg leflunomido dozę. Po pradinio laikotarpio buvo atviras trijų mėnesių palaikomojo gydymo laikotarpis, kurio metu abiejų grupių pacientai vartojo 20 mg leflunomido paros dozę. Įsotinamąją dozę vartojusioje tyrimo populiacijoje didesnio bendrojo palankaus poveikio nebuvo. Saugumo duomenys, gauti iš abiejų gydymo grupių, atitiko žinomas leflunomido saugumo savybes, tačiau nepageidaujamų virškinimo trakto reiškinių ir kepenų fermentų koncentracijos padidėjimo atvejų dažnis turėjo tendenciją būti didesnis pacientų, vartojusių įsotinamąją 100 mg leflunomido dozę, grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vykstant priešsisteminiam metabolizmui žarnos sienelėje ir kepenyse, leflunomidas greitai virsta aktyviu metabolitu A771726 (atsidaro struktūrinis žiedas jo molekulėje). Su trimis sveikais savanoriais atlikto radioaktyviuoju izotopu žymėto ^{14}C-leflunomido tyrimo metu nepakitusio vaistinio preparato plazmoje, šlapime ar išmatose nerasta. Vis dėlto kitų tyrimų metu plazmoje retais atvejais rasta nepakitusio leflunomido, tačiau jo koncentracija buvo ng/ml lygio. Vienintelis plazmoje rastas radioaktyviuoju izotopu žymėtas metabolitas – A771726. Nuo šio metabolito priklauso visi pagrindiniai Arava poveikiai *in vivo*.

Absorbcija

Su ^{14}C atliktais išsiskyrimo tyrimais nustatyta, kad bent apie 82-95 % leflunomido dozės rezorbuojasi. Didžiausios A771726 koncentracijos plazmoje susidarymo trukmė įvairuoja plačiose ribose (pavartojus vieną leflunomido dozę – 1-24 val.). Leflunomidą galima gerti valgant, kadangi tokiu atveju rezorbuojasi panašus jo kiekis kaip ir vartojant nevalgius. A771726 pusperiodis labai ilgas (apie 2 savaites), todėl norint, kad greičiau susidarytų pusiausvyrinė jo koncentracija, klinikinių tyrimų metu pirmąsias 3 dienas vartota 100 mg įsotinimo dozė. Remiantis apskaičiavimų duomenimis manoma, kad, nevartojant įsotinimo dozės, pusiausvyrinei koncentracijai susidaryti turėtų reikėti beveik dviejų mėnesių. Daugelio dozių tyrimo, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, metu nustatytas linijinis A771726 farmakokinetikos parametrų pobūdis vartojant leflunomidą 5-25 mg dozėmis. Šių tyrimų metu klinikinis poveikis buvo artimai susijęs su A771726 koncentracija plazmoje ir leflunomido paros doze. Vartojant leflunomidą 20 mg paros dozėmis, pusiausvyrinė A771726 koncentracija plazmoje būna vidutiniškai apie 35 µg/ml. A771726 pusiausvyrinė koncentracija plazmoje būna maždaug 33-35 kartus didesnė negu išgėrus vieną leflunomido dozę.

Pasiskirstymas

Žmogaus plazmoje A771726 ekstensyviai jungiasi su baltymais (albuminu). Laisvoji A771726 frakcija sudaro apie 0,62 %. Esant terapinei koncentracijai plazmoje, prie baltymų prisijungęs A771726 kiekis kinta pagal linijinės kinetikos dėsnius. Nustatyta, kad pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu ar lėtiniu inkstų nepakankamumu, plazmoje prie baltymų prisijungęs A771726 kiekis būna šiek tiek mažesnis ir įvairuoja platesniame diapazone. Dėl ekstensyvaus A771726 jungimosi prie baltymų gali nutrūkti kitų ekstensyviai prie baltymų prisijungiančių vaistinių preparatų ryšys su jais. Vis dėlto specialūs tyrimai *in vitro,* esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, su prisijungimu prie plazmos baltymų susijusios sąveikos su varfarinu neparodė. Panašūs tyrimai parodė, kad ibuprofenas ir diklofenakas nenutraukia A771726 ryšio su baltymais, tačiau tolbutamidas padidina laisvąją A771726 frakciją 2-3 kartus. A771726 nutraukia ibuprofeno, diklofenako ir tolbutamido ryšį su baltymais, tačiau šių vaistinių preparatų laisvoji frakcija padidėja tik 10-50 %. Duomenų, rodančių tokios sąveikos klinikinę reikšmę, nėra. A771726 tariamasis pasiskirstymo tūris yra mažas – maždaug 11 litrų (to ir reikėtų tikėtis atsižvelgiant į ekstensyvų šio metabolito jungimąsi prie baltymų). Pasirinktinai į eritrocitus šis metabolitas nepatenka.

Biotransformacija

Leflunomidas metabolizuojamas į vieną pagrindinį metabolitą (A771726) ir daugelį mažiau svarbių, tarp kurių yra TFMA (4-trifluorometilanilinas). Leflunomido metabolinė biotransformacija į A771726 ir vėlesnis A771726 metabolizmas nėra priklausomi nuo vieno fermento. Nustatyta, kad šie procesai

vyksta ląstelių mikrosomose ir citozolyje. Sąveikos su cimetidinu (nespecifiniu citochromo P450 inhibitoriumi) ir rifampicinu (nespecifiniu citochromo P450 induktoriumi) tyrimų rezultatai rodo, kad leflunomido dalis, kurią metabolizuoja CYP fermentai *in vivo*, yra nedidelė.

Eliminacija

A771726 eliminacija yra lėta. Tariamasis klirensas – apie 31 ml/val., eliminacijos pusperiodis pacientų organizme – apie dvi savaites. Pavartojus radioaktyviuoju izotopu žymėto leflunomido, vienodas radioaktyvumo kiekis patenka į išmatas (tikriausiai su tulžimi) ir šlapimą. Pavartojus vieną leflunomido dozę, A771726 išmatose ir šlapime rasta 36 dienas. Pagrindiniai šlapime rasti metabolitai – glukuronidiniai leflunomido dariniai (daugiausia jų nustatyta mėginiuose, imtuose pirmąsias 24 val. po vaistinio preparato vartojimo) ir A771726 oksanilo rūgšties darinys. Pagrindinė su vaistiniu preparatu susijusi medžiaga išmatose – A771726.

Su žmonėmis atliktais tyrimais nustatyta, kad geriamoji aktyvintosios anglies miltelių suspensija bei kolestiraminas greitai ir žymiai pagreitina A771726 eliminaciją ir jo koncentracijos plazmoje mažėjimą (žr. 4.9 skyriuje). Manoma, kad šios sąveikos mechanizmas – A771726 dializė virškinimo trakte ir (ar) nutraukta jo enterohepatinė cirkuliacija.

Inkstų funkcijos surikimas

Trys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, ir trys pacientai, kuriems buvo atliekama LAPD, išgėrė po vieną 100 mg leflunomido dozę. A771726 farmakokinetika asmenų, kuriems buvo atliekama LAPD, organizme buvo panaši kaip sveikų savanorių. Hemodializės metu A771726 pasišalino greičiau, tačiau tai nebuvo susiję su vaistinio preparato patekimu į dializatą.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Duomenų apie šio vaistinio preparato vartojimą kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams nėra. Aktyvusis metabolitas A771726 ekstensyviai prisijungia prie baltymų ir šalinamas metabolizmo kepenyse bei išsiskyrimo su tulžimi būdais. Sutrikusi kepenų funkcija gali turėti įtakos šiems procesams.

Vaikų populiacija

A771726 farmakokinetika tirta 73 3 – 17 metų leflunomido išgėrusių pacientų, sirgusių jaunatviniu reumatoidiniu artritu (JRA), pažeidusiu daug sąnarių, organizme. Populiacijos farmakokinetikos analizės rezultatai parodė, kad ≤ 40 kg sveriančių vaikų organizme sisteminė A771726 ekspozicija buvo mažesnė, palyginti su suaugusiais reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais (vertinta C_{ss}) (žr 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Duomenų apie šio vaistinio preparato farmakokinetiką senyvų (vyresnių kaip 65 metų) žmonių organizme yra nedaug, tačiau jie atitinka farmakokinetikos jaunesnių suaugusių žmonių organizme duomenis.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Per os ir į pilvaplėvės ertmę vartojamo leflunomido ūminio toksiškumo tyrimai atlikti su pelėmis ir žiurkėmis. Pakartotinai skiriant leflunomido *per os* pelėms (iki 3 mėnesių), žiurkėms ir šunims (iki 6 mėnesių) bei beždžionėms (iki mėnesio), nustatyta, kad dėl toksinio poveikio labiausiai pažeidžiami kaulų čiulpai, kraujas, virškinimo traktas, oda, blužnis, užkrūčio liauka ir limfmazgiai. Svarbiausias poveikis buvo anemija, leukopenija, sumažėjęs trombocitų skaičius ir panmielopatija. Jis atspindi pagrindinį šio vaistinio preparato poveikį – DNR sintezės slopinimą. Žiurkių ir šunų organizme rasta Heinz ir (ar) Howell-Jolly kūnelių. Kitą poveikį širdžiai, kepenims, ragenai ir kvėpavimo sistemai

galima paaiškinti dėl imuninės sistemos slopinimo kilusiomis infekcijomis. Toksinis poveikis gyvūnams nustatytas skiriant jiems šio vaistinio preparato dozėmis, atitinkančiomis gydomąsias žmogui.

Mutageninio leflunomido poveikio nenustatyta. Vis dėlto metabolitas TFMA (4-trifluorometilanilinas), kurio susidaro nedaug, sukėlė klastogeninį poveikį ir taškinių mutacijų *in vitro*, tačiau apie galimą analogišką jo poveikį *in vivo* informacijos nepakanka.

Su žiurkėmis atlikto kancerogeniškumo tyrimo metu leflunomido potencialaus kancerogeninio poveikio nenustatyta. Su pelėmis atlikto kancerogeniškumo tyrimo metu didžiausios dozės grupės patinams nustatyta padažnėjusi piktybinė limfoma (manoma, kad šis poveikis priklauso nuo leflunomido sukeliamo imuninės sistemos slopinimo). Pelių patelėms priklausomai nuo dozės padažnėjo bronchiolių ir alveolių adenoma bei plaučių karcinoma. Šių tyrimų su pelėmis metu gautų duomenų reikšmė klinikiniam leflunomido vartojimui neaiški.

Su gyvūnų modeliais atlikti tyrimai neparodė, kad leflunomidas veiktų kaip antigenas.
Skiriant žiurkėms ir triušiams leflunomido dozėmis, atitinkančiomis terapines žmonėms, nustatytas embriotoksinis ir teratogeninis poveikis bei (tiriant pakartotinių dozių toksiškumą) kenksmingas poveikis vyriškiems lytiniams organams. Vaisingumas nesumažėjo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys
Kukurūzų krakmolas
Povidonas (E1201)
Krospovidonas (E1202)
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Magnio stearatas (E470b)
Laktozė monohidratas

Plėvelė
Talkas (E553b)
Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 8000

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Lizdinės plokštelės
Laikyti gamintojo pakuotėje.

Buteliukas
Buteliuką laikyti sandarų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Lizdinės plokštelės
Aliuminio-aliuminio lizdinė plokštelė. Pakuotėje yra 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Buteliukas
100 ml didelio tankio polietileno buteliukas plačiu kakleliu su užsukamuoju dangteliu ir įmontuotu džiovikliu. Buteliuke yra 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti teikiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/118/001-004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1999 m. rugsėjo 2 d.
Paskutinio perregistravimo data 2009 m. liepos 1 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arava 20 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg leflunomido *(leflunomidum)*.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
Kiekvienoje tabletėje yra 72 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Gelsva arba geltona trikampė plėvele dengta tabletė. Vienoje pusėje įspaustos raidės “ZBO”.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Leflunomido skiriama suaugusiems pacientams, sergantiems:
- aktyviu reumatoidiniu artritu (tai ligos eigą modifikuojantis antireumatinis vaistinis preparatas),
- aktyviu psoriaziniu artritu.

Neseniai vartoti arba kartu vartojami hepatotoksiški ar hematotoksiški ligos eigą modifikuojantys antireumatiniai vaistiniai preparatai (pvz., metotreksatas) gali padidinti sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojų, todėl, skiriant leflunomido, reikia atidžiai įvertinti laukiamo gydomojo poveikio ir galimo pavojaus santykį.

Jei leflunomidas, neatlikus šalinimo procedūros (žr. 4.4 skyriuje), keičiamas kitu ligos eigą modifikuojančiu antireumatiniu vaistiniu preparatu, sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojus gali būti padidėjęs ilgai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir po to jį stebėti specialistai, turintys reumatoidinio ir psoriazinio artrito gydymo patirties.

Alanininės aminotransferazės (ALT) (arba serumo gliutamatpiruvattransferazės SGPT) koncentraciją ir visų kraujo kūnelių (įskaitant diferencinį leukocitų ir trombocitų) skaičių kartu ir vienodais intervalais būtina tirti:
- prieš skiriant leflunomido;
- kas 2 savaites pirmus 6 gydymo mėnesius;
- kas 8 savaites vėliau (taip pat žr. 4.4 skyriuje).

Dozavimas

- Reumatoidinis artritas. Gydymas leflunomidu paprastai pradedamas įsotinamąja 100 mg doze, vartojama kartą per parą 3 dienas. Jei įsotinamosios dozės nevartojama, gali sumažėti

nepageidaujamų reiškinių rizika (žr. 5.1 skyrių).
Rekomenduojama palaikomoji leflunomido dozė yra nuo 10 mg iki 20 mg 1 kartą per parą, atsižvelgiant į ligos intensyvumą (aktyvumą).

- Psoriazinis artritas. Gydymas leflunomidu pradedamas įsotinamąja 100 mg doze, vartojama kartą per parą 3 dienas.
  Rekomenduojama palaikomoji leflunomido dozė yra 20 mg 1 kartą per parą (žr. 5.1 skyriuje).

Gydomasis poveikis paprastai pasireiškia po 4-6 savaičių ir gali gerėti iki 4-6 mėnesių.

Pacientams, sergantiems lengvu inkstų nepakankamumu, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija
Jaunesniems kaip 18 metų pacientams Arava vartoti nerekomenduojama, kadangi šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas gydant jaunatvinį reumatoidinį artritą (JRA) neįrodytas (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Arava tabletės skirtos vartoti per burną. Tabletes reikia nuryti nepažeistas, užgeriant pakankamu skysčio kiekiu. Maistas neturi įtakos rezorbuojamam leflunomido kiekiui.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas (ypač jei buvo pasireiškęs Stevens-Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė ar daugiaformė eritema) veikliajai medžiagai, pagrindiniam veikliajam metabolitui teriflunomidui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

- Sutrikusi kepenų funkcija.

- Sunkus imunodeficitas, pvz., sergant AIDS.

- Gerokai sutrikusi kaulų čiulpų funkcija, arba jei yra ryški anemija, leukopenija, neutropenija ar trombocitopenija, sukelta ne reumatoidinio ar psoriazinio artrito.

- Sunki infekcija (žr. 4.4 skyriuje).

- Vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų nepakankamumas (šio vaistinio preparato vartojimo tokiems pacientams patirties nepakanka).

- Sunki hipoproteinemija, pvz., sergant nefroziniu sindromu.

- Pacientė yra nėščia ar vaisinga moteris, kuri netaiko patikimos kontracepcijos (pastaroji būtina vartojant leflunomidą ir vėliau, kol aktyvaus metabolito koncentracija plazmoje didesnė kaip 0,02 mg/l (taip pat žr. 4.6 skyriuje). Prieš skiriant moteriai šio vaistinio preparato, reikia įsitikinti, kad ji nenėščia.

- Pacientė yra krūtimi maitinanti moteris (taip pat žr. 4.6 skyriuje).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kartu su Arava nerekomenduojama skirti kitų hepatotoksiškų ar hematotoksiškų ligos eigą modifikuojančių antireumatinių vaistinių preparatų (pvz., metotreksato).
Leflunomido aktyviojo metabolito A771726 pusperiodis yra ilgas (paprastai 1-4 savaitės). Sunkių

nepageidaujamų poveikių (pvz., hepatotoksinis, hematotoksinis, alerginės reakcijos, žr. žemiau) gali pasireikšti net baigus vartoti leflunomidą. Dėl to, jei pasireiškia toks toksinis poveikis arba jei dėl kitokių priežasčių A771726 reikia greitai pašalinti iš organizmo, būtina atlikti šalinimo procedūrą (žr. žemiau). Jei yra klinikinių indikacijų, procedūrą galima kartoti.

Apie šalinimo procedūrą ir kitus rekomenduojamus veiksmus planuoto ar neplanuoto nėštumo atveju žr. 4.6 skyriuje.

Kepenų reakcijos

Vartojant leflunomidą, retai pasireiškė sunkus kepenų pažeidimas, net sukėlęs mirtį. Dauguma tokių atvejų įvyko per pirmuosius 6 gydymo mėnesius. Dažnai leflunomidu buvo gydoma kartu su kitais hepatotoksiškais vaistiniais preparatais. Būtina griežtai vykdyti paciento stebėjimo rekomendacijas.

ALT (SGPT) koncentraciją būtina tirti prieš skiriant leflunomido ir paskui, tais pačiais intervalais kaip visų kraujo ląstelių skaičių (pirmus 6 gydymo mėnesius – kas 2 savaites, vėliau – kas 8 savaites).

Nustačius 2-3 kartus viršijančią viršutinę normos ribą ALT (SGPT) koncentraciją, gali būti tikslinga sumažinti dozę (skirti 10 mg vietoje 20 mg). Be to, kas savaitę būtina kartoti šį tyrimą. Jei ALT (SGPT) koncentracija išlieka daugiau kaip 2 kartus didesnė negu viršutinė normos riba arba ją viršija daugiau kaip 3 kartus, būtina nutraukti leflunomido vartojimą ir pradėti šalinimo procedūrą. Nutraukus leflunomido vartojimą rekomenduojama tirti kepenų fermentų kiekį kol jis sunormalėja.

Leflunomidą vartojamiems pacientams rekomenduojama atsisakyti alkoholinių gėrimų, kadangi alkoholio ir leflunomido hepatotoksinis poveikis gali sumuotis.

Didelė leflunomido aktyviojo metabolito A771726 dalis būna prisijungusi prie plazmos baltymų, šis metabolitas pasišalina metabolizmo kepenyse ir išsiskyrimo su tulžimi būdais, todėl, esant hipoproteinemijai, jo koncentracija turėtų būti didesnė. Esant sunkiai hipoproteinemijai ar sutrikus kepenų funkcijai, Arava vartoti negalima (žr. 4.3 skyriuje).

Hematologinės reakcijos

Prieš skiriant leflunomido, kas 2 savaites pirmus 6 gydymo mėnesius ir kas 8 savaites vėliau būtina tirti ALT koncentraciją bei visų kraujo ląstelių skaičių (įskaitant diferencinį leukocitų skaičių ir trombocitų skaičių).

Jei iki leflunomido vartojimo buvo anemija, leukopenija ir (ar) trombocitopenija, taip pat esant ar gresiant kaulų čiulpų funkcijos sutrikimui, hematologinių sutrikimų pavojus yra didesnis. Jei atsiranda tokių pokyčių, reikia svarstyti šalinimo procedūros A771726 koncentracijai plazmoje sumažinti tikslingumą (žr. žemiau).

Jei pasireiškė sunki hematologinė reakcija, pvz., pancitopenija, būtina nutraukti gydymą Arava ir visais kitais kaulų čiulpus slopinančiais vaistiniais preparatais bei pradėti šalinimo procedūrą.

Derinimas su kitais vaistiniais preparatais

Leflunomido derinimas su reumatinėms ligoms gydyti vartojamais antimaliariniais vaistiniais preparatais (pvz., chlorochinu ar hidroksichlorochinu), aukso preparatais (į raumenis ar geriamaisiais), D-penicilaminu, azatioprinu ir kitais imunosupresantais, įskaitant naviko nekrozės faktoriaus alfa inhibitorius, atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais dar nėra pakankamai ištirtas (išskyrus metotreksatą, žr. 4.5 skyriuje). Su kombinuotu gydymu, ypač ilgalaikiu, susiję pavojai nežinomi. Toks gydymas gali sukelti suminį ar net sinergistinį toksinį poveikį (pvz., hepatotoksinį ar hematotoksinį), todėl leflunomido vartoti kartu su kitais ligos eigą modifikuojančiais antireumatiniais vaistiniais preparatais (pvz., metotreksatu) nepatartina.

Teriflunomido vartoti kartu su leflunomidu nerekomenduojama, kadangi leflunomidas yra pirminė teriflunomido medžiaga.

Keitimas kitu vaistiniu preparatu

Leflunomidas ilgai išlieka organizme, todėl jeigu jis keičiamas kitu ligos eigą modifikuojančiu antireumatiniu vaistiniu preparatu (pvz., metotreksatu) neatlikus šalinimo procedūros (žr. žemiau), gana ilgai vaistinių preparatų keliami pavojai gali sumuotis (farmakokinetinė sąveika, toksinis poveikis organams).

Jei neseniai vartoti hepatotoksiški ar hematotoksiški vaistiniai preparatai (pvz., metotreksatas), nepageidaujamos reakcijos taip pat gali būti sunkesnės, todėl, skiriant leflunomido, reikia atidžiai įvertinti laukiamo gydomojo poveikio ir galimo pavojaus santykį. Pacientą, pradėjusį vartoti kitą vaistinį preparatą, iš pradžių rekomenduojama stebėti atidžiau.

Odos reakcijos

Jei pasireiškia opinis stomatitas, leflunomido vartojimą reikia nutraukti.

Aprašyta labai retų atvejų, kai, vartojant leflunomidą, pasireiškė Stevens-Johnson sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė ir vaistinio preparato sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms,* DRESS). Pastebėjus odos ir (ar) gleivinės pokyčių, dėl kurių galima įtarti minėtas sunkias reakcijas, būtina nutraukti gydymą Arava ir visais kitais galbūt su jomis susijusiais vaistiniais preparatais bei nedelsiant pradėti šalinimo procedūrą. Tokiais atvejais būtina pašalinti visą A771726 ir negalima pakartotinai skirti leflunomido (žr. 4.3 skyriuje).

Gauta pranešimų apie po leflunomido vartojimo atsiradusią pustulinę psoriazę ir psoriazės pasunkėjimą. Atsižvelgiant į paciento ligą ir anamnezę, galima apsvarstyti gydymo nutraukimo galimybę.

Gydymo leflunomidu metu pacientams gali atsirasti odos opų. Jeigu įtariama, kad atsirado su leflunomido vartojimu susijusi odos opa, arba jeigu odos opos išlieka nepaisant tinkamo gydymo, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti leflunomido vartojimą ir atlikti visiško šalinimo procedūrą. Sprendimas atnaujinti leflunomido vartojimą po buvusių odos opų turi būti pagrįstas klinikiniu sprendimu dėl tinkamo žaizdos gijimo.

Pacientams, gydomiems leflunomidu, gali sutrikti žaizdų gijimas po operacijos. Atsižvelgiant į individualų vertinimą, galima apsvarstyti galimybę sustabdyti gydymą leflunomidu perioperaciniu laikotarpiu ir atlikti toliau aprašytą šalinimo procedūrą. Nutraukus gydymą, sprendimas atnaujinti gydymą leflunomidu turi būti pagrįstas klinikiniu sprendimu dėl tinkamo žaizdos gijimo.

Infekcijos

Yra žinoma, kad vaistiniai preparatai, kurie slopina imuninę sistemą (taip veikia ir leflunomidas), gali padidinti jautrumą infekcijoms (įskaitant oportunistines). Be to, infekcijos gali būti sunkesnės, todėl jas gali tekti skubiai ir intensyviai gydyti. Dėl to infekcijas gali tekti skubiai ir intensyviai gydyti. Jei pasireiškia sunki ir nekontroliuojama infekcija, gali tekti laikinai nutraukti leflunomido vartojimą ir atklikti šalinimo procedūrą (žr. žemiau).

Gauta pranešimų apie retus progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus pacientams, kurie vartojo imunosupresantų, įskaitant leflunomidą.

Prieš pradedant gydymą, remiantis vietinėmis rekomendacijomis, visus pacientus būtina patikrinti, ar jie neserga aktyvia ar neaktyvia (latentine) tuberkulioze. Toks patikrinimas gali apimti medicininės anamnezės peržiūrą, galimų ankstesnių kontaktų su tuberkuliozės mikobakterijomis įvertinimą ir

(arba) tinkamą atrankinį patikrinimą, pvz., plaučių rentgenogramos, tuberkulino mėginio ir (arba) gama interferono išsiskyrimo bandinio atlikimą, atsižvelgiant į tai, kas aktualu. Vaistinio preparato vartoti skiriantis specialistas turi nepamiršti, kad tuberkulino odos mėginys gali būti tariamai neigiamas, ypač jei pacientas sunkiai serga arba jo imuninė sistema yra nuslopinta. Tuberkulioze sirgę pacientai turi būti atidžiai stebimi, kadangi infekcija gali vėl suaktyvėti.

Kvėpavimo takų reakcijos

Leflunomidą vartojantiems pacientams aprašyta intersticinės plaučių ligos atvejų, taip pat reti plautinės hipertenzijos ir plaučių mazgelių atvejai (žr. 4.8 skyriuje). Intersticinės plaučių ligos ir plautinės hipertenzijos rizika gali būti didesnė pacientams, kurie jau yra sirgę intersticine plaučių liga. Intersticinė plaučių liga – tai komplikacija, kuri gali ūmiai prasidėti gydymo metu ir lemti mirtį. Pasireiškus plaučių sutrikimų simptomų (pvz., kosuliui ir dusuliui), gali tekti nutraukti gydymą ir atitinkamai ištirti pacientą.

Periferinė neuropatija

Gauta pranešimų apie periferinės neuropatijos atvejus pacientams, vartojantiems Arava. Didžiajai daliai pacientų būklė pagerėjo po Arava vartojimo nutraukimo. Tačiau buvo plati išeičių įvairovė, pvz., kai kuriems pacientams neuropatija išnyko, o kai kuriems pacientams išliko persistuojantys simptomai. Vyresniems nei 60 metų pacientams, taip pat kartu vartojantiems neurotoksinių vaistinių preparatų bei cukriniu diabetu sergantiems pacientams periferinės neuropatijos pasireiškimo rizika gali būti didesnė. Jei pacientui vartojančiam Arava pasireiškia periferinė neuropatija, reikia apsvarstyti gydymo Arava nutraukimo ir vaistinio preparato šalinimo iš organizmo procedūros būtinumą (žr. 4.4 skyrių).

Kolitas

Leflunomidu gydytiems pacientams nustatyta kolito, įskaitant mikroskopinį kolitą, atvejų. Leflunomidu gydomiems pacientams, kuriuos vargina nepaaiškinamas ilgalaikis viduriavimas, turi būti atliktos atitinkamos diagnostinės procedūros.

Kraujospūdis

Prieš skiriant leflunomido ir periodiškai gydymo metu reikėtų matuoti kraujospūdį.

Rekomendacijos vyrams, nutarusiems tapti tėvais

Vyrai turėtų žinoti apie galimą toksiškumą vaisiui, susijusį su jų vartojamu leflunomidu. Jei leflunomidą vartoja vyras, taip pat būtina patikima kontracepcija.
Specifinių duomenų apie su tėvu susijusį toksinio poveikio vaisiui pavojų nėra. Neatlikta ir tyrimų su gyvūnais šiam specifiniam pavojui įvertinti. Jei vyras nutaria tapti tėvu, tai, norint sumažinti galimą pavojų vaisiui, gali būti tikslinga nutraukti leflunomido vartojimą ir skirti kolestiramino (3 kartus per parą po 8 g, 11 dienų) arba aktyvintosios anglies miltelių (4 kartus per parą po 50 g, 11 dienų).

Baigus šalinimo procedūrą, reikia ištirti A771726 koncentraciją plazmoje. Praėjus dar bent 14 dienų, šis tyrimas kartojamas. Abu kartus nustačius mažesnę kaip 0,02 mg/l A771726 koncentraciją ir palaukus dar bent 3 mėnesius, toksinio poveikio vaisiui pavojus yra labai mažas.

Šalinimo procedūra

Skiriama 3 kartus per parą po 8 g kolestiramino arba 4 kartus per parą po 50 g aktyvintosios anglies miltelių. Visas pasišalinimo laikotarpis paprastai trunka 11 dienų. Jis gali įvairuoti priklausomai nuo klinikinių ir laboratorinių tyrimų rezultatų.

Laktozė

Arava sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – Lapp laktozės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Poveikis nustatant jonizuotą kalcio kiekį
Gydant leflunomidu ir (arba) teriflunomidu (aktyvusis leflunomido metabolitas), priklausomai nuo naudojamo jonizuoto kalcio analizatoriaus (pvz., kraujo dujų analizatorius), matuojant jonizuoto kalcio kiekį gali būti neteisingai rodomos sumažėjusios vertės. Todėl pacientams, gydomiems leflunomidu arba teriflunomidu, nustatytą sumažėjusį jonizuoto kalcio kiekį būtina dar kartą patikrinti. Jei nustatytos vertės kelia abejonių, rekomenduojama ištirti bendrą pagal albuminą koreguotą kalcio koncentraciją serume.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Jeigu leflunomido skiriama kartu su hepatotoksiškais ar hematotoksiškais vaistiniais preparatais ar tuoj po jų, arba jei tokių vaistinių preparatų skiriama baigus vartoti leflunomidą ir nepraėjus pasišalinimo laikotarpiui, nepageidaujamos reakcijos gali būti sunkesnės (taip pat žr. nurodymus dėl derinimo su kitais vaistiniais preparatais 4.4 skyriuje). Atsižvelgiant į tokius duomenis, vieną šių vaistinių preparatų pakeitus kitu, iš pradžių rekomenduojama dažniau tirti kepenų fermentų aktyvumą ir hematologinius parametrus.

Metotreksatas

Nedidelio tyrimo metu 30 pacientų kartu vartojo 10-20 mg leflunomido per parą ir 10-25 mg metotreksato per savaitę. 5 iš jų nustatytas 2-3 kartus padidėjęs kepenų fermentų kiekis, kuris vėliau sunormalėjo (dviems – toliau vartojant abu šiuos vaistinius preparatus, trims – nutraukus leflunomido vartojimą). Dar 5 pacientams kepenų fermentų kiekis padidėjo daugiau kaip 3 kartus. Tačiau vėliau taip pat sunormalėjo (dviems – toliau vartojant abu šiuos vaistinius preparatus, trims – nutraukus leflunomido vartojimą).

Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, farmakokinetinės sąveikos tarp 10-20 mg paros dozėmis vartojamo leflunomido ir 10-25 mg savaitės dozėmis vartojamo metotreksato nenustatyta.

Vakcinacija

Klinikinių duomenų apie leflunomidą vartojančių pacientų vakcinacijos veiksmingumą ir saugumą nėra. Jų nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis. Jei, baigus vartoti Leflunomide Winthrop, numatoma skiepyti gyvąja susilpninta vakcina, reikia atsižvelgti į ilgą leflunomido pusinės eliminacijos laiką.

Varfarinas ir kiti kumarinų grupės antikoaguliantai

Gauta pranešimų apie protrombino laiko pailgėjimo atvejus pacientams, kurie leflunomido vartojo kartu su varfarinu. Klinikinės farmakologijos tyrimo metu nustatyta farmakodinaminė varfarino ir A771726 sąveika (žr. toliau). Dėl šios priežasties, kartu su leflunomidu vartojant varfarino ar kitų kumarino grupės antikoaguliantų, rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (angl. *international normalised ratio*, INR) ir paciento būklę.

NVNU ir (ar) kortikosteroidai

Jei pacientas vartoja nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) ir (ar) kortikosteroidų, tai, pradėjęs gydytis leflunomidu, gali tęsti jų vartojimą.

Kitų vaistinių preparatų poveikis leflunomidui

Kolestiraminas ar aktyvintoji anglis

Pacientams, besigydantiems leflunomidu, nerekomenduojama vartoti kolestiramino ar aktyvintosios anglies miltelių, kadangi šie vaistiniai preparatai greitai ir ryškiai mažina leflunomido aktyviojo metabolito - A771726 – koncentraciją plazmoje (taip pat žr. 5 skyriuje). Manoma, kad šios sąveikos mechanizmas – nutraukta A771726 enterohepatinė recirkuliacija ir (ar) jo dializė virškinimo trakte.

CYP450 inhibitoriai ir induktoriai

In vitro slopinimo tyrimų su žmogaus kepenų mikrosomomis metu gauti duomenys rodo, kad citochromo P450 (CYP) izofermentai 1A2, 2C19 ir 3A4 dalyvauja leflunomido metabolizme. Tiriant leflunomido sąveiką su nespecifiniu silpnu citochromo P450 inhibitoriumi cimetidinu *in vivo*, reikšmingo poveikio A771726 ekspozicijai nenustatyta. Pacientams, vartojantiems nespecifinį citochromo P450 (CYP) induktorių rifampiciną daugkartinėmis dozėmis ir išgėrusiems vieną leflunomido dozę, nustatyta maždaug 40 % didesnė didžiausioji A771726 koncentracija, tačiau plotas po A771726 koncentracijos kreive reikšmingai nepakito. Šios sąveikos mechanizmas neaiškus.

<u>Leflunomido poveikis kitiems vaistiniams preparatams</u>

Geriamieji kontraceptikai

Tyrimo metu sveikoms savanorėms moterims kartu vartojant leflunomidą ir trifazį geriamąjį kontraceptiką, kurio sudėtyje yra 30 mikrogramų etinilestradiolio, pastarojo kontracepcinis veiksmingumas nesumažėjo, A771726 farmakokinetikos rodikliai įvairavo įprastinėse ribose. Buvo nustatyta farmakokinetinė geriamųjų kontraceptikų ir A771726 sąveika (žr. toliau).

Buvo atlikti toliau nurodyti A771726 (pagrindinio veikliojo leflunomido metabolito) farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos tyrimai. Kadangi panašios vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos, leflunomido vartojant rekomenduojamomis dozėmis, paneigti negalima, pacientus gydant leflunomidu būtina atsižvelgti į toliau pateikiamus tyrimų rezultatus ir rekomendacijas.

Poveikis repaglinidui (CYP2C8 substratui)
Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo padidėjo vidutiniai repaglinido C_{max} ir AUC rodmenys (atitinkamai 1,7 ir 2,4 karto), tai rodo, kad A771726 yra CYP2C8 inhibitorius *in vivo*. Dėl šios priežasties rekomenduojama stebėti pacientus, kurie kartu su leflunomidu vartoja CYP2C8 metabolizuojamų vaistinių preparatų, pvz., repaglinido, paklitakselio, pioglitazono ar roziglitazono, kadangi gali padidėti jų ekspozicija.

Poveikis kofeinui (CYP1A2 substratui)
Vartojant kartotines A771726 dozes, atitinkamai 18 % ir 55 %, sumažėjo vidutiniai kofeino (CYP1A2 substrato) C_{max} ir AUC rodmenys, tai rodo, kad A771726 gali būti silpnas CYP1A2 induktorius *in vivo*. Dėl šios priežasties gydymo leflunomidu metu vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP1A2 (pvz., duloksetino, alosetrono, teofilino ir tizanidino) būtina vartoti atsargiai, kadangi gali sumažėti jų veiksmingumas.

Poveikis organinių anijonų nešiklio 3 (angl. *organic anion transporter 3*, OAT3) substratams
Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo padidėjo vidutiniai cefakloro C_{max} ir AUC rodmenys (atitinkamai 1,43 ir 1,54 karto), tai rodo, kad A771726 yra OAT3 inhibitorius *in vivo*. Dėl šios priežasties OAT3 substratų, pvz., cefakloro, benzilpenicilino, ciprofloksacino, indometacino, ketoprofeno, furozemido, cimetidino, metotreksato, zidovudino, kartu su leflunomidu rekomenduojama vartoti atsargiai.

Poveikis BCRP (krūties vėžio atsparumo baltymui, angl. *breast cancer resistant protein*) ir (arba) organinių anijonų pernašos polipeptido B1 ir B3 (angl. *organic anion transporting polypeptide B1 and B3*, OATP1B1/B3) substratams
Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo padidėjo vidutiniai rozuvastatino C_{max} ir AUC rodmenys

(atitinkamai 2,65 ir 2,51 karto). Vis dėlto toks rozuvastatino ekspozicijos plazmoje padidėjimas akivaizdžios įtakos HMG-CoA reduktazės aktyvumui neturėjo. Kartu su leflunomidu vartojamo rozuvastatino dozė negali būti didesnė kaip 10 mg kartą per parą. Leflunomido vartoti kartu su kitais BCRP substratais (pvz., metotreksatu, topotekanu, sulfasalazinu, daunorubicinu, doksorubicinu) ir OATP grupės medžiagomis, ypač HMG-CoA reduktazės inhibitoriais, (pvz., simvastatinu, atorvastatinu, pravastatinu, metotreksatu, nateglinidu, repaglinidu, rifampicinu) taip pat būtina vartoti atsargiai. Pacientus būtina atidžiai stebėti, ar neatsiranda per didelės minėtų vaistinių preparatų ekspozicijos požymių ir simptomų, be to, reikia apsvarstyti tokių vaistinių preparatų dozės sumažinimą.

Poveikis geriamiesiems kontraceptikams (0,03 mg etinilestradiolio ir 0,15 mg levonorgestrelio)
Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo padidėjo vidutiniai etinilestradiolio C_{max} ir AUC_{0-24} rodmenys (atitinkamai 1,58 ir 1,54 karto) bei vidutiniai levonorgestrelio C_{max} ir AUC_{0-24} rodmenys (atitinkamai 1,33 ir 1,41 karto). Nors ir nėra tikėtina, kad tokia sąveika mažintų geriamųjų kontraceptikų veiksmingumą, vis dėlto būtina atsižvelgti į vartojamų geriamųjų kontraceptikų pobūdį.

Poveikis varfarinui (CYP2C9 substratui)
Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo poveikio S-varfarino farmakokinetikai nepasireiškė, tai rodo, kad A771726 nėra CYP2C9 inhibitorius ar induktorius. Vis dėlto, A771726 vartojant kartu su varfarinu, didžiausias tarptautinis normalizuotas santykis (angl. *international normalised ratio*, INR) sumažėjo 25 %, palyginti su INR vartojant vien varfarino. Dėl to, varfarino vartojant su leflunomidu, rekomenduojama atidžiai stebėti INR ir paciento būklę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Įtariama, kad veiklusis leflunomido metabolitas A771726 sukelia sunkių apsigimimų, jei vaistinio preparato vartojama nėštumo metu.
Arava vartoti nėščioms moterims draudžiama (žr. 4.3 skyriuje).
Vaisingo amžiaus moterys gydymo metu ir du metus po jo nutraukimo (žr. “laukimo laikotarpis”) arba ne trumpiau kaip11 parų po gydymo (žr. žemiau “šalinimo procedūra”) turi vartoti efektyvių kontraceptikų.

Pacientę būtina perspėti, kad, laiku neprasidėjus menstruacijoms arba dėl kitokios priežasties įtarus pastojimą, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją dėl galimo nėštumo. Paaiškėjus, kad moteris pastojo, gydytojas turi jai papasakoti apie nėštumui kylantį pavojų. Žemiau aprašytos šalinimo procedūros būdu greitai (kai tik laiku neprasideda menstruacijos) sumažinus aktyviojo metabolito koncentraciją kraujyje, leflunomido keliamas pavojus vaisiui galbūt gali sumažėti.

Nedidelio prospektyvinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo leflunomido vartojimo metu atsitiktinai pastojusios ir vaistinio preparato vartojusios ne ilgiau kaip tris savaites po pastojimo moterys (n=64), kurioms buvo atlikta vaistinio preparato šalinimo procedūra, reikšmingi pagrindinių struktūrinių defektų (5,4%) bendro dažnio pokyčiai (p=13) nenustatyti, lyginant su bet kuria iš palyginamųjų grupių (4,2% atitinkamos ligos grupėje [n=108] ir 4,2% sveikų besilaukiančių moterų grupėje [n=78]).

Leflunomidą vartojančiai moteriai nutarus pastoti, rekomenduojama atlikti vieną žemiau nurodytų procedūrų norint išvengti toksinės A771726 koncentracijos poveikio vaisiui (šių procedūrų tikslas – pasiekti mažesnę kaip 0,02 mg/l koncentraciją).

Laukimo laikotarpis

Galima tikėtis, kad plazmoje ilgai išliks didesnė kaip 0,02 mg/l A771726 koncentracija. Baigus vartoti leflunomidą, maždaug po 2 metų ji turėtų pasidaryti mažesnė kaip 0,02 mg/l.

A771726 koncentracija plazmoje pirmąjį kartą tiriama praėjus 2 metų laukimo laikotarpiui, antrąjį –

praėjus dar bent 14 dienų. Abu kartus nustačius mažesnę kaip 0,02 mg/l koncentraciją plazmoje, teratogeninio poveikio pavojaus neturėtų būti.

Daugiau informacijos apie laboratorinius tyrimus gali suteikti registravimo liudijimo turėtojas arba vietinis jo atstovas (žr. 7 skyriuje).

Šalinimo procedūra

Baigus vartoti leflunomidą, skiriama:
- 3 kartus per parą po 8 g kolestiramino (11 dienų);
- arba 4 kartus per parą po 50 g aktyvintosios anglies miltelių (11 dienų).

Baigus bet kurią šalinimo procedūrą, būtina 2 kartus patikrinti aktyviojo metabolito koncentraciją (nuo vieno tyrimo iki kito turėtų praeiti bent 14 dienų). Pirmąjį kartą nustačius mažesnę kaip 0,02 mg/l koncentraciją plazmoje, iki apvaisinimo turi praeiti bent 1,5 mėnesio.

Vaisingas moteris reikia informuoti, kad, baigus vartoti leflunomidą, pastoti galima tik po 2 metų. Jei tiek laukti, taikant patikimą kontracepciją, yra nepatogu, gali būti patartina profilaktiškai atlikti šalinimo procedūrą.

Tiek kolestiraminas, tiek aktyvintosios anglies milteliai gali turėti įtakos estrogenų ir progestagenų rezorbcijai, todėl, šalinant vaistinį preparatą kolestiraminu ar aktyvintąja anglimi, geriamųjų kontraceptikų poveikis gali būti nepatikimas, rekomenduojama pasirinkti kitą kontracepcijos būdą.

Žindymas

Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys rodo, kad leflunomido ar jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Atsižvelgiant į tai, žindyvėms šio vaistinio preparato vartoti negalima.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais poveikio patinų ir patelių vislumui neparodė, tačiau kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų metu pasireiškė nepageidaujamas poveikis patinų dauginimosi organams (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dėl kai kurių nepageidaujamų reakcijų, pvz., galvos svaigimo gali sutrikti gebėjimas sutelkti dėmesį ir reakcija. Tokį poveikį pajutęs pacientas turėtų nevairuoti automobilio ir nevaldyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių apibendrinimas

Dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas leflunomido poveikis buvo nedidelis kraujo spaudimo padidėjimas, leukopenija, parestezija, galvos skausmas, galvos svaigimas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, burnos gleivinės sutrikimai (pvz., aftinis stomatitas, burnos opos), pilvo skausmas, plaukų slinkimo sustiprėjimas, egzema, išbėrimas (įskaitant makulopapulinį), niežulys, odos sausumas, tenosinovitas, KFK koncentracijos padidėjimas, anoreksija, kūno svorio sumažėjimas (paprastai nereikšmingas), astenija, lengva alerginė reakcija ir kepenų funkcijos rodmenų (transaminazių, ypač ALT, rečiau gama glutamiltransferazės, šarminės fosfatazės, bilirubino) koncentracijos padidėjimas.

Tikėtino nepageidaujamo poveikio pasireiškimo dažnumo klasifikacija.

Labai dažni (≥1/10), dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10), nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100), reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000), labai reti <1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal

turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Infekcijos ir infestacijos
Reti: sunkios infekcijos, įskaitant sepsį, kuris gali baigtis mirtimi.

Kaip ir kiti imuninę sistemą slopinantys vaistiniai preparatai, leflunomidas gali padidinti jautrumą infekcijoms, įskaitant oportunistines (taip pat žr. 4.4 skyriuje), todėl gali padidėti bendras infekcinių ligų (ypač rinito, bronchito ir pneumonijos) dažnis.

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)
Vartojant kai kurių imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, padidėja piktybinių ligų, ypač limfoproliferacinių, pavojus.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai
Dažni: leukopenija (leukocitų > 2×10^9/l).
Nedažni: anemija, nežymi trombocitopenija (trombocitų < 100×10^9/l).
Reti: pancitopenija (tikriausiai dėl proliferacijos slopinimo), leukopenija (leukocitų < 2×10^9/l), eozinofilija,
Labai reti: agranulocitozė.

Neseniai vartoti, kartu su šiuo vaistiniu preparatu ar po jo vartojami potencialiai mielotoksiški vaistiniai preparatai gali didinti poveikio kraujui riziką.

Imuninės sistemos sutrikimai
Dažni: lengvos alerginės reakcijos.
Labai reti: sunkios anafilaksinės ar anafilaktoidinės reakcijos, vaskulitas, įskaitant nekrozuojantį odos vaskulitą.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai
Dažni: KFK koncentracijos padidėjimas.
Nedažni: hipokalemija, hiperlipemija, hipofosfatemija.
Reti: LDH koncentracijos padidėjimas.
Dažnis nežinomas: hipourikemija.

Psichikos sutrikimai
Nedažni: nerimas.

Nervų sistemos sutrikimai
Dažni: parestezija, galvos skausmas, galvos svaigimas, periferinė neuropatija

Širdies sutrikimai
Dažni: nedidelis kraujo spaudimo padidėjimas.
Reti: didelis kraujo spaudimo padidėjimas.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai
Reti: intersticinė plaučių liga (įskaitant intersticinį pneumonitą), kuri gali lemti mirtį.
Dažnis nežinomas: plautinė hipertenzija, plaučių mazgeliai.

Virškinimo trakto sutrikimai
Dažni: kolitas, įskaitant mikroskopinį kolitą, pvz., limfocitinis kolitas, kolageninis kolitas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, burnos gleivinės sutrikimai (pvz., aftinis stomatitas, burnos opos), pilvo skausmas.
Nedažni: sutrikęs skonis.
Labai reti: pankreatitas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai
Dažni: kepenų funkcijos rodmenų (transaminazių, ypač ALT, rečiau gama glutamiltransferazės, šarminės fosfatazės, bilirubino) koncentracijos padidėjimas
Reti: hepatitas, gelta ar tulžies stazė.
Labai reti: sunkus kepenų pažeidimas, pvz., kepenų funkcijos nepakankamumas ir ūminė kepenų nekrozė, kurie gali baigtis mirtimi.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
Dažni: padidėjęs plaukų slinkimas, egzema, bėrimas (įskaitant makulopapulinį), niežulys, odos džiūvimas.
Nedažni: dilgėlinė.
Labai reti: toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso ir Džonsono sindromas, daugiaformė eritema.
Dažnis nežinomas: odos raudonoji vilkligė, pustulinė psoriazė ir psoriazės pasunkėjimas, vaistinio preparato sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (ang. *DRESS*), odos opa.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai
Dažni: tenosinovitas.
Nedažni: sausgyslės plyšimas.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai
Dažnis nežinomas: inkstų funkcijos nepakankamumas.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai
Dažnis nežinomas: ribinis (laikinas) spermatozoidų koncentracijos sumažėjimas, suminio spermatozoidų skaičiaus sumažėjimas, greitai progresuojantis spermatozoidų judrumo sumažėjimas.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai
Dažni: anoreksija, kūno svorio sumažėjimas (paprastai nereikšmingas), astenija.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Aprašyta lėtinio perdozavimo atvejų pacientams, vartojusiems iki 5 kartų didesnę negu rekomenduojama paros Arava dozę, bei ūminio perdozavimo vaikams ir suaugusiems atvejų. Daugumoje pranešimų apie perdozavimą kenksmingų įvykių neaprašyta. Pastebėtieji kenksmingi įvykiai, atitinkantys leflunomido saugumo pobūdį, buvo pilvo skausmas, pykinimas, viduriavimas, padidėjusi kepenų fermentų koncentracija, anemija, leukopenija, niežulys ir išbėrimas.

Gydymas

Perdozavus leflunomido ar pasireiškus jo toksiniam poveikiui, rekomenduojama skirti kolestiramino arba aktyvintosios anglies eliminacijai pagreitinti. Trys sveiki savanoriai per 24 val. 3 kartus išgėrė 8 g po kolestiramino. Po 24 val. jų plazmoje nustatyta maždaug 40 %, o po 48 val. – 49-65 % sumažėjusi A771726 koncentracija.

Nustatyta, kad aktyvintosios anglies milteliai, iš kurių pagaminta suspensija, vartojami *per os* arba per

nosies-skrandžio vamzdelį (po 50 g kas 6 val., viso 24 val.) per 24 val. aktyviojo metabolito (A771726) koncentraciją plazmoje sumažina 37 %, o per 48 val. – 48 %.
Šias šalinimo procedūras galima kartoti, jei, atsižvelgiant į kliniką, yra būtina.

Hemodializės ir IAPD (ilgalaikės ambulatorinės peritoninės dializės) tyrimai parodė, kad A771726 (pagrindinis leflunomido metabolitas) dializuojant nešalinamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – selektyvūs imunosupresantai. ATC kodas – L04AK01.

Farmakologinės savybės žmogaus organizme

Leflunomidas yra ligos eigą modifikuojantis antireumatinis vaistinis preparatas, kuris slopina proliferaciją.

Farmakologinės savybės gyvūnų organizme

Leflunomido veiksmingumas įrodytas tyrimais su gyvūnų artrito, kitų autoimuninių ligų ir transplantacijos modeliais (ypač šio vaistinio preparato skiriant sensitizacijos fazėje). Šis vaistinis preparatas turi imunomoduliuojančių (imunosupresinių) savybių, slopina proliferaciją ir uždegimą. Su autoimuninių ligų gyvūnų modeliais atliktų tyrimų metu geriausią apsauginį poveikį leflunomidas sukėlė skiriamas ankstyvojoje ligos progresavimo fazėje.
In vivo leflunomidas greitai ir beveik visas metabolizuojamas į A771726, kuris yra aktyvus *in vitro.* Manoma, kad vaistinio preparato gydomasis poveikis priklauso nuo šio metabolito.

Veikimo mechanizmas

Leflunomido aktyvusis metabolitas A771726 slopina žmogaus fermentą dihidroorotato dehidrogenazę ir proliferaciją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Reumatoidinis artritas
Arava efektyvumas reumatoidiniam artritui gydyti įrodytas keturiais kontroliuojamais klinikiniais tyrimais (vienu II fazės ir trim –III). II fazės YU203 tyrimo metu 402 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=102) vartojo placebą, antrosios (n=95) – 5 mg leflunomido per parą, trečiosios (n=101) – 10 mg leflunomido per parą, ketvirtosios (n=104) – 25 mg leflunomido per parą. Gydymas truko 6 mėnesius.
Visiems III fazės tyrime dalyvavusiems ir leflunomidą vartojusiems pacientams pirmąsias 3 dienas skirta pradinė 100 mg paros dozė.
MN301 tyrimo metu 358 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=133) vartojo 20 mg leflunomido per parą, antrosios (n=133) – 2 g sulfasalazino per parą, trečiosios (n=92) – placebą. Gydymas truko 6 mėnesius. MN303 tyrimas buvo fakultatyvus aklas 6 mėnesius trukusio MN301 tyrimo tęsinys be placebo grupės (12 mėnesių lyginti leflunomidas ir sulfasalazinas).
MN302 tyrimo metu 999 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=501) vartojo 20 mg leflunomido per parą, antrosios (n=498) – 7,5 mg (vėliau didinant iki 15 mg) metotreksato per savaitę. Folatų papildų vartojimas buvo fakultatyvus (juos vartojo tik 10 % pacientų). Gydymas truko 12 mėnesių.
US301 tyrimo metu 482 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=182) vartojo 20 mg leflunomido per parą, antrosios (n=182) – 7,5 mg (vėliau didinant iki 15 mg) metotreksato per savaitę, trečiosios (n=118) – placebą. Visi

pacientai kartu vartojo po 1 mg folatų 2 kartus per parą. Gydymas truko 12 mėnesių.

Leflunomidas, vartojamas ne mažesnėmis kaip 10 mg paros dozėmis (10-25 mg YU203 tyrimo metu, 20 mg MN301 ir US301 tyrimų metu), statistiškai reikšmingai veiksmingiau negu placebas sumažino reumatoidinio artrito požymius ir simptomus visų trijų su placebu kontroliuotų tyrimų metu. Atsako dažnis pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus YU203 tyrimo metu buvo 27,7 % vartojant placebą, 31,9 % – vartojant 5 mg leflunomido per parą, 50,5 % – vartojant 10 mg leflunomido per parą ir 54,5 % – vartojant 25 mg leflunomido per parą. III fazės MN301 tyrimo metu atsako dažnis pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus, vartojant 20 mg leflunomido per parą, buvo 54,6 %, vartojant placebą – 28,6 %, o US301 tyrimo metu – atitinkamai 49,4 % ir 26,3 %. Po 12 mėnesių trukusio aktyvaus gydymo nustatytas toks atsako pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus dažnis: vartojant leflunomidą – 52,3 % (MN301 ir MN303 tyrimų metu), 50,5 % (MN302 tyrimo metu) ir 49,4 % (US301 tyrimo metu), vartojant sulfasalaziną – 53,8 % (MN301 ir MN303 tyrimų metu), vartojant metotreksatą – 64,8 % (MN302 tyrimo metu) ir 43,9 % (US301 tyrimo metu). MN302 tyrimo metu leflunomidas buvo reikšmingai mažiau veiksmingas už metotreksatą, tačiau US301 tyrimo metu reikšmingų skirtumų tarp leflunomido ir metotreksato pagal pagrindinius veiksmingumo parametrus nenustatyta. MN301 tyrimo metu nenustatyta skirtumo tarp leflunomido ir sulfasalazino veiksmingumo. Leflunomido gydomasis poveikis pasireikšdavo per mėnesį, stabilizuodavosi per 3-6 mėnesius ir išlikdavo visą gydymo laikotarpį.

Dviejų skirtingų palaikomųjų leflunomido 10 mg ir 20 mg paros dozių veiksmingumo lyginimo tyrimai buvo atlikti paralelinių grupių, atsitiktinių imčių, dvigubai aklu tyrimu, kuriuo įrodomas nemažesnis laipsnis. Gauti rezultatai parodė, kad palaikomoji 20 mg paros dozė buvo veiksmingesnė, o 10 mg palaikomoji paros dozė – saugesnė.

Vaikų populiacija
Daugiacentriame atsitiktinių imčių dvigubai aklu metodu atliktame leflunomido tyrime su veikliaja kontroline grupe dalyvavo 94 pacientai (kiekvienoje grupėje po 47 pacientus). 3 – 17 metų pacientai sirgo jaunatviniu reumatoidiniu artritu, pažeidusiu daug sąnarių (į tai, kokia buvo pradinė ligos forma, neatsižvelgta) ir nebuvo gydyti metotreksatu ar leflunomidu. Tyrimo metu vartota smūginė bei palaikomoji leflunomido dozės priklausė nuo paciento svorio (<20kg, 20-40 kg bei >40kg). Po 16 savaičių statistiškai patikimai geriau į gydymą sureagavo metotreksato vartoję pacientai (vertintas būklės pagal JRA gerėjimo apibrėžimą (GA) pagerėjimas ≥30 %, p=0,02). Reakcija (jei ji buvo) išliko 48 savaites (žr. 4.2 skyrių).
Nepageidaujami reiškiniai vartojant leflunomido bei metotreksato buvo panašūs, tačiau lengvesnių pacientų organizme po dozės pavartojimo preparto ekspozicija buvo santykinai mažesnė (žr. 5.2 skyrių), todėl saugaus bei veiksmingo dozavimo rekomendacijų nustatyti negalima.

Psoriazinis artritas
Arava veiksmingumas buvo tirtas kontroliuojamu, dvigubai aklu metodu atliktu tyrimu 3L01, kuriame dalyvavo 188 atsitiktiniu būdu parinkti pacientai, sergantys psoriaziniu artritu ir vartojantys 20 mg vaistinio preparato dienos dozę. Gydymo trukmė – 6 mėnesiai.

Pacientams, per dieną vartojantiems 20 mg leflunomido, psoriazinio artrito sukelti simptomai palengvėjo daug labiau, negu pacientams, vartojantiems placebo.
PsARC (psoriaziniu artritu sergančių pacientų būklė vartojant vaistinį preparatą) po 6 mėnesių trukusio gydymo pagerėjo 59 % pacientų, vartojusių leflunomido, ir 29,7 %, pacientų, vartojusių placebo (p< 0,0001). Leflunomidas sąnarių funkcijos būklę ir odos pažeidimą gerino vidutiniškai.

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką atlikti tyrimai
Atsitiktinių imčių tyrimo metu vertintas klinikinis leflunomido veiksmingumas, t. y. atsako dažnis LEMAV nevartojusiems pacientams (n=121), kuriems buvo ankstyvoji RA stadija ir kurie per pradinį trijų dienų dvigubai koduotą laikotarpį buvo suskirstyti į dvi paralelines grupes bei vartojo 20 mg arba 100 mg leflunomido dozę. Po pradinio laikotarpio buvo atviras trijų mėnesių palaikomojo gydymo laikotarpis, kurio metu abiejų grupių pacientai vartojo 20 mg leflunomido paros dozę. Įsotinamąją dozę vartojusioje tyrimo populiacijoje didesnio bendrojo palankaus poveikio nebuvo. Saugumo

duomenys, gauti iš abiejų gydymo grupių, atitiko žinomas leflunomido saugumo savybes, tačiau nepageidaujamų virškinimo trakto reiškinių ir kepenų fermentų koncentracijos padidėjimo atvejų dažnis turėjo tendenciją būti didesnis pacientų, vartojusių įsotinamąją 100 mg leflunomido dozę, grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vykstant priešsisteminiam metabolizmui žarnos sienelėje ir kepenyse, leflunomidas greitai virsta aktyviu metabolitu A771726 (atsidaro struktūrinis žiedas jo molekulėje). Su trimis sveikais savanoriais atlikto radioaktyviuoju izotopu žymėto ^{14}C-leflunomido tyrimo metu nepakitusio vaistinio preparato plazmoje, šlapime ar išmatose nerasta. Vis dėlto kitų tyrimų metu plazmoje retais atvejais rasta nepakitusio leflunomido, tačiau jo koncentracija buvo ng/ml lygio. Vienintelis plazmoje rastas radioaktyviuoju izotopu žymėtas metabolitas – A771726. Nuo šio metabolito priklauso visi pagrindiniai Arava poveikiai *in vivo*.

Absorbcija

Su ^{14}C atliktais išsiskyrimo tyrimais nustatyta, kad bent apie 82-95 % leflunomido dozės rezorbuojasi. Didžiausios A771726 koncentracijos plazmoje susidarymo trukmė įvairuoja plačiose ribose (pavartojus vieną leflunomido dozę – 1-24 val.). Leflunomidą galima gerti valgant, kadangi tokiu atveju rezorbuojasi panašus jo kiekis kaip ir vartojant nevalgius. A771726 pusperiodis labai ilgas (apie 2 savaites), todėl norint, kad greičiau susidarytų pusiausvyrinė jo koncentracija, klinikinių tyrimų metu pirmąsias 3 dienas vartota 100 mg įsotinimo dozė. Remiantis apskaičiavimų duomenimis manoma, kad, nevartojant įsotinimo dozės, pusiausvyrinei koncentracijai susidaryti turėtų reikėti beveik dviejų mėnesių. Daugelio dozių tyrimo, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, metu nustatytas linijinis A771726 farmakokinetikos parametrų pobūdis vartojant leflunomidą 5-25 mg dozėmis. Šių tyrimų metu klinikinis poveikis buvo artimai susijęs su A771726 koncentracija plazmoje ir leflunomido paros doze. Vartojant leflunomidą 20 mg paros dozėmis, pusiausvyrinė A771726 koncentracija plazmoje būna vidutiniškai apie 35 µg/ml. A771726 pusiausvyrinė koncentracija plazmoje būna maždaug 33-35 kartus didesnė negu išgėrus vieną leflunomido dozę.

Pasiskirstymas

Žmogaus plazmoje A771726 ekstensyviai jungiasi su baltymais (albuminu). Laisvoji A771726 frakcija sudaro apie 0,62 %. Esant terapinei koncentracijai plazmoje, prie baltymų prisijungęs A771726 kiekis kinta pagal linijinės kinetikos dėsnius. Nustatyta, kad pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu ar lėtiniu inkstų nepakankamumu, plazmoje prie baltymų prisijungęs A771726 kiekis būna šiek tiek mažesnis ir įvairuoja platesniame diapazone. Dėl ekstensyvaus A771726 jungimosi prie baltymų gali nutrūkti kitų ekstensyviai prie baltymų prisijungiančių vaistinių preparatų ryšys su jais. Vis dėlto specialūs tyrimai *in vitro,* esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, su prisijungimu prie plazmos baltymų susijusios sąveikos su varfarinu neparodė. Panašūs tyrimai parodė, kad ibuprofenas ir diklofenakas nenutraukia A771726 ryšio su baltymais, tačiau tolbutamidas padidina laisvąją A771726 frakciją 2-3 kartus. A771726 nutraukia ibuprofeno, diklofenako ir tolbutamido ryšį su baltymais, tačiau šių vaistinių preparatų laisvoji frakcija padidėja tik 10-50 %. Duomenų, rodančių tokios sąveikos klinikinę reikšmę, nėra. A771726 tariamasis pasiskirstymo tūris yra mažas – maždaug 11 litrų (to ir reikėtų tikėtis atsižvelgiant į ekstensyvų šio metabolito jungimąsi prie baltymų). Pasirinktinai į eritrocitus šis metabolitas nepatenka.

Biotransformacija

Leflunomidas metabolizuojamas į vieną pagrindinį metabolitą (A771726) ir daugelį mažiau svarbių, tarp kurių yra TFMA (4-trifluorometilanilinas). Leflunomido metabolinė biotransformacija į A771726 ir vėlesnis A771726 metabolizmas nėra priklausomi nuo vieno fermento. Nustatyta, kad šie procesai vyksta ląstelių mikrosomose ir citozolyje. Sąveikos su cimetidinu (nespecifiniu citochromo P450 inhibitoriumi) ir rifampicinu (nespecifiniu citochromo P450 induktoriumi) tyrimų rezultatai rodo, kad leflunomido dalis, kurią metabolizuoja CYP fermentai *in vivo*, yra nedidelė.

Eliminacija

A771726 eliminacija yra lėta. Tariamasis klirensas – apie 31 ml/val., eliminacijos pusperiodis pacientų organizme – apie dvi savaites. Pavartojus radioaktyviuoju izotopu žymėto leflunomido, vienodas radioaktyvumo kiekis patenka į išmatas (tikriausiai su tulžimi) ir šlapimą. Pavartojus vieną leflunomido dozę, A771726 išmatose ir šlapime rasta 36 dienas. Pagrindiniai šlapime rasti metabolitai – glukuronidiniai leflunomido dariniai (daugiausia jų nustatyta mėginiuose, imtuose pirmąsias 24 val. po vaistinio preparato vartojimo) ir A771726 oksanilo rūgšties darinys. Pagrindinė su vaistiniu preparatu susijusi medžiaga išmatose – A771726.

Su žmonėmis atliktais tyrimais nustatyta, kad geriamoji aktyvintosios anglies miltelių suspensija bei kolestiraminas greitai ir žymiai pagreitina A771726 eliminaciją ir jo koncentracijos plazmoje mažėjimą (žr. 4.9 skyriuje). Manoma, kad šios sąveikos mechanizmas – A771726 dializė virškinimo trakte ir (ar) nutraukta jo enterohepatinė cirkuliacija.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Trys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, ir trys pacientai, kuriems buvo atliekama LAPD, išgėrė po vieną 100 mg leflunomido dozę. A771726 farmakokinetika asmenų, kuriems buvo atliekama LAPD, organizme buvo panaši kaip sveikų savanorių. Hemodializės metu A771726 pasišalino greičiau, tačiau tai nebuvo susiję su vaistinio preparato patekimu į dializatą.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Duomenų apie šio vaistinio preparato vartojimą kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams nėra. Aktyvusis metabolitas A771726 ekstensyviai prisijungia prie baltymų ir šalinamas metabolizmo kepenyse bei išsiskyrimo su tulžimi būdais. Sutrikusi kepenų funkcija gali turėti įtakos šiems procesams.

Vaikų populiacija

A771726 farmakokinetika tirta 73 3 – 17 metų leflunomido išgėrusių pacientų, sirgusių jaunatviniu reumatoidiniu artritu (JRA), pažeidusiu daug sąnarių, organizme. Populiacijos farmakokinetikos analizės rezultatai parodė, kad ≤40 kg sveriančių vaikų organizme sisteminė A771726 ekspozicija buvo mažesnė, palyginti su suaugusiais reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais (vertinta C_{ss}) (žr 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Duomenų apie šio vaistinio preparato farmakokinetiką senyvų (vyresnių kaip 65 metų) žmonių organizme yra nedaug, tačiau jie atitinka farmakokinetikos jaunesnių suaugusių žmonių organizme duomenis.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Per os ir į pilvaplėvės ertmę vartojamo leflunomido ūminio toksiškumo tyrimai atlikti su pelėmis ir žiurkėmis. Pakartotinai skiriant leflunomido *per os* pelėms (iki 3 mėnesių), žiurkėms ir šunims (iki 6 mėnesių) bei beždžionėms (iki mėnesio), nustatyta, kad dėl toksinio poveikio labiausiai pažeidžiami kaulų čiulpai, kraujas, virškinimo traktas, oda, blužnis, užkrūčio liauka ir limfmazgiai. Svarbiausias poveikis buvo anemija, leukopenija, sumažėjęs trombocitų skaičius ir panmielopatija. Jis atspindi pagrindinį šio vaistinio preparato poveikį – DNR sintezės slopinimą. Žiurkių ir šunų organizme rasta Heinz ir (ar) Howell-Jolly kūnelių. Kitą poveikį širdžiai, kepenims, ragenai ir kvėpavimo sistemai galima paaiškinti dėl imuninės sistemos slopinimo kilusiomis infekcijomis. Toksinis poveikis gyvūnams nustatytas skiriant jiems šio vaistinio preparato dozėmis, atitinkančiomis gydomąsias žmogui.

Mutageninio leflunomido poveikio nenustatyta. Vis dėlto metabolitas TFMA (4-trifluorometilanilinas), kurio susidaro nedaug, sukėlė klastogeninį poveikį ir taškinių mutacijų *in vitro*, tačiau apie galimą analogišką jo poveikį *in vivo* informacijos nepakanka.

Su žiurkėmis atlikto kancerogeniškumo tyrimo metu leflunomido potencialaus kancerogeninio poveikio nenustatyta. Su pelėmis atlikto kancerogeniškumo tyrimo metu didžiausios dozės grupės patinams nustatyta padažnėjusi piktybinė limfoma (manoma, kad šis poveikis priklauso nuo leflunomido sukeliamo imuninės sistemos slopinimo). Pelių patelėms priklausomai nuo dozės padažnėjo bronchiolių ir alveolių adenoma bei plaučių karcinoma. Šių tyrimų su pelėmis metu gautų duomenų reikšmė klinikiniam leflunomido vartojimui neaiški.

Su gyvūnų modeliais atlikti tyrimai neparodė, kad leflunomidas veiktų kaip antigenas.
Skiriant žiurkėms ir triušiams leflunomido dozėmis, atitinkančiomis terapines žmonėms, nustatytas embriotoksinis ir teratogeninis poveikis bei (tiriant pakartotinių dozių toksiškumą) kenksmingas poveikis vyriškiems lytiniams organams. Vaisingumas nesumažėjo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys
Kukurūzų krakmolas
Povidonas (E1201)
Krospovidonas (E1202)
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Magnio stearatas (E470b)
Laktozė monohidratas

Plėvelė
Talkas (E553b)
Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 8000
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Lizdinės plokštelės
Laikyti gamintojo pakuotėje.

Buteliukas
Buteliuką laikyti sandarų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Lizdinės plokštelės

Aliuminio-aliuminio lizdinė plokštelė. Pakuotėje yra 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Buteliukas
100 ml didelio tankio polietileno buteliukas plačiu kakleliu su užsukamuoju dangteliu ir įmontuotu džiovikliu. Buteliuke yra 30, 50 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti teikiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1999 m. rugsėjo 2 d.
Paskutinio perregistravimo data 2009 m. liepos 1 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arava 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg leflunomido *(leflunomidum)*.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
Kiekvienoje tabletėje yra 138,42 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Plėvele dengta tabletė yra balta arba balkšva, apvali, maždaug 1 cm skersmens. Vienoje jos pusėje įspaustos raidės "ZBP".

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Leflunomido skiriama suaugusiems pacientams, sergantiems:
- aktyviu reumatoidiniu artritu (tai ligos eigą modifikuojantis antireumatinis vaistinis preparatas),
- aktyviu psoriaziniu artritu.

Neseniai vartoti arba kartu vartojami hepatotoksiški ar hematotoksiški ligos eigą modifikuojantys antireumatiniai vaistiniai preparatai (pvz., metotreksatas) gali padidinti sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojų, todėl, skiriant leflunomido, reikia atidžiai įvertinti laukiamo gydomojo poveikio ir galimo pavojaus santykį.

Jei leflunomidas, neatlikus šalinimo procedūros (žr. 4.4 skyriuje), keičiamas kitu ligos eigą modifikuojančiu antireumatiniu vaistiniu preparatu, sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojus gali būti padidėjęs ilgai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir po to jį stebėti specialistai, turintys reumatoidinio ir psoriazinio artrito gydymo patirties.

Alanininės aminotransferazės (ALT) (arba serumo gliutamatpiruvattransferazės SGPT) koncentraciją ir visų kraujo kūnelių (įskaitant diferencinį leukocitų ir trombocitų) skaičių kartu ir vienodais intervalais būtina tirti:
- prieš skiriant leflunomido;
- kas 2 savaites pirmus 6 gydymo mėnesius;
- kas 8 savaites vėliau (taip pat žr. 4.4 skyriuje).

Dozavimas

- Reumatoidinis artritas. Gydymas leflunomidu paprastai pradedamas įsotinamąja 100 mg doze,

vartojama kartą per parą 3 dienas. Jei įsotinamosios dozės nevartojama, gali sumažėti nepageidaujamų reiškinių rizika (žr. 5.1 skyrių).
Rekomenduojama palaikomoji leflunomido dozė yra nuo 10 mg iki 20 mg 1 kartą per parą, atsižvelgiant į ligos intensyvumą (aktyvumą).

- Psoriazinis artritas. Gydymas leflunomidu pradedamas įsotinamąja 100 mg doze, vartojama kartą per parą 3 dienas.
  Rekomenduojama palaikomoji leflunomido dozė yra 20 mg 1 kartą per parą (žr. 5.1 skyriuje).

Gydomasis poveikis paprastai pasireiškia po 4-6 savaičių ir gali gerėti iki 4-6 mėnesių.

Pacientams, sergantiems lengvu inkstų nepakankamumu, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija
Jaunesniems kaip 18 metų pacientams Arava vartoti nerekomenduojama, kadangi šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas gydant jaunatvinį reumatoidinį artritą (JRA) neįrodytas (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Arava tabletės skirtos vartoti per burną. Tabletes reikia nuryti nepažeistas, užgeriant pakankamu skysčio kiekiu. Maistas neturi įtakos rezorbuojamam leflunomido kiekiui.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas (ypač jei buvo pasireiškęs Stevens-Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė ar daugiaformė eritema) veikliajai medžiagai, pagrindiniam veikliajam metabolitui teriflunomidui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

- Sutrikusi kepenų funkcija.

- Sunkus imunodeficitas, pvz., sergant AIDS.

- Gerokai sutrikusi kaulų čiulpų funkcija, arba jei yra ryški anemija, leukopenija, neutropenija ar trombocitopenija, sukelta ne reumatoidinio ar psoriazinio artrito.

- Sunki infekcija (žr. 4.4 skyriuje).

- Vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų nepakankamumas (šio vaistinio preparato vartojimo tokiems pacientams patirties nepakanka).

- Sunki hipoproteinemija, pvz., sergant nefroziniu sindromu.

- Pacientė yra nėščia ar vaisinga moteris, kuri netaiko patikimos kontracepcijos (pastaroji būtina vartojant leflunomidą ir vėliau, kol aktyvaus metabolito koncentracija plazmoje didesnė kaip 0,02 mg/l (taip pat žr. 4.6 skyriuje). Prieš skiriant moteriai šio vaistinio preparato, reikia įsitikinti, kad ji nenėščia.

- Pacientė yra krūtimi maitinanti moteris (taip pat žr. 4.6 skyriuje).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kartu su Arava nerekomenduojama skirti kitų hepatotoksiškų ar hematotoksiškų ligos eigą modifikuojančių antireumatinių vaistinių preparatų (pvz., metotreksato).

Leflunomido aktyviojo metabolito A771726 pusperiodis yra ilgas (paprastai 1-4 savaitės). Sunkių nepageidaujamų poveikių (pvz., hepatotoksinis, hematotoksinis, alerginės reakcijos, žr. žemiau) gali pasireikšti net baigus vartoti leflunomidą. Dėl to, jei pasireiškia toks toksinis poveikis arba jei dėl kitokių priežasčių A771726 reikia greitai pašalinti iš organizmo, būtina atlikti šalinimo procedūrą (žr. žemiau). Jei yra klinikinių indikacijų, procedūrą galima kartoti.

Apie šalinimo procedūrą ir kitus rekomenduojamus veiksmus planuoto ar neplanuoto nėštumo atveju žr. 4.6 skyriuje.

Kepenų reakcijos

Vartojant leflunomidą, retai pasireiškė sunkus kepenų pažeidimas, net sukėlęs mirtį. Dauguma tokių atvejų įvyko per pirmuosius 6 gydymo mėnesius. Dažnai leflunomidu buvo gydoma kartu su kitais hepatotoksiškais vaistiniais preparatais. Būtina griežtai vykdyti paciento stebėjimo rekomendacijas.

ALT (SGPT) koncentraciją būtina tirti prieš skiriant leflunomido ir paskui, tais pačiais intervalais kaip visų kraujo ląstelių skaičių (pirmus 6 gydymo mėnesius – kas 2 savaites, vėliau – kas 8 savaites).

Nustačius 2-3 kartus viršijančią viršutinę normos ribą ALT (SGPT) koncentraciją, gali būti tikslinga sumažinti dozę (skirti 10 mg vietoje 20 mg). Be to, kas savaitę būtina kartoti šį tyrimą. Jei ALT (SGPT) koncentracija išlieka daugiau kaip 2 kartus didesnė negu viršutinė normos riba arba ją viršija daugiau kaip 3 kartus, būtina nutraukti leflunomido vartojimą ir pradėti šalinimo procedūrą. Nutraukus leflunomido vartojimą rekomenduojama tirti kepenų fermentų kiekį kol jis sunormalėja.

Leflunomidą vartojamiems pacientams rekomenduojama atsisakyti alkoholinių gėrimų, kadangi alkoholio ir leflunomido hepatotoksinis poveikis gali sumuotis.

Didelė leflunomido aktyviojo metabolito A771726 dalis būna prisijungusi prie plazmos baltymų, šis metabolitas pasišalina metabolizmo kepenyse ir išsiskyrimo su tulžimi būdais, todėl, esant hipoproteinemijai, jo koncentracija turėtų būti didesnė. Esant sunkiai hipoproteinemijai ar sutrikus kepenų funkcijai, Arava vartoti negalima (žr. 4.3 skyriuje).

Hematologinės reakcijos

Prieš skiriant leflunomido, kas 2 savaites pirmus 6 gydymo mėnesius ir kas 8 savaites vėliau būtina tirti ALT koncentraciją bei visų kraujo ląstelių skaičių (įskaitant diferencinį leukocitų skaičių ir trombocitų skaičių).

Jei iki leflunomido vartojimo buvo anemija, leukopenija ir (ar) trombocitopenija, taip pat esant ar gresiant kaulų čiulpų funkcijos sutrikimui, hematologinių sutrikimų pavojus yra didesnis. Jei atsiranda tokių pokyčių, reikia svarstyti šalinimo procedūros A771726 koncentracijai plazmoje sumažinti tikslingumą (žr. žemiau).

Jei pasireiškė sunki hematologinė reakcija, pvz., pancitopenija, būtina nutraukti gydymą Arava ir visais kitais kaulų čiulpus slopinančiais vaistiniais preparatais bei pradėti šalinimo procedūrą.

Derinimas su kitais vaistiniais preparatais

Leflunomido derinimas su reumatinėms ligoms gydyti vartojamais antimaliariniais vaistiniais preparatais (pvz., chlorochinu ar hidroksichlorochinu), aukso preparatais (į raumenis ar geriamaisiais), D-penicilaminu, azatioprinu ir kitais imunosupresantais, įskaitant naviko nekrozės faktoriaus alfa inhibitorius, atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais dar nėra pakankamai ištirtas (išskyrus metotreksatą, žr. 4.5 skyriuje). Su kombinuotu gydymu, ypač ilgalaikiu, susiję pavojai nežinomi. Toks gydymas gali sukelti suminį ar net sinergistinį toksinį poveikį (pvz., hepatotoksinį ar hematotoksinį), todėl leflunomido vartoti kartu su kitais ligos eigą modifikuojančiais antireumatiniais vaistiniais preparatais (pvz., metotreksatu) nepatartina.

Teriflunomido vartoti kartu su leflunomidu nerekomenduojama, kadangi leflunomidas yra pirminė teriflunomido medžiaga.

Keitimas kitu vaistiniu preparatu

Leflunomidas ilgai išlieka organizme, todėl jeigu jis keičiamas kitu ligos eigą modifikuojančiu antireumatiniu vaistiniu preparatu (pvz., metotreksatu) neatlikus šalinimo procedūros (žr. žemiau), gana ilgai vaistinių preparatų keliami pavojai gali sumuotis (farmakokinetinė sąveika, toksinis poveikis organams).

Jei neseniai vartoti hepatotoksiški ar hematotoksiški vaistiniai preparatai (pvz., metotreksatas), nepageidaujamos reakcijos taip pat gali būti sunkesnės, todėl, skiriant leflunomido, reikia atidžiai įvertinti laukiamo gydomojo poveikio ir galimo pavojaus santykį. Pacientą, pradėjusį vartoti kitą vaistinį preparatą, iš pradžių rekomenduojama stebėti atidžiau.

Odos reakcijos

Jei pasireiškia opinis stomatitas, leflunomido vartojimą reikia nutraukti.

Aprašyta labai retų atvejų, kai, vartojant leflunomidą, pasireiškė Stevens-Johnson sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė ir vaistinio preparato sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms,* DRESS). Pastebėjus odos ir (ar) gleivinės pokyčių, dėl kurių galima įtarti minėtas sunkias reakcijas, būtina nutraukti gydymą Arava ir visais kitais galbūt su jomis susijusiais vaistiniais preparatais bei nedelsiant pradėti šalinimo procedūrą. Tokiais atvejais būtina pašalinti visą A771726 ir negalima pakartotinai skirti leflunomido (žr. 4.3 skyriuje).

Gauta pranešimų apie po leflunomido vartojimo atsiradusią pustulinę psoriazę ir psoriazės pasunkėjimą. Atsižvelgiant į paciento ligą ir anamnezę, galima apsvarstyti gydymo nutraukimo galimybę.

Gydymo leflunomidu metu pacientams gali atsirasti odos opų. Jeigu įtariama, kad atsirado su leflunomido vartojimu susijusi odos opa, arba jeigu odos opos išlieka nepaisant tinkamo gydymo, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti leflunomido vartojimą ir atlikti visiško šalinimo procedūrą. Sprendimas atnaujinti leflunomido vartojimą po buvusių odos opų turi būti pagrįstas klinikiniu sprendimu dėl tinkamo žaizdos gijimo.

Pacientams, gydomiems leflunomidu, gali sutrikti žaizdų gijimas po operacijos. Atsižvelgiant į individualų vertinimą, galima apsvarstyti galimybę sustabdyti gydymą leflunomidu perioperaciniu laikotarpiu ir atlikti toliau aprašytą šalinimo procedūrą. Nutraukus gydymą, sprendimas atnaujinti gydymą leflunomidu turi būti pagrįstas klinikiniu sprendimu dėl tinkamo žaizdos gijimo.

Infekcijos

Yra žinoma, kad vaistiniais preparatais, kurie slopina imuninę sistemą (taip veikia ir leflunomidas), gali padidinti jautrumą infekcijoms (įskaitant oportunistines). Be to, infekcijos gali būti sunkesnės, todėl jas gali tekti skubiai ir intensyviai gydyti. Dėl to infekcijas gali tekti skubiai ir intensyviai gydyti. Jei pasireiškia sunki ir nekontroliuojama infekcija, gali tekti laikinai nutraukti leflunomido vartojimą ir atklikti šalinimo procedūrą (žr. žemiau).

Gauta pranešimų apie retus progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus pacientams, kurie vartojo imunosupresantų, įskaitant leflunomidą.

Prieš pradedant gydymą, remiantis vietinėmis rekomendacijomis, visus pacientus būtina patikrinti, ar jie neserga aktyvia ar neaktyvia (latentine) tuberkulioze. Toks patikrinimas gali apimti medicininės

anamnezės peržiūrą, galimų ankstesnių kontaktų su tuberkuliozės mikobakterijomis įvertinimą ir (arba) tinkamą atrankinį patikrinimą, pvz., plaučių rentgenogramos, tuberkulino mėginio ir (arba) gama interferono išsiskyrimo bandinio atlikimą, atsižvelgiant į tai, kas aktualu. Vaistinio preparato vartoti skiriantis specialistas turi nepamiršti, kad tuberkulino odos mėginys gali būti tariamai neigiamas, ypač jei pacientas sunkiai serga arba jo imuninė sistema yra nuslopinta. Tuberkulioze sirgę pacientai turi būti atidžiai stebimi, kadangi infekcija gali vėl suaktyvėti.

Kvėpavimo takų reakcijos

Leflunomidą vartojantiems pacientams aprašyta intersticinės plaučių ligos atvejų, taip pat reti plautinės hipertenzijos ir plaučių mazgelių atvejai (žr. 4.8 skyriuje). Intersticinės plaučių ligos ir plautinės hipertenzijos rizika gali būti didesnė pacientams, kurie jau yra sirgę intersticine plaučių liga. Intersticinė plaučių liga – tai komplikacija, kuri gali ūmiai prasidėti gydymo metu ir lemti mirtį. Pasireiškus plaučių sutrikimų simptomų (pvz., kosuliui ir dusuliui), gali tekti nutraukti gydymą ir atitinkamai ištirti pacientą.

Periferinė neuropatija

Gauta pranešimų apie periferinės neuropatijos atvejus pacientams, vartojantiems Arava. Didžiajai daliai pacientų būklė pagerėjo po Arava vartojimo nutraukimo. Tačiau buvo plati išeičių įvairovė, pvz., kai kuriems pacientams neuropatija išnyko, o kai kuriems pacientams išliko persistuojantys simptomai. Vyresniems nei 60 metų pacientams, taip pat kartu vartojantiems neurotoksinių vaistinių preparatų bei cukriniu diabetu sergantiems pacientams periferinės neuropatijos pasireiškimo rizika gali būti didesnė. Jei pacientui vartojančiam Arava pasireiškia periferinė neuropatija, reikia apsvarstyti gydymo Arava nutraukimo ir vaistinio preparato šalinimo iš organizmo procedūros būtinumą (žr. 4.4 skyrių).

Kolitas

Leflunomidu gydytiems pacientams nustatyta kolito, įskaitant mikroskopinį kolitą, atvejų. Leflunomidu gydomiems pacientams, kuriuos vargina nepaaiškinamas ilgalaikis viduriavimas, turi būti atliktos atitinkamos diagnostinės procedūros.

Kraujospūdis

Prieš skiriant leflunomido ir periodiškai gydymo metu reikėtų matuoti kraujospūdį.

Rekomendacijos vyrams, nutarusiems tapti tėvais

Vyrai turėtų žinoti apie galimą toksiškumą vaisiui, susijusį su jų vartojamu leflunomidu. Jei leflunomidą vartoja vyras, taip pat būtina patikima kontracepcija.
Specifinių duomenų apie su tėvu susijusį toksinio poveikio vaisiui pavojų nėra. Neatlikta ir tyrimų su gyvūnais šiam specifiniam pavojui įvertinti. Jei vyras nutaria tapti tėvu, tai, norint sumažinti galimą pavojų vaisiui, gali būti tikslinga nutraukti leflunomido vartojimą ir skirti kolestiramino (3 kartus per parą po 8 g, 11 dienų) arba aktyvintosios anglies miltelių (4 kartus per parą po 50 g, 11 dienų).

Baigus šalinimo procedūrą, reikia ištirti A771726 koncentraciją plazmoje. Praėjus dar bent 14 dienų, šis tyrimas kartojamas. Abu kartus nustačius mažesnę kaip 0,02 mg/l A771726 koncentraciją ir palaukus dar bent 3 mėnesius, toksinio poveikio vaisiui pavojus yra labai mažas.

Šalinimo procedūra

Skiriama 3 kartus per parą po 8 g kolestiramino arba 4 kartus per parą po 50 g aktyvintosios anglies miltelių. Visas pasišalinimo laikotarpis paprastai trunka 11 dienų. Jis gali įvairuoti priklausomai nuo klinikinių ir laboratorinių tyrimų rezultatų.

Laktozė

Arava sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – Lapp laktozės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Poveikis nustatant jonizuotą kalcio kiekį
Gydant leflunomidu ir (arba) teriflunomidu (aktyvusis leflunomido metabolitas), priklausomai nuo naudojamo jonizuoto kalcio analizatoriaus (pvz., kraujo dujų analizatorius), matuojant jonizuoto kalcio kiekį gali būti neteisingai rodomos sumažėjusios vertės. Todėl pacientams, gydomiems leflunomidu arba teriflunomidu, nustatytą sumažėjusį jonizuoto kalcio kiekį būtina dar kartą patikrinti. Jei nustatytos vertės kelia abejonių, rekomenduojama ištirti bendrą pagal albuminą koreguotą kalcio koncentraciją serume.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Jeigu leflunomido skiriama kartu su hepatotoksiškais ar hematotoksiškais vaistiniais preparatais ar tuoj po jų, arba jei tokių vaistinių preparatų skiriama baigus vartoti leflunomidą ir nepraėjus pasišalinimo laikotarpiui, nepageidaujamos reakcijos gali būti sunkesnės (taip pat žr. nurodymus dėl derinimo su kitais vaistiniais preparatais 4.4 skyriuje). Atsižvelgiant į tokius duomenis, vieną šių vaistinių preparatų pakeitus kitu, iš pradžių rekomenduojama dažniau tirti kepenų fermentų aktyvumą ir hematologinius parametrus.

Metotreksatas

Nedidelio tyrimo metu 30 pacientų kartu vartojo 10-20 mg leflunomido per parą ir 10-25 mg metotreksato per savaitę. 5 iš jų nustatytas 2-3 kartus padidėjęs kepenų fermentų kiekis, kuris vėliau sunormalėjo (dviems – toliau vartojant abu šiuos vaistinius preparatus, trims – nutraukus leflunomido vartojimą). Dar 5 pacientams kepenų fermentų kiekis padidėjo daugiau kaip 3 kartus. Tačiau vėliau taip pat sunormalėjo (dviems – toliau vartojant abu šiuos vaistinius preparatus, trims – nutraukus leflunomido vartojimą).

Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, farmakokinetinės sąveikos tarp 10-20 mg paros dozėmis vartojamo leflunomido ir 10-25 mg savaitės dozėmis vartojamo metotreksato nenustatyta.

Vakcinacija

Klinikinių duomenų apie leflunomidą vartojančių pacientų vakcinacijos veiksmingumą ir saugumą nėra. Jų nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis. Jei, baigus vartoti Leflunomide Winthrop, numatoma skiepyti gyvąja susilpninta vakcina, reikia atsižvelgti į ilgą leflunomido pusinės eliminacijos laiką.

Varfarinas ir kiti kumarinų grupės antikoaguliantai

Gauta pranešimų apie protrombino laiko pailgėjimo atvejus pacientams, kurie leflunomido vartojo kartu su varfarinu. Klinikinės farmakologijos tyrimo metu nustatyta farmakodinaminė varfarino ir A771726 sąveika (žr. toliau). Dėl šios priežasties, kartu su leflunomidu vartojant varfarino ar kitų kumarino grupės antikoaguliantų, rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (angl. *international normalised ratio*, INR) ir paciento būklę.

NVNU ir (ar) kortikosteroidai

Jei pacientas vartoja nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) ir (ar) kortikosteroidų, tai, pradėjęs gydytis leflunomidu, gali tęsti jų vartojimą.

Kitų vaistinių preparatų poveikis leflunomidui

Kolestiraminas ar aktyvintoji anglis

Pacientams, besigydantiems leflunomidu, nerekomenduojama vartoti kolestiramino ar aktyvintosios anglies miltelių, kadangi šie vaistiniais preparatai greitai ir ryškiai mažina leflunomido aktyviojo metabolito - A771726 – koncentraciją plazmoje (taip pat žr. 5 skyriuje). Manoma, kad šios sąveikos mechanizmas – nutraukta A771726 enterohepatinė recirkuliacija ir (ar) jo dializė virškinimo trakte.

CYP450 inhibitoriai ir induktoriai

In vitro slopinimo tyrimų su žmogaus kepenų mikrosomomis metu gauti duomenys rodo, kad citochromo P450 (CYP) izofermentai 1A2, 2C19 ir 3A4 dalyvauja leflunomido metabolizme. Tiriant leflunomido sąveiką su nespecifiniu silpnu citochromo P450 inhibitoriumi cimetidinu *in vivo*, reikšmingo poveikio A771726 ekspozicijai nenustatyta. Pacientams, vartojantiems nespecifinį citochromo P450 (CYP) induktorių rifampiciną daugkartinėmis dozėmis ir išgėrusiems vieną leflunomido dozę, nustatyta maždaug 40 % didesnė didžiausioji A771726 koncentracija, tačiau plotas po A771726 koncentracijos kreive reikšmingai nepakito. Šios sąveikos mechanizmas neaiškus.

Leflunomido poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Geriamieji kontraceptikai

Tyrimo metu sveikoms savanorėms moterims kartu vartojant leflunomidą ir trifazį geriamąjį kontraceptiką, kurio sudėtyje yra 30 mikrogramų etinilestradiolio, pastarojo kontracepcinis veiksmingumas nesumažėjo, A771726 farmakokinetikos rodikliai įvairavo įprastinėse ribose. Buvo nustatyta farmakokinetinė geriamųjų kontraceptikų ir A771726 sąveika (žr. toliau).

Buvo atlikti toliau nurodyti A771726 (pagrindinio veikliojo leflunomido metabolito) farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos tyrimai. Kadangi panašios vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos, leflunomido vartojant rekomenduojamomis dozėmis, paneigti negalima, pacientus gydant leflunomidu būtina atsižvelgti į toliau pateikiamus tyrimų rezultatus ir rekomendacijas.

Poveikis repaglinidui (CYP2C8 substratui)
Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo padidėjo vidutiniai repaglinido C_{max} ir AUC rodmenys (atitinkamai 1,7 ir 2,4 karto), tai rodo, kad A771726 yra CYP2C8 inhibitorius *in vivo*. Dėl šios priežasties rekomenduojama stebėti pacientus, kurie kartu su leflunomidu vartoja CYP2C8 metabolizuojamų vaistinių preparatų, pvz., repaglinido, paklitakselio, pioglitazono ar roziglitazono, kadangi gali padidėti jų ekspozicija.

Poveikis kofeinui (CYP1A2 substratui)
Vartojant kartotines A771726 dozes, atitinkamai 18 % ir 55 %, sumažėjo vidutiniai kofeino (CYP1A2 substrato) C_{max} ir AUC rodmenys, tai rodo, kad A771726 gali būti silpnas CYP1A2 induktorius *in vivo*. Dėl šios priežasties gydymo leflunomidu metu vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP1A2 (pvz., duloksetino, alosetrono, teofilino ir tizanidino) būtina vartoti atsargiai, kadangi gali sumažėti jų veiksmingumas.

Poveikis organinių anijonų nešiklio 3 (angl. *organic anion transporter 3*, OAT3) substratams
Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo padidėjo vidutiniai cefakloro C_{max} ir AUC rodmenys (atitinkamai 1,43 ir 1,54 karto), tai rodo, kad A771726 yra OAT3 inhibitorius *in vivo*. Dėl šios priežasties OAT3 substratų, pvz., cefakloro, benzilpenicilino, ciprofloksacino, indometacino, ketoprofeno, furozemido, cimetidino, metotreksato, zidovudino, kartu su leflunomidu rekomenduojama vartoti atsargiai.

Poveikis BCRP (krūties vėžio atsparumo baltymui, angl. *breast cancer resistant protein*) ir (arba) organinių anijonų pernašos polipeptido B1 ir B3 (angl. *organic anion transporting polypeptide B1 and*

B3, OATP1B1/B3) substratams
Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo padidėjo vidutiniai rozuvastatino C_{max} ir AUC rodmenys (atitinkamai 2,65 ir 2,51 karto). Vis dėlto toks rozuvastatino ekspozicijos plazmoje padidėjimas akivaizdžios įtakos HMG-CoA reduktazės aktyvumui neturėjo. Kartu su leflunomidu vartojamo rozuvastatino dozė negali būti didesnė kaip 10 mg kartą per parą. Leflunomido vartoti kartu su kitais BCRP substratais (pvz., metotreksatu, topotekanu, sulfasalazinu, daunorubicinu, doksorubicinu) ir OATP grupės medžiagomis, ypač HMG-CoA reduktazės inhibitoriais, (pvz., simvastatinu, atorvastatinu, pravastatinu, metotreksatu, nateglinidu, repaglinidu, rifampicinu) taip pat būtina vartoti atsargiai. Pacientus būtina atidžiai stebėti, ar neatsiranda per didelės minėtų vaistinių preparatų ekspozicijos požymių ir simptomų, be to, reikia apsvarstyti tokių vaistinių preparatų dozės sumažinimą.

Poveikis geriamiesiems kontraceptikams (0,03 mg etinilestradiolio ir 0,15 mg levonorgestrelio)
Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo padidėjo vidutiniai etinilestradiolio C_{max} ir AUC_{0-24} rodmenys (atitinkamai 1,58 ir 1,54 karto) bei vidutiniai levonorgestrelio C_{max} ir AUC_{0-24} rodmenys (atitinkamai 1,33 ir 1,41 karto). Nors ir nėra tikėtina, kad tokia sąveika mažintų geriamųjų kontraceptikų veiksmingumą, vis dėlto būtina atsižvelgti į vartojamų geriamųjų kontraceptikų pobūdį.

Poveikis varfarinui (CYP2C9 substratui)
Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo poveikio S-varfarino farmakokinetikai nepasireiškė, tai rodo, kad A771726 nėra CYP2C9 inhibitorius ar induktorius. Vis dėlto, A771726 vartojant kartu su varfarinu, didžiausias tarptautinis normalizuotas santykis (angl. *international normalised ratio*, INR) sumažėjo 25 %, palyginti su INR vartojant vien varfarino. Dėl to, varfarino vartojant su leflunomidu, rekomenduojama atidžiai stebėti INR ir paciento būklę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Įtariama, kad veiklusis leflunomido metabolitas A771726 sukelia sunkių apsigimimų, jei vaistinio preparato vartojama nėštumo metu. Arava vartoti nėščioms moterims draudžiama (žr. 4.3 skyriuje).

Vaisingo amžiaus moterys gydymo metu ir du metus po jo nutraukimo (žr. “laukimo laikotarpis”) arba ne trumpiau kaip11 parų po gydymo (žr. žemiau “šalinimo procedūra”) turi vartoti efektyvių kontraceptikų.

Pacientę būtina perspėti, kad, laiku neprasidėjus menstruacijoms arba dėl kitokios priežasties įtarus pastojimą, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją dėl galimo nėštumo. Paaiškėjus, kad moteris pastojo, gydytojas turi jai papasakoti apie nėštumui kylantį pavojų. Žemiau aprašytos šalinimo procedūros būdu greitai (kai tik laiku neprasideda menstruacijos) sumažinus aktyviojo metabolito koncentraciją kraujyje, leflunomido keliamas pavojus vaisiui galbūt gali sumažėti.

Nedidelio prospektyvinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo leflunomido vartojimo metu atsitiktinai pastojusios ir vaistinio preparato vartojusios ne ilgiau kaip tris savaites po pastojimo moterys (n=64), kurioms buvo atlikta vaistinio preparato šalinimo procedūra, reikšmingi pagrindinių struktūrinių defektų (5,4%) bendro dažnio pokyčiai (p=13) nenustatyti, lyginant su bet kuria iš palyginamųjų grupių (4,2% atitinkamos ligos grupėje [n=108] ir 4,2% sveikų besilaukiančių moterų grupėje [n=78]).

Leflunomidą vartojančiai moteriai nutarus pastoti, rekomenduojama atlikti vieną žemiau nurodytų procedūrų norint išvengti toksinės A771726 koncentracijos poveikio vaisiui (šių procedūrų tikslas – pasiekti mažesnę kaip 0,02 mg/l koncentraciją).

Laukimo laikotarpis

Galima tikėtis, kad plazmoje ilgai išliks didesnė kaip 0,02 mg/l A771726 koncentracija. Baigus vartoti leflunomidą, maždaug po 2 metų ji turėtų pasidaryti mažesnė kaip 0,02 mg/l.

A771726 koncentracija plazmoje pirmąjį kartą tiriama praėjus 2 metų laukimo laikotarpiui, antrąjį – praėjus dar bent 14 dienų. Abu kartus nustačius mažesnę kaip 0,02 mg/l koncentraciją plazmoje, teratogeninio poveikio pavojaus neturėtų būti.

Daugiau informacijos apie laboratorinius tyrimus gali suteikti registravimo liudijimo turėtojas arba vietinis jo atstovas (žr. 7 skyriuje).

Šalinimo procedūra

Baigus vartoti leflunomidą, skiriama:
- 3 kartus per parą po 8 g kolestiramino (11 dienų);
- arba 4 kartus per parą po 50 g aktyvintosios anglies miltelių (11 dienų).

Baigus bet kurią šalinimo procedūrą, būtina 2 kartus patikrinti aktyviojo metabolito koncentraciją (nuo vieno tyrimo iki kito turėtų praeiti bent 14 dienų). Pirmąjį kartą nustačius mažesnę kaip 0,02 mg/l koncentraciją plazmoje, iki apvaisinimo turi praeiti bent 1,5 mėnesio.

Vaisingas moteris reikia informuoti, kad, baigus vartoti leflunomidą, pastoti galima tik po 2 metų. Jei tiek laukti, taikant patikimą kontracepciją, yra nepatogu, gali būti patartina profilaktiškai atlikti šalinimo procedūrą.

Tiek kolestiraminas, tiek aktyvintosios anglies milteliai gali turėti įtakos estrogenų ir progestagenų rezorbcijai, todėl, šalinant vaistinį preparatą kolestiraminu ar aktyvintąja anglimi, geriamųjų kontraceptikų poveikis gali būti nepatikimas, rekomenduojama pasirinkti kitą kontracepcijos būdą.

Žindymas

Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys rodo, kad leflunomido ar jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Atsižvelgiant į tai, žindyvėms šio vaistinio preparato vartoti negalima.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais poveikio patinų ir patelių vislumui neparodė, tačiau kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų metu pasireiškė nepageidaujamas poveikis patinų dauginimosi organams (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dėl kai kurių nepageidaujamų reakcijų, pvz., galvos svaigimo gali sutrikti gebėjimas sutelkti dėmesį ir reakcija. Tokį poveikį pajutęs pacientas turėtų nevairuoti automobilio ir nevaldyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių apibendrinimas

Dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas leflunomido poveikis buvo nedidelis kraujo spaudimo padidėjimas, leukopenija, parestezija, galvos skausmas, galvos svaigimas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, burnos gleivinės sutrikimai (pvz., aftinis stomatitas, burnos opos), pilvo skausmas, plaukų slinkimo sustiprėjimas, egzema, išbėrimas (įskaitant makulopapulinį), niežulys, odos sausumas, tenosinovitas, KFK koncentracijos padidėjimas, anoreksija, kūno svorio sumažėjimas (paprastai nereikšmingas), astenija, lengva alerginė reakcija ir kepenų funkcijos rodmenų (transaminazių, ypač ALT, rečiau gama glutamiltransferazės, šarminės fosfatazės, bilirubino) koncentracijos padidėjimas.

Tikėtino nepageidaujamo poveikio pasireiškimo dažnumo klasifikacija.

Labai dažni (≥1/10), dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10), nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100), reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000), labai reti <1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Infekcijos ir infestacijos
Reti: sunkios infekcijos, įskaitant sepsį, kuris gali baigtis mirtimi.

Kaip ir kiti imuninę sistemą slopinantys vaistiniai preparatai, leflunomidas gali padidinti jautrumą infekcijoms, įskaitant oportunistines (taip pat žr. 4.4 skyriuje), todėl gali padidėti bendras infekcinių ligų (ypač rinito, bronchito ir pneumonijos) dažnis.

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)
Vartojant kai kurių imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, padidėja piktybinių ligų, ypač limfoproliferacinių, pavojus.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai
Dažni: leukopenija (leukocitų > 2×10^9/l).
Nedažni: anemija, nežymi trombocitopenija (trombocitų < 100×10^9/l).
Reti: pancitopenija (tikriausiai dėl proliferacijos slopinimo), leukopenija (leukocitų < 2×10^9/l), eozinofilija.
Labai reti: agranulocitozė.

Neseniai vartoti, kartu su šiuo vaistiniu preparatu ar po jo vartojami potencialiai mielotoksiški vaistiniai preparatai gali didinti poveikio kraujui riziką.

Imuninės sistemos sutrikimai
Dažni: lengvos alerginės reakcijos.
Labai reti: sunkios anafilaksinės ar anafilaktoidinės reakcijos, vaskulitas, įskaitant nekrozuojantį odos vaskulitą.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai
Dažni: KFK koncentracijos padidėjimas.
Nedažni: hipokalemija, hiperlipemija, hipofosfatemija.
Reti: LDH koncentracijos padidėjimas.
Dažnis nežinomas: hipourikemija.

Psichikos sutrikimai
Nedažni: nerimas.

Nervų sistemos sutrikimai
Dažni: parestezija, galvos skausmas, galvos svaigimas, periferinė neuropatija

Širdies sutrikimai
Dažni: nedidelis kraujo spaudimo padidėjimas.
Reti: didelis kraujo spaudimo padidėjimas.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai
Reti: intersticinė plaučių liga (įskaitant intersticinį pneumonitą), kuri gali lemti mirtį.
Dažnis nežinomas: plautinė hipertenzija, plaučių mazgeliai.

Virškinimo trakto sutrikimai
Dažni: kolitas, įskaitant mikroskopinį kolitą, pvz., limfocitinis kolitas, kolageninis kolitas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, burnos gleivinės sutrikimai (pvz., aftinis stomatitas, burnos opos), pilvo skausmas.

Nedažni: sutrikęs skonis.
Labai reti: pankreatitas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai
Dažni: kepenų funkcijos rodmenų (transaminazių, ypač ALT, rečiau gama glutamiltransferazės, šarminės fosfatazės, bilirubino) koncentracijos padidėjimas
Reti: hepatitas, gelta ar tulžies stazė.
Labai reti: sunkus kepenų pažeidimas, pvz., kepenų funkcijos nepakankamumas ir ūminė kepenų nekrozė, kurie gali baigtis mirtimi.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
Dažni: padidėjęs plaukų slinkimas, egzema, bėrimas (įskaitant makulopapulinį), niežulys, odos džiūvimas.
Nedažni: dilgėlinė.
Labai reti: toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso ir Džonsono sindromas, daugiaformė eritema.
Dažnis nežinomas: odos raudonoji vilkligė, pustulinė psoriazė ir psoriazės pasunkėjimas, vaistinio preparato sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (ang. *DRESS*), odos opa.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai
Dažni: tenosinovitas.
Nedažni: sausgyslės plyšimas.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai
Dažnis nežinomas: inkstų funkcijos nepakankamumas.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai
Dažnis nežinomas: ribinis (laikinas) spermatozoidų koncentracijos sumažėjimas, suminio spermatozoidų skaičiaus sumažėjimas, greitai progresuojantis spermatozoidų judrumo sumažėjimas.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai
Dažni: anoreksija, kūno svorio sumažėjimas (paprastai nereikšmingas), astenija.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Aprašyta lėtinio perdozavimo atvejų pacientams, vartojusiems iki 5 kartų didesnę negu rekomenduojama paros Arava dozę, bei ūminio perdozavimo vaikams ir suaugusiems atvejų. Daugumoje pranešimų apie perdozavimą kenksmingų įvykių neaprašyta. Pastebėtieji kenksmingi įvykiai, atitinkantys leflunomido saugumo pobūdį, buvo pilvo skausmas, pykinimas, viduriavimas, padidėjusi kepenų fermentų koncentracija, anemija, leukopenija, niežulys ir išbėrimas.

Gydymas

Perdozavus leflunomido ar pasireiškus jo toksiniam poveikiui, rekomenduojama skirti kolestiramino arba aktyvintosios anglies eliminacijai pagreitinti. Trys sveiki savanoriai per 24 val. 3 kartus išgėrė 8 g po kolestiramino. Po 24 val. jų plazmoje nustatyta maždaug 40 %, o po 48 val. – 49-65 % sumažėjusi A771726 koncentracija.

Nustatyta, kad aktyvintosios anglies milteliai, iš kurių pagaminta suspensija, vartojami *per os* arba per nosies-skrandžio vamzdelį (po 50 g kas 6 val., viso 24 val.) per 24 val. aktyviojo metabolito (A771726) koncentraciją plazmoje sumažina 37 %, o per 48 val. – 48 %.
Šias šalinimo procedūras galima kartoti, jei, atsižvelgiant į kliniką, yra būtina.

Hemodializės ir IAPD (ilgalaikės ambulatorinės peritoninės dializės) tyrimai parodė, kad A771726 (pagrindinis leflunomido metabolitas) dializuojant nešalinamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – selektyvūs imunosupresantai. ATC kodas – L04AK01.

Farmakologinės savybės žmogaus organizme

Leflunomidas yra ligos eigą modifikuojantis antireumatinis vaistinis preparatas, kuris slopina proliferaciją.

Farmakologinės savybės gyvūnų organizme

Leflunomido veiksmingumas įrodytas tyrimais su gyvūnų artrito, kitų autoimuninių ligų ir transplantacijos modeliais (ypač šio vaistinio preparato skiriant sensitizacijos fazėje). Šis vaistinis preparatas turi imunomoduliuojančių (imunosupresinių) savybių, slopina proliferaciją ir uždegimą. Su autoimuninių ligų gyvūnų modeliais atliktų tyrimų metu geriausią apsauginį poveikį leflunomidas sukėlė skiriamas ankstyvojoje ligos progresavimo fazėje.
In vivo leflunomidas greitai ir beveik visas metabolizuojamas į A771726, kuris yra aktyvus *in vitro.* Manoma, kad vaistinio preparato gydomasis poveikis priklauso nuo šio metabolito.

Veikimo mechanizmas

Leflunomido aktyvusis metabolitas A771726 slopina žmogaus fermentą dihidroorotato dehidrogenazę ir proliferaciją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Reumatoidinis artritas
Arava efektyvumas reumatoidiniam artritui gydyti įrodytas keturiais kontroliuojamais klinikiniais tyrimais (vienu II fazės ir trim –III). II fazės YU203 tyrimo metu 402 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=102) vartojo placebą, antrosios (n=95) – 5 mg leflunomido per parą, trečiosios (n=101) – 10 mg leflunomido per parą, ketvirtosios (n=104) – 25 mg leflunomido per parą. Gydymas truko 6 mėnesius.
Visiems III fazės tyrime dalyvavusiems ir leflunomidą vartojusiems pacientams pirmąsias 3 dienas skirta pradinė 100 mg paros dozė.
MN301 tyrimo metu 358 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=133) vartojo 20 mg leflunomido per parą, antrosios (n=133) – 2 g sulfasalazino per parą, trečiosios (n=92) – placebą. Gydymas truko 6 mėnesius. MN303 tyrimas buvo fakultatyvus aklas 6 mėnesius trukusio MN301 tyrimo tęsinys be placebo grupės (12 mėnesių lyginti leflunomidas ir sulfasalazinas).
MN302 tyrimo metu 999 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=501) vartojo 20 mg leflunomido per parą, antrosios (n=498) – 7,5 mg (vėliau didinant iki 15 mg) metotreksato per savaitę. Folatų papildų vartojimas buvo fakultatyvus (juos vartojo tik 10 % pacientų). Gydymas truko 12 mėnesių.
US301 tyrimo metu 482 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias

grupes: pirmosios grupės pacientai (n=182) vartojo 20 mg leflunomido per parą, antrosios (n=182) – 7,5 mg (vėliau didinant iki 15 mg) metotreksato per savaitę, trečiosios (n=118) – placebą. Visi pacientai kartu vartojo po 1 mg folatų 2 kartus per parą. Gydymas truko 12 mėnesių.

Leflunomidas, vartojamas ne mažesnėmis kaip 10 mg paros dozėmis (10-25 mg YU203 tyrimo metu, 20 mg MN301 ir US301 tyrimų metu), statistiškai reikšmingai veiksmingiau negu placebas sumažino reumatoidinio artrito požymius ir simptomus visų trijų su placebu kontroliuotų tyrimų metu. Atsako dažnis pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus YU203 tyrimo metu buvo 27,7 % vartojant placebą, 31,9 % – vartojant 5 mg leflunomido per parą, 50,5 % – vartojant 10 mg leflunomido per parą ir 54,5 % – vartojant 25 mg leflunomido per parą. III fazės MN301 tyrimo metu atsako dažnis pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus, vartojant 20 mg leflunomido per parą, buvo 54,6 %, vartojant placebą – 28,6 %, o US301 tyrimo metu – atitinkamai 49,4 % ir 26,3 %. Po 12 mėnesių trukusio aktyvaus gydymo nustatytas toks atsako pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus dažnis: vartojant leflunomidą – 52,3 % (MN301 ir MN303 tyrimų metu), 50,5 % (MN302 tyrimo metu) ir 49,4 % (US301 tyrimo metu), vartojant sulfasalaziną – 53,8 % (MN301 ir MN303 tyrimų metu), vartojant metotreksatą – 64,8 % (MN302 tyrimo metu) ir 43,9 % (US301 tyrimo metu). MN302 tyrimo metu leflunomidas buvo reikšmingai mažiau veiksmingas už metotreksatą, tačiau US301 tyrimo metu reikšmingų skirtumų tarp leflunomido ir metotreksato pagal pagrindinius veiksmingumo parametrus nenustatyta. MN301 tyrimo metu nenustatyta skirtumo tarp leflunomido ir sulfasalazino veiksmingumo. Leflunomido gydomasis poveikis pasireikšdavo per mėnesį, stabilizuodavosi per 3-6 mėnesius ir išlikdavo visą gydymo laikotarpį.

Dviejų skirtingų palaikomųjų leflunomido 10 mg ir 20 mg paros dozių veiksmingumo lyginimo tyrimai buvo atlikti paralelinių grupių, atsitiktinių imčių, dvigubai aklutyrimu, kuriuo įrodomas nemažesnis laipsnis. Gauti rezultatai parodė, kad palaikomoji 20 mg paros dozė buvo veiksmingesnė, o 10 mg palaikomoji paros dozė – saugesnė.

Vaikų populiacija
Daugiacentriame atsitiktinių imčių dvigubai aklu metodu atliktame leflunomido tyrime su veikliaja kontroline grupe dalyvavo 94 pacientai (kiekvienoje grupėje po 47 pacientus). 3 – 17 metų pacientai sirgo jaunatviniu reumatoidiniu artritu, pažeidusiu daug sąnarių (į tai, kokia buvo pradinė ligos forma, neatsižvelgta) ir nebuvo gydyti metotreksatu ar leflunomidu. Tyrimo metu vartota smūginė bei palaikomoji leflunomido dozės priklausė nuo paciento svorio (<20kg, 20-40 kg bei >40kg). Po 16 savaičių statistiškai patikimai geriau į gydymą sureagavo metotreksato vartoję pacientai (vertintas būklės pagal JRA gerėjimo apibrėžimą (GA) pagerėjimas ≥30 %, p=0,02). Reakcija (jei ji buvo) išliko 48 savaites (žr. 4.2 skyrių).
Nepageidaujami reiškiniai vartojant leflunomido bei metotreksato buvo panašūs, tačiau lengvesnių pacientų organizme po dozės pavartojimo preparto ekspozicija buvo santykinai mažesnė (žr. 5.2 skyrių), todėl saugaus bei veiksmingo dozavimo rekomendacijų nustatyti negalima.

Psoriazinis artritas
Arava veiksmingumas buvo tirtas kontroliuojamu, dvigubai aklu metodu atliktu tyrimu 3L01, kuriame dalyvavo 188 atsitiktiniu būdu parinkti pacientai, sergantys psoriaziniu artritu ir vartojantys 20 mg vaistinio preparato dienos dozę. Gydymo trukmė – 6 mėnesiai.

Pacientams, per dieną vartojantiems 20 mg leflunomido, psoriazinio artrito sukelti simptomai palengvėjo daug labiau, negu pacientams, vartojantiems placebo.
PsARC (psoriaziniu artritu sergančių pacientų būklė vartojant vaistinį preparatą) po 6 mėnesių trukusio gydymo pagerėjo 59 % pacientų, vartojusių leflunomido, ir 29,7 %, pacientų, vartojusių placebo (p< 0,0001). Leflunomidas sąnarių funkcijos būklę ir odos pažeidimą gerino vidutiniškai.

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką atlikti tyrimai
Atsitiktinių imčių tyrimo metu vertintas klinikinis leflunomido veiksmingumas, t. y. atsako dažnis LEMAV nevartojusiems pacientams (n=121), kuriems buvo ankstyvoji RA stadija ir kurie per pradinį trijų dienų dvigubai koduotą laikotarpį buvo suskirstyti į dvi paralelines grupes bei vartojo 20 mg arba 100 mg leflunomido dozę. Po pradinio laikotarpio buvo atviras trijų mėnesių palaikomojo gydymo

laikotarpis, kurio metu abiejų grupių pacientai vartojo 20 mg leflunomido paros dozę. Įsotinamąją dozę vartojusioje tyrimo populiacijoje didesnio bendrojo palankaus poveikio nebuvo. Saugumo duomenys, gauti iš abiejų gydymo grupių, atitiko žinomas leflunomido saugumo savybes, tačiau nepageidaujamų virškinimo trakto reiškinių ir kepenų fermentų koncentracijos padidėjimo atvejų dažnis turėjo tendenciją būti didesnis pacientų, vartojusių įsotinamąją 100 mg leflunomido dozę, grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vykstant priešsisteminiam metabolizmui žarnos sienelėje ir kepenyse, leflunomidas greitai virsta aktyviu metabolitu A771726 (atsidaro struktūrinis žiedas jo molekulėje). Su trimis sveikais savanoriais atlikto radioaktyviuoju izotopu žymėto ^{14}C-leflunomido tyrimo metu nepakitusio vaistinio preparato plazmoje, šlapime ar išmatose nerasta. Vis dėlto kitų tyrimų metu plazmoje retais atvejais rasta nepakitusio leflunomido, tačiau jo koncentracija buvo ng/ml lygio. Vienintelis plazmoje rastas radioaktyviuoju izotopu žymėtas metabolitas – A771726. Nuo šio metabolito priklauso visi pagrindiniai Arava poveikiai *in vivo*.

Absorbcija

Su ^{14}C atliktais išsiskyrimo tyrimais nustatyta, kad bent apie 82-95 % leflunomido dozės rezorbuojasi. Didžiausios A771726 koncentracijos plazmoje susidarymo trukmė įvairuoja plačiose ribose (pavartojus vieną leflunomido dozę – 1-24 val.). Leflunomidą galima gerti valgant, kadangi tokiu atveju rezorbuojasi panašus jo kiekis kaip ir vartojant nevalgius. A771726 pusperiodis labai ilgas (apie 2 savaites), todėl norint, kad greičiau susidarytų pusiausvyrinė jo koncentracija, klinikinių tyrimų metu pirmąsias 3 dienas vartota 100 mg įsotinimo dozė. Remiantis apskaičiavimų duomenimis manoma, kad, nevartojant įsotinimo dozės, pusiausvyrinei koncentracijai susidaryti turėtų reikėti beveik dviejų mėnesių. Daugelio dozių tyrimo, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, metu nustatytas linijinis A771726 farmakokinetikos parametrų pobūdis vartojant leflunomidą 5-25 mg dozėmis. Šių tyrimų metu klinikinis poveikis buvo artimai susijęs su A771726 koncentracija plazmoje ir leflunomido paros doze. Vartojant leflunomidą 20 mg paros dozėmis, pusiausvyrinė A771726 koncentracija plazmoje būna vidutiniškai apie 35 µg/ml. A771726 pusiausvyrinė koncentracija plazmoje būna maždaug 33-35 kartus didesnė negu išgėrus vieną leflunomido dozę.

Pasiskirstymas

Žmogaus plazmoje A771726 ekstensyviai jungiasi su baltymais (albuminu). Laisvoji A771726 frakcija sudaro apie 0,62 %. Esant terapinei koncentracijai plazmoje, prie baltymų prisijungęs A771726 kiekis kinta pagal linijinės kinetikos dėsnius. Nustatyta, kad pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu ar lėtiniu inkstų nepakankamumu, plazmoje prie baltymų prisijungęs A771726 kiekis būna šiek tiek mažesnis ir įvairuoja platesniame diapazone. Dėl ekstensyvaus A771726 jungimosi prie baltymų gali nutrūkti kitų ekstensyviai prie baltymų prisijungiančių vaistinių preparatų ryšys su jais. Vis dėlto specialūs tyrimai *in vitro,* esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, su prisijungimu prie plazmos baltymų susijusios sąveikos su varfarinu neparodė. Panašūs tyrimai parodė, kad ibuprofenas ir diklofenakas nenutraukia A771726 ryšio su baltymais, tačiau tolbutamidas padidina laisvąją A771726 frakciją 2-3 kartus. A771726 nutraukia ibuprofeno, diklofenako ir tolbutamido ryšį su baltymais, tačiau šių vaistinių preparatų laisvoji frakcija padidėja tik 10-50 %. Duomenų, rodančių tokios sąveikos klinikinę reikšmę, nėra. A771726 tariamasis pasiskirstymo tūris yra mažas – maždaug 11 litrų (to ir reikėtų tikėtis atsižvelgiant į ekstensyvų šio metabolito jungimąsi prie baltymų). Pasirinktinai į eritrocitus šis metabolitas nepatenka.

Biotransformacija

Leflunomidas metabolizuojamas į vieną pagrindinį metabolitą (A771726) ir daugelį mažiau svarbių, tarp kurių yra TFMA (4-trifluorometilanilinas). Leflunomido metabolinė biotransformacija į A771726 ir vėlesnis A771726 metabolizmas nėra priklausomi nuo vieno fermento. Nustatyta, kad šie procesai vyksta ląstelių mikrosomose ir citozolyje. Sąveikos su cimetidinu (nespecifiniu citochromo P450

inhibitoriumi) ir rifampicinu (nespecifiniu citochromo P450 induktoriumi) tyrimų rezultatai rodo, kad leflunomido dalis, kurią metabolizuoja CYP fermentai *in vivo*, yra nedidelė.

Eliminacija

A771726 eliminacija yra lėta. Tariamasis klirensas – apie 31 ml/val., eliminacijos pusperiodis pacientų organizme – apie dvi savaites. Pavartojus radioaktyviuoju izotopu žymėto leflunomido, vienodas radioaktyvumo kiekis patenka į išmatas (tikriausiai su tulžimi) ir šlapimą. Pavartojus vieną leflunomido dozę, A771726 išmatose ir šlapime rasta 36 dienas. Pagrindiniai šlapime rasti metabolitai – glukuronidiniai leflunomido dariniai (daugiausia jų nustatyta mėginiuose, imtuose pirmąsias 24 val. po vaistinio preparato vartojimo) ir A771726 oksanilo rūgšties darinys. Pagrindinė su vaistiniu preparatu susijusi medžiaga išmatose – A771726.

Su žmonėmis atliktais tyrimais nustatyta, kad geriamoji aktyvintosios anglies miltelių suspensija bei kolestiraminas greitai ir žymiai pagreitina A771726 eliminaciją ir jo koncentracijos plazmoje mažėjimą (žr. 4.9 skyriuje). Manoma, kad šios sąveikos mechanizmas – A771726 dializė virškinimo trakte ir (ar) nutraukta jo enterohepatinė cirkuliacija.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Trys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, ir trys pacientai, kuriems buvo atliekama LAPD, išgėrė po vieną 100 mg leflunomido dozę. A771726 farmakokinetika asmenų, kuriems buvo atliekama LAPD, organizme buvo panaši kaip sveikų savanorių. Hemodializės metu A771726 pasišalino greičiau, tačiau tai nebuvo susiję su vaistinio preparato patekimu į dializatą.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Duomenų apie šio vaistinio preparato vartojimą kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams nėra. Aktyvusis metabolitas A771726 ekstensyviai prisijungia prie baltymų ir šalinamas metabolizmo kepenyse bei išsiskyrimo su tulžimi būdais. Sutrikusi kepenų funkcija gali turėti įtakos šiems procesams.

Vaikų populiacija

A771726 farmakokinetika tirta 73 3 – 17 metų leflunomido išgėrusių pacientų, sirgusių jaunatviniu reumatoidiniu artritu (JRA), pažeidusiu daug sąnarių, organizme. Populiacijos farmakokinetikos analizės rezultatai parodė, kad ≤40 kg sveriančių vaikų organizme sisteminė A771726 ekspozicija buvo mažesnė, palyginti su suaugusiais reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais (vertinta C_{ss}) (žr 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Duomenų apie šio vaistinio preparato farmakokinetiką senyvų (vyresnių kaip 65 metų) žmonių organizme yra nedaug, tačiau jie atitinka farmakokinetikos jaunesnių suaugusių žmonių organizme duomenis.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Per os ir į pilvaplėvės ertmę vartojamo leflunomido ūminio toksiškumo tyrimai atlikti su pelėmis ir žiurkėmis. Pakartotinai skiriant leflunomido *per os* pelėms (iki 3 mėnesių), žiurkėms ir šunims (iki 6 mėnesių) bei beždžionėms (iki mėnesio), nustatyta, kad dėl toksinio poveikio labiausiai pažeidžiami kaulų čiulpai, kraujas, virškinimo traktas, oda, blužnis, užkrūčio liauka ir limfmazgiai. Svarbiausias poveikis buvo anemija, leukopenija, sumažėjęs trombocitų skaičius ir panmielopatija. Jis atspindi pagrindinį šio vaistinio preparato poveikį – DNR sintezės slopinimą. Žiurkių ir šunų organizme rasta Heinz ir (ar) Howell-Jolly kūnelių. Kitą poveikį širdžiai, kepenims, ragenai ir kvėpavimo sistemai galima paaiškinti dėl imuninės sistemos slopinimo kilusiomis infekcijomis. Toksinis poveikis

gyvūnams nustatytas skiriant jiems šio vaistinio preparato dozėmis, atitinkančiomis gydomąsias žmogui.

Mutageninio leflunomido poveikio nenustatyta. Vis dėlto metabolitas TFMA (4-trifluorometilanilinas), kurio susidaro nedaug, sukėlė klastogeninį poveikį ir taškinių mutacijų *in vitro*, tačiau apie galimą analogišką jo poveikį *in vivo* informacijos nepakanka.

Su žiurkėmis atlikto kancerogeniškumo tyrimo metu leflunomido potencialaus kancerogeninio poveikio nenustatyta. Su pelėmis atlikto kancerogeniškumo tyrimo metu didžiausios dozės grupės patinams nustatyta padažnėjusi piktybinė limfoma (manoma, kad šis poveikis priklauso nuo leflunomido sukeliamo imuninės sistemos slopinimo). Pelių patelėms priklausomai nuo dozės padažnėjo bronchiolių ir alveolių adenoma bei plaučių karcinoma. Šių tyrimų su pelėmis metu gautų duomenų reikšmė klinikiniam leflunomido vartojimui neaiški.

Su gyvūnų modeliais atlikti tyrimai neparodė, kad leflunomidas veiktų kaip antigenas.
Skiriant žiurkėms ir triušiams leflunomido dozėmis, atitinkančiomis terapines žmonėms, nustatytas embriotoksinis ir teratogeninis poveikis bei (tiriant pakartotinių dozių toksiškumą) kenksmingas poveikis vyriškiems lytiniams organams. Vaisingumas nesumažėjo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys
Kukurūzų krakmolas
Povidonas (E1201)
Krospovidonas (E1202)
Talkas (E553b)
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Magnio stearatas (E470b)
Laktozė monohidratas

Plėvelė
Talkas (E553b)
Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 8000

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio/aliuminio lizdinė plokštelė.
Pakuotėje yra 3 plėvele dengtos tabletės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/118/009

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1999 m. rugsėjo 2 d.
Paskutinio perregistravimo data 2009 m. liepos 1 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas*:*
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai*;*
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas turi užtikrinti, kad sveikatos priežiūros specialistams, ketinantiems skirti Arava, bus pateikta mokomoji informacija, kurioje yra:
- Preparato charakteristikos santrauka
- Informacija gydytojams

Informacijoje, skirtoje gydytojams, turi būti šios pagrindinės žinios:
- Yra sunkaus kepenų pažeidimo rizika, todėl svarbu reguliariai tirti ALT (SGPT) koncentraciją. Informacijoje gydytojams turi būti pateikta informacija apie dozės mažinimą, vartojimo nutraukimą bei vaisto šalinimo procedūrą.
- Nustatyta sinergistinio hepatotoksinio ar hematotoksinio poveikio rizika leflunomido vartojant kartu su kitais ligos eigą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (pvz., metotreksatu).
- Yra teratogeninio poveikio rizika, todėl reikia vengti nėštumo tol, kol leflunomido koncentracija plazmoje pasiekia atitinkamą lygį. Gydytojai ir pacientai turi būti informuoti, kad yra speciali konsultacinė tarnyba, kuri gali suteikti informaciją apie leflunomido koncentracijos lygio plazmoje laboratorinius tyrimus.

- Yra infekcijų, įskaitant oportunistines infekcijas, rizika, ir vaisto kontraindikuotina vartoti esant sunkiam imunodeficitui.
- Pacientus būtina įspėti apie riziką, susijusią su leflunomido vartojimu bei apie atitinkamas atsargumo priemones vartojant šį vaistą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ/ LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arava 10 mg plėvele dengtos tabletės
leflunomidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg leflunomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Arava 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arava 10 mg plėvele dengtos tabletės
leflunomidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi-Aventis

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ/BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arava 10 mg plėvele dengtos tabletės
leflunomidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg leflunomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Arava 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arava 10 mg plėvele dengtos tabletės
leflunomidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg leflunomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ/LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arava 20 mg plėvele dengtos tabletės
leflunomidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg leflunomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Arava 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arava 20 mg plėvele dengtos tabletės
leflunomidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi-Aventis

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ/BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arava 20 mg plėvele dengtos tabletės
leflunomidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg leflunomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Arava 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arava 20 mg plėvele dengtos tabletės
leflunomidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg leflunomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ/ LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arava 100 mg plėvele dengtos tabletės
leflunomidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg leflunomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

3 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/118/009 3 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Arava 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arava 100 mg plėvele dengtos tabletės
leflunomidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi-Aventis

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Arava 10 mg plėvele dengtos tabletės
leflunomidas *(leflunomidum)*

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?
1. Kas yra Arava ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Arava
3. Kaip vartoti Arava
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Arava
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Arava ir kam jis vartojamas

Arava priklauso vaistų, vadinamų antireumatiniais preparatais, grupei. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos leflunomido.

Arava vartojama aktyviam reumatoidiniam ar aktyviam psoriaziniam artritui gydyti suaugusiesiems.

Reumatoidinio artrito simptomai yra sąnarių uždegimas, patinimas, judesių pasunkėjimas ir skausmas. Be to, atsiranda kitokių bendrųjų simptomų: apetito stoka, karščiavimas, energingumo sumažėjimas ir anemija (raudonųjų kraujo ląstelių stoka).

Aktyvaus psoriazinio artrito simptomai yra sąnarių uždegimas, patinimas, judesių pasunkėjimas, skausmas ir raudoni pleiskanotos odos plotai (odos pažeidimas).

2. Kas žinotina prieš vartojant Arava

Arava vartoti draudžiama:
- jeigu anksčiau buvo pasireiškusi **alerginė** reakcija leflunomidui, ypač tuo atveju, jei atsirasdavo sunki odos reakcija, dažnai kartu su karščiavimu, sąnarių skausmu, odos išbėrimu raudonomis dėmėmis arba pūslėmis (pvz., Stivenso ir Džonsono sindromu) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje), arba esate alergiškas teriflunomidui (kuris vartojamas išsėtinei sklerozei gydyti);
- jeigu yra bet koks **kepenų sutrikimas**;
- jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus **inkstų sutrikimas**;
- jeigu **baltymų kiekis kraujyje** labai mažas (yra hipoproteinemija);
- jeigu yra bet koks sutrikimas, silpninantis **imuninę sistemą** (pvz., AIDS);
- jeigu yra bet koks **kaulų čiulpų** sutrikimas arba jei yra mažas raudonųjų ar baltųjų kraujo kūnelių kiekis kraujyje arba jei yra sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje;
- jeigu sergate **sunkia infekcine liga**;
- jeigu esate **nėščia,** manote, kad galite būti nėščia, arba maitinate krūtimi.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Arava:
- jeigu kada nors sirgote plaučių uždegimu (**intersticine plaučių liga)**;
- jeigu kada nors sirgote **tuberkulioze** ar turėjote artimų kontaktų su žmogumi, kuris serga ar yra sirgęs tuberkulioze. Gydytojas gali atlikti tyrimus, kad patikrintų, ar nesergate tuberkulioze;
- jeigu pacientas yra partnerės nėštumą planuojantis **vyras.** Garantuoti, kad Arava nepatenka į sėklą, negalima, todėl gydymo Arava metu būtina naudoti patikimą kontracepcijos metodą. Partnerės nėštumą planuojantis vyras turi pasitarti su gydytoju. Gydytojas gali patarti nutraukti Arava vartojimą ir vartoti vaistus, kurie greitai ir pakankamai pašalina Arava iš organizmo. Vėliau laboratoriniais tyrimais būtina patikrinti, ar pakankamai Arava pasišalino, ir prieš apvaisinimą palaukti dar bent 3 mėnesius;
- jeigu jums bus atliekamas specialus kraujo tyrimas (kalcio kiekiui nustatyti). Gali būti neteisingai nustatytas mažas kalcio kiekis;
- jeigu Jums planuojama arba neseniai buvo atlikta didelė operacija, arba jeigu po operacijos žaizda vis dar neužgijusi. Arava gali sutrikdyti žaizdos gijimą.

Kartais Arava gali sukelti kraujo, kepenų, plaučių ar rankų arba kojų nervų sutrikimų. Be to, gali atsirasti kai kurių sunkių alerginių reakcijų, įskaitant vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (ang. DRESS), ar padidėti sunkios infekcinės ligos pavojus. Daugiau informacijos pateikta 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“.

Pradžioje DRESS pasireiškia į gripą panašiais simptomais ir veido išbėrimu, kuris vėliau plinta ir pakyla aukšta temperatūra, kraujo tyrimo mėginiuose nustatomas padidėjęs kepenų fermentų kiekis bei padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičius (eozinofilija), padidėja limfmazgiai.

Prieš pradedant vartoti Arava ir ją vartojant, gydytojas reguliariai **tirs kraują**, nes būtina stebėti kraujo ląstelių skaičių ir kepenų funkciją. Be to, gydytojas reguliariai matuos kraujospūdį, kadangi Arava gali jį didinti.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jus vargina nepaaiškinamas ilgalaikis viduriavimas. Diferencinei diagnozei Jūsų gydytojas gali atlikti papildomus tyrimus.

Pasakykite gydytojui, jeigu gydymo Arava metu atsiranda odos opa (taip pat žr. 4 skyrių).

Vaikams ir paaugliams
Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams Arava vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Arava
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti, jei vartojate:
- kitokių vaistų nuo reumatoidinio artrito, pvz., antimaliarinių preparatų (pvz., chlorokvino ar hidroksichlorokvino), aukso preparatų (geriamų ar leidžiamų į raumenis), D-penicilamino, azatioprino ar kitokių imuninę sistemą slopinančių vaistų (pvz., metotreksato), nes šių vaistų vartoti kartu su Arava nerekomenduojama;
- varfarino ar kitų geriamų vaistų kraujui skystinti, kadangi būtinas stebėjimas, siekiant sumažinti šio vaisto šalutinio poveikio riziką;
- teriflunomido (vaisto nuo išsėtinės sklerozės);
- repaglinido, pioglitazono, nateglinido ar roziglitazono (vaistų nuo cukrinio diabeto);
- daunorubicino, doksorubicino, paklitakselio ar topotekano (vaistų nuo vėžio);
- duloksetino (vaisto nuo depresijos, šlapimo nelaikymo ar inkstų ligos sergant cukriniu diabetu);
- alosetrono (vaisto nuo sunkaus viduriavimo);
- teofilino (vaisto nuo astmos);
- tizanidino (raumenis atpalaiduojančio vaisto);
- geriamųjų kontraceptikų (kurių sudėtyje yra etinilestradiolio ir levonorgestrelio);

- cefakloro, benzilpenicilino (penicilino G), ciprofloksacino (vaistų nuo infekcinių ligų);
- indometacino, ketoprofeno (vaistų skausmui ar uždegimui malšinti);
- furozemido, kuriuo gydomos širdies ligos (jis dar vadinamas diuretiku arba šlapimo išsiskyrimą skatinančiu vaistu);
- zidovudino (vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- rozuvastatino, simvastatino, atorvastatino, pravastatino (vaistų nuo hipercholesterolemijos, t. y. didelio cholesterolio kiekio);
- sulfasalazino (vaisto nuo uždegimu pasireiškiančios žarnyno ligos ar reumatoidinio artrito);
- vaisto, vadinamo kolestiraminu (juo mažinamas padidėjęs cholesterolio kiekis) arba aktyvintosios anglies, nes šie vaistai gali mažinti į organizmą absorbuojamą Arava kiekį;

Jei jau vartojate **nesteroidinių vaistų nuo uždegimo** (NVNU) ir (ar) kortikosteroidų, pradėję gydytis Arava, jų galite vartoti toliau.

Vakcinacija
Jei Jums reikia skiepytis, būtina pasikonsultuoti su gydytoju. Vartojant Arava ir tam tikrą laikotarpį vėliau negalima skiepytis kai kuriomis vakcinomis.

Arava vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu
Arava galima vartoti valgio metu arba nevalgius.
Vartojant Arava, nerekomenduojama gerti alkoholio, kadangi jis gali didinti kepenų pažeidimo pavojų.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jei esate arba manote, kad esate **nėščia**, Arava **nevartokite**. Jeigu esate nėščia ar pastojote gydymo Arava metu, rizika, kad Jūsų vaikas turės sunkių apsigimimų, padidėja. Jei Arava vartoja vaisinga moteris, būtina patikima kontracepcija.

Jei baigusi vartoti Arava planuojate pastoti, pasitarkite su gydytoju, nes prieš bandant pastoti būtina įsitikinti, kad Arava organizme nebeliko. Tai gali trukti net 2 metus, tačiau vartojant tam tikrų vaistų, greitinančių Arava pasišalinimą iš organizmo, šis laikotarpis gali sutrumpėti iki kelių savaičių. Visais atvejais kraujo tyrimu būtina patikrinti, ar pakankamai Arava pasišalino iš organizmo, o po to palaukti dar bent mėnesį ir tik tada bandyti pastoti.

Daugiau informacijos apie laboratorinius tyrimus gali suteikti Jūsų gydytojas.

Jei manote, kad Arava vartojimo laikotarpiu ar per du metus po gydymo nutraukimo pastojote, **nedelsdama** kreipkitės į gydytoją, kuris atliks nėštumo nustatymo tyrimą. Jei testas rodo, kad esate nėščia, gydytojas gali patarti vartoti vaistų, kurie greitai ir pakankamai pašalina Arava iš Jūsų organizmo (jie gali sumažinti kūdikiui kylantį pavojų).

Žindymo laikotarpiu Arava vartoti **negalima**, nes leflunomido patenka į moters pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Arava gali sukelti galvos svaigimą, todėl gali sutrikti gebėjimas sutelkti dėmesį ir reakcija. Tokiu atveju nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Arava sudėtyje yra laktozės
Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Arava

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprastinė pradinė Arava dozė yra 100 mg leflunomido kartą per parą. Ji vartojama tris dienas. Vėliau daugumai pacientų reikia vartoti:

- 10 arba 20 mg Arava kartą per parą reumatoidinio artrito gydymui, atsižvelgiant į ligos intensyvumą.
- 20 mg Arava kartą per parą psoriazinio artrito gydymui.

Tabletę **nurykite nepažeistą**, užgerdami dideliu kiekiu **vandens**.

Kol pajusite pagerėjimą, gali praeiti maždaug keturios savaitės ar daugiau. Kai kurių pacientų savijauta gali toliau gerėti praėjus net 4-6 gydymo mėnesiams.
Dažniausiai Arava vartojama ilgai.

Ką daryti pavartojus per didelę Arava dozę?
Jei išgėrėte per didelę Arava dozę, pasitarkite su gydytoju arba kitokiu mediku. Jei galite, pasiimkite likusias tabletes arba vaisto dėžutę, kad galėtumėte parodyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti Arava
Užmiršus eilinę Arava dozę, prisiminus ją reikia išgerti nedelsiant, išskyrus atvejį, kai jau beveik laikas kitai dozei vartoti. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir nutraukite Arava vartojimą, jei atsiranda:
- **silpnumas**, alpulys ar galvos svaigimas arba jei **pasunkėja kvėpavimas,** nes tai gali būti sunkios alerginės reakcijos požymis;
- **odos išbėrimas** ar **opų burnoje**, nes tai gali būti sunkios, kartais gyvybei pavojingos reakcijos, pvz., Stivenso ir Džonsono sindromo, toksinės epidermio nekrolizės, daugiaformės eritemos, vaisto sukeltos reakcijos su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (ang. DRESS), požymis (žr. 2 skyrių).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda:
- **odos blyškumas**, **nuovargis** ar **kraujosruvų,** nes tai gali būti kraujo sutrikimo, kurį sukelia įvairių kraujo ląstelių kiekio pokytis, požymis;
- **nuovargis**, **pilvo skausmas** arba **gelta** (akių ir odos pageltimas), kadangi tai gali būti sunkaus ir net mirtino sutrikimo, pvz., kepenų funkcijos nepakankamumo, požymis;
- bet kokių **infekcijos simptomų,** pvz., **karščiavimas, gerklės skausmas** ar **kosulys,** nes šis vaistas gali didinti sunkios (net gyvybei pavojingos) infekcinės ligos atsiradimo pavojų;
- **kosulys** ar **kvėpavimo sutrikimų,** nes tai gali būti plaučių veiklos sutrikimų (intersticinės plaučių ligos, plautinės hipertenzijos ar plaučių mazgelių) požymis;
- neįprastas dilgčiojimas, silpnumas ar skausmas rankose arba pėdose, kurie gali būti nervų sutrikimų (periferinės neuropatijos) pasekmė.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- nedidelis baltųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas (leukopenija);
- lengvos alerginės reakcijos;
- apetito stoka, svorio netekimas (paprastai nežymus);
- nuovargis (astenija);
- galvos skausmas, galvos svaigimas;
- nenormalūs odos pojūčiai, pavyzdžiui, dilgsėjimas (parestezija);

- nežymiai padidėjęs kraujospūdis;
- kolitas;
- viduriavimas;
- pykinimas, vėmimas;
- burnos uždegimas ar išopėjimas;
- pilvo skausmas;
- kai kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas;
- padidėjęs plaukų slinkimas;
- egzema, odos džiūvimas, bėrimas, niežulys;
- tendonitas (skausmas, kurį sukelia sausgyslę (paprastai pėdų ar plaštakų) supančių plėvių uždegimas);
- tam tikrų fermentų (kreatino fosfokinazės) kiekio kraujyje padidėjimas;
- rankų arba kojų nervų sutrikimai (periferinė neuropatija).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
- sumažėja raudonųjų kraujo kūnelių (mažakraujystė) ir sumažėja kraujo plokštelių (trombocitopenija);
- sumažėja kalio kiekis kraujyje;
- nerimas;
- sutrikęs skonis;
- urtikarija (dilgėlinė);
- sausgyslių plyšimas;
- riebalų (cholesterolio ir trigliceridų) kiekio kraujyje padidėjimas;
- fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):
- padaugėja kraujo ląstelių, vadinamų eozinofilais (eozinofilija), šiek tiek sumažėja baltųjų kraujo kūnelių (leukopenija) ir sumažėja visų kraujo ląstelių (pancitopenija);
- žymiai padidėjęs kraujospūdis;
- plaučių uždegimas (intersticinė plaučių liga);
- kai kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas (gali atsirasti sunkių sutrikimų, pvz., kepenų uždegimas ir gelta);
- sunki, galinti kelti pavojų gyvybei infekcinė liga, vadinama sepsiu;
- tam tikrų fermentų (laktato dehidrogenazės) kiekio kraujyje padidėjimas.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):
- žymiai sumažėja baltųjų kraujo kūnelių (agranulocitozė);
- sunkios ir potencialiai sunkios alerginės reakcijos;
- kraujagyslių uždegimas (vaskulitas, įskaitant odos vaskulitą su audinių žūtimi);
- rankų ir kojų nervų sutrikimai (periferinė neuropatija);
- kasos uždegimas (pankreatitas);
- sunkus kepenų pažeidimas, pvz., kepenų nepakankamumas ar kepenų audinio žūtis, galintis baigtis mirtimi;
- sunki (kartais net pavojinga gyvybei) reakcija (Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema).

Kitoks galimas šalutinis poveikis, kurio pasireiškimo dažnumas nežinomas, yra inkstų funkcijos nepakankamumas, šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje sumažėjimas, plautinė hipertenzija, vyrų nevaisingumas (toks poveikis baigus vartoti šį vaistą išnyksta), odos vilkligė (jai būdingas odos vietų, kurias veikia šviesa, išbėrimas ir paraudimas), žvynelinė (atsiradimas ar pasunkėjimas), DRESS ir odos opa (apvali, atvira odos žaizda, pro kurią gali būti matomi giliau esantys audiniai).

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Arava

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Lizdinės plokštelės
Laikyti gamintojo pakuotėje.

Buteliukas
Buteliuką laikyti sandarų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Arava sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra leflunomidas. Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg leflunomido.
- Pagalbinės tabletės branduolio medžiagos yra kukurūzų krakmolas, povidonas (E1201), krospovidonas (E1202), koloidinis bevandenis silicio dioksidas, magnio stearatas (E470b) ir laktozė monohidratas, pagalbinės plėvelės medžiagos yra talkas (E553b), hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), makrogolis 8000.

Arava išvaizda ir kiekis pakuotėje
Arava 10 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos arba beveik baltos, apvalios. Vienoje pusėje tabletė paženklinta “ZBN”.

Tabletės tiekiamos lizdinėmis plokštelėmis arba buteliukais.
Pakuotėje yra 30 arba 100 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Vokietija

Gamintojas
Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Arava 20 mg plėvele dengtos tabletės
leflunomidas *(leflunomidum)*

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?
1. Kas yra Arava ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Arava
3. Kaip vartoti Arava
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Arava
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Arava ir kam jis vartojamas

Arava priklauso vaistų, vadinamų antireumatiniais preparatais, grupei. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos leflunomido.

Arava vartojama aktyviam reumatoidiniam ar aktyviam psoriaziniam artritui gydyti suaugusiesiems. Reumatoidinio artrito simptomai yra sąnarių uždegimas, patinimas, judesių pasunkėjimas ir skausmas. Be to, atsiranda kitokių bendrųjų simptomų: apetito stoka, karščiavimas, energingumo sumažėjimas ir anemija (raudonųjų kraujo ląstelių stoka).

Aktyvaus psoriazinio artrito simptomai yra sąnarių uždegimas, patinimas, judesių pasunkėjimas, skausmas ir raudoni pleiskanotos odos plotai (odos pažeidimas).

2. Kas žinotina prieš vartojant Arava

Arava vartoti draudžiama:
- jeigu anksčiau buvo pasireiškusi **alerginė** reakcija leflunomidui, ypač tuo atveju, jei atsirasdavo sunki odos reakcija, dažnai kartu su karščiavimu, sąnarių skausmu, odos išbėrimu raudonomis dėmėmis arba pūslėmis (pvz., Stivenso ir Džonsono sindromu) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje), arba esate alergiškas teriflunomidui (kuris vartojamas išsėtinei sklerozei gydyti);
- jeigu yra bet koks **kepenų sutrikimas**;
- jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus **inkstų sutrikimas**;
- jeigu **baltymų kiekis kraujyje** labai mažas (yra hipoproteinemija);
- jeigu yra bet koks sutrikimas, silpninantis **imuninę sistemą** (pvz., AIDS);
- jeigu yra bet koks **kaulų čiulpų** sutrikimas arba jei yra mažas raudonųjų ar baltųjų kraujo kūnelių kiekis kraujyje arba jei yra sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje;
- jeigu sergate **sunkia infekcine liga**;
- jeigu esate **nėščia**, manote, kad galite būti nėščia arba maitinate krūtimi.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Arava:

- jeigu kada nors sirgote plaučių uždegimu (**intersticine plaučių liga)**;
- jeigu kada nors sirgote **tuberkulioze** ar turėjote artimų kontaktų su žmogumi, kuris serga ar yra sirgęs tuberkulioze. Gydytojas gali atlikti tyrimus, kad patikrintų, ar nesergate tuberkulioze;
- jeigu pacientas yra partnerės nėštumą planuojantis **vyras.** Garantuoti, kad Arava nepatenka į sėklą, negalima, todėl gydymo Arava metu būtina naudoti patikimą kontracepcijos metodą. Partnerės nėštumą planuojantis vyras turi pasitarti su gydytoju. Gydytojas gali patarti nutraukti Arava vartojimą ir vartoti vaistus, kurie greitai ir pakankamai pašalina Arava iš organizmo. Vėliau laboratoriniais tyrimais būtina patikrinti, ar pakankamai Arava pasišalino, ir prieš apvaisinimą palaukti dar bent 3 mėnesius;
- jeigu jums bus atliekamas specialus kraujo tyrimas (kalcio kiekiui nustatyti). Gali būti neteisingai nustatytas mažas kalcio kiekis;
- jeigu Jums planuojama arba neseniai buvo atlikta didelė operacija, arba jeigu po operacijos žaizda vis dar neužgijusi. Arava gali sutrikdyti žaizdos gijimą.

Kartais Arava gali sukelti kraujo, kepenų, plaučių ar rankų arba kojų nervų sutrikimų. Be to, gali atsirasti kai kurių sunkių alerginių reakcijų, įskaitant vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (ang. DRESS), ar padidėti sunkios infekcinės ligos pavojus. Daugiau informacijos pateikta 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“.

Pradžioje DRESS pasireiškia į gripą panašiais simptomais ir veido išbėrimu, kuris vėliau plinta ir pakyla aukšta temperatūra, kraujo tyrimo mėginiuose nustatomas padidėjęs kepenų fermentų kiekis bei padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičius (eozinofilija), padidėja limfmazgiai.

Prieš pradedant vartoti Arava ir ją vartojant, gydytojas reguliariai **tirs kraują**, nes būtina stebėti kraujo ląstelių skaičių ir kepenų funkciją. Be to, gydytojas reguliariai matuos kraujospūdį, kadangi Arava gali jį didinti.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jus vargina nepaaiškinamas ilgalaikis viduriavimas. Diferencinei diagnozei Jūsų gydytojas gali atlikti papildomus tyrimus.

Pasakykite gydytojui, jeigu gydymo Arava metu atsiranda odos opa (taip pat žr. 4 skyrių).

Vaikams ir paaugliams
Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams Arava vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Arava
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti, jei vartojate:
- kitokių vaistų nuo reumatoidinio artrito, pvz., antimaliarinių preparatų (pvz., chlorokvino ar hidroksichlorokvino), aukso preparatų (geriamų ar leidžiamų į raumenis), D-penicilamino, azatioprino ar kitokių imuninę sistemą slopinančių vaistų (pvz., metotreksato), nes šių vaistų vartoti kartu su Arava nerekomenduojama;
- varfarino ar kitų geriamų vaistų kraujui skystinti, kadangi būtinas stebėjimas, siekiant sumažinti šio vaisto šalutinio poveikio riziką;
- teriflunomido (vaisto nuo išsėtinės sklerozės);
- repaglinido, pioglitazono, nateglinido ar roziglitazono (vaistų nuo cukrinio diabeto);
- daunorubicino, doksorubicino, paklitakselio ar topotekano (vaistų nuo vėžio);
- duloksetino (vaisto nuo depresijos, šlapimo nelaikymo ar inkstų ligos sergant cukriniu diabetu);
- alosetrono (vaisto nuo sunkaus viduriavimo);
- teofilino (vaisto nuo astmos);
- tizanidino (raumenis atpalaiduojančio vaisto);
- geriamųjų kontraceptikų (kurių sudėtyje yra etinilestradiolio ir levonorgestrelio);
- cefakloro, benzilpenicilino (penicilino G), ciprofloksacino (vaistų nuo infekcinių ligų);
- indometacino, ketoprofeno (vaistų skausmui ar uždegimui malšinti);

- furozemido, kuriuo gydomos širdies ligos (jis dar vadinamas diuretiku arba šlapimo išsiskyrimą skatinančiu vaistu);
- zidovudino (vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- rozuvastatino, simvastatino, atorvastatino, pravastatino (vaistų nuo hipercholesterolemijos, t. y. didelio cholesterolio kiekio);
- sulfasalazino (vaisto nuo uždegimu pasireiškiančios žarnyno ligos ar reumatoidinio artrito);
- vaisto, vadinamo kolestiraminu (juo mažinamas padidėjęs cholesterolio kiekis) arba aktyvintosios anglies, nes šie vaistai gali mažinti į organizmą absorbuojamą Arava kiekį.

Jei jau vartojate **nesteroidinių vaistų nuo uždegimo** (NVNU) ir (ar) kortikosteroidų, pradėję gydytis Arava, jų galite vartoti toliau.

Vakcinacija
Jei Jums reikia skiepytis, būtina pasikonsultuoti su gydytoju. Vartojant Arava ir tam tikrą laikotarpį vėliau negalima skiepytis kai kuriomis vakcinomis.

Arava vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu
Arava galima vartoti valgio metu arba nevalgius.
Vartojant Arava, nerekomenduojama gerti alkoholio, kadangi jis gali didinti kepenų pažeidimo pavojų.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jei esate arba manote, kad esate **nėščia**, Arava **nevartokite**. Jeigu esate nėščia ar pastojote gydymo Arava metu, rizika, kad Jūsų vaikas turės sunkių apsigimimų, padidėja. Jei Arava vartoja vaisinga moteris, būtina patikima kontracepcija.

Jei baigusi vartoti Arava planuojate pastoti, pasitarkite su gydytoju, nes prieš bandant pastoti būtina įsitikinti, kad Arava organizme nebeliko. Tai gali trukti net 2 metus, tačiau vartojant tam tikrų vaistų, greitinančių Arava pasišalinimą iš organizmo, šis laikotarpis gali sutrumpėti iki kelių savaičių. Visais atvejais kraujo tyrimu būtina patikrinti, ar pakankamai Arava pasišalino iš organizmo, o po to palaukti dar bent mėnesį ir tik tada bandyti pastoti.

Daugiau informacijos apie laboratorinius tyrimus gali suteikti Jūsų gydytojas.

Jei manote, kad Arava vartojimo laikotarpiu ar per du metus po gydymo nutraukimo pastojote, **nedelsdama** kreipkitės į gydytoją, kuris atliks nėštumo nustatymo tyrimą. Jei testas rodo, kad esate nėščia, gydytojas gali patarti vartoti vaistų, kurie greitai ir pakankamai pašalina Arava iš Jūsų organizmo (jie gali sumažinti kūdikiui kylantį pavojų).

Žindymo laikotarpiu Arava vartoti **negalima**, nes leflunomido patenka į moters pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Arava gali sukelti galvos svaigimą, todėl gali sutrikti gebėjimas sutelkti dėmesį ir reakcija. Tokiu atveju nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Arava sudėtyje yra laktozės
Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Arava

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprastinė pradinė Arava dozė yra 100 mg leflunomido kartą per parą. Ji vartojama tris dienas. Vėliau, t. y. nuo ketvirtosios dienos, daugumai pacientų reikia vartoti:

- 10 arba 20 mg Arava kartą per parą reumatoidinio artrito gydymui, atsižvelgiant į ligos intensyvumą.
- 20 mg Arava kartą per parą psoriazinio artrito gydymui.

Tabletę **nurykite nepažeistą**, užgerdami dideliu kiekiu **vandens**.

Kol pajusite pagerėjimą, gali praeiti maždaug keturios savaitės ar daugiau. Kai kurių pacientų savijauta gali toliau gerėti praėjus net 4-6 gydymo mėnesiams.
Dažniausiai Arava vartojama ilgai.

Ką daryti pavartojus per didelę Arava dozę?
Jei išgėrėte per didelę Arava dozę, pasitarkite su gydytoju arba kitokiu mediku. Jei galite, pasiimkite likusias tabletes arba vaisto dėžutę, kad galėtumėte parodyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti Arava
Užmiršus eilinę Arava dozę, prisiminus ją reikia išgerti nedelsiant, išskyrus atvejį, kai jau beveik laikas kitai dozei vartoti. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir nutraukite Arava vartojimą, jei atsiranda:
- **silpnumas**, alpulys ar galvos svaigimas arba jei **pasunkėja kvėpavimas,** nes tai gali būti sunkios alerginės reakcijos požymis;
- **odos išbėrimas** ar **opų burnoje**, nes tai gali būti sunkios, kartais gyvybei pavojingos reakcijos, pvz., Stivenso ir Džonsono sindromo, toksinės epidermio nekrolizės, daugiaformės eritemos, vaisto sukeltos reakcijos su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (ang. DRESS), požymis (žr. 2 skyrių).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda:
- **odos blyškumas**, **nuovargis** ar **kraujosruvų,** nes tai gali būti kraujo sutrikimo, kurį sukelia įvairių kraujo ląstelių kiekio pokytis, požymis;
- **nuovargis**, **pilvo skausmas** arba **gelta** (akių ir odos pageltimas), kadangi tai gali būti sunkaus ir net mirtino sutrikimo, pvz., kepenų funkcijos nepakankamumo, požymis;
- bet kokių **infekcijos simptomų,** pvz., **karščiavimas, gerklės skausmas** ar **kosulys,** nes šis vaistas gali didinti sunkios (net gyvybei pavojingos) infekcinės ligos atsiradimo pavojų;
- **kosulys** ar **kvėpavimo sutrikimų,** nes tai gali būti plaučių veiklos sutrikimų (intersticinės plaučių ligos, plautinės hipertenzijos ar plaučių mazgelių) požymis;
- neįprastas dilgčiojimas, silpnumas ar skausmas rankose arba pėdose, kurie gali būti nervų sutrikimų (periferinės neuropatijos) pasekmė.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- nedidelis baltųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas (leukopenija);
- lengvos alerginės reakcijos;
- apetito stoka, svorio netekimas (paprastai nežymus);
- nuovargis (astenija);
- galvos skausmas, galvos svaigimas;
- nenormalūs odos pojūčiai, pavyzdžiui, dilgsėjimas (parestezija);
- nežymiai padidėjęs kraujospūdis;
- kolitas;

- viduriavimas;
- pykinimas, vėmimas;
- burnos uždegimas ar išopėjimas;
- pilvo skausmas;
- kai kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas;
- padidėjęs plaukų slinkimas;
- egzema, odos džiūvimas, bėrimas, niežulys;
- tendonitas (skausmas, kurį sukelia sausgyslę (paprastai pėdų ar plaštakų) supančių plėvių uždegimas);
- tam tikrų fermentų (kreatino fosfokinazės) kiekio kraujyje padidėjimas;
- rankų arba kojų nervų sutrikimai (periferinė neuropatija).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
- sumažėja raudonųjų kraujo kūnelių (mažakraujystė) ir sumažėja kraujo plokštelių (trombocitopenija);
- sumažėja kalio kiekis kraujyje;
- nerimas;
- sutrikęs skonis;
- urtikarija (dilgėlinė);
- sausgyslių plyšimas;
- riebalų (cholesterolio ir trigliceridų) kiekio kraujyje padidėjimas;
- fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):
- padaugėja kraujo ląstelių, vadinamų eozinofilais (eozinofilija), šiek tiek sumažėja baltųjų kraujo kūnelių (leukopenija) ir sumažėja visų kraujo ląstelių (pancitopenija);
- žymiai padidėjęs kraujospūdis;
- plaučių uždegimas (intersticinė plaučių liga);
- kai kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas (gali atsirasti sunkių sutrikimų, pvz., kepenų uždegimas ir gelta);
- sunki, galinti kelti pavojų gyvybei infekcinė liga, vadinama sepsiu;
- tam tikrų fermentų (laktato dehidrogenazės) kiekio kraujyje padidėjimas.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):
- žymiai sumažėja baltųjų kraujo kūnelių (agranulocitozė);
- sunkios ir potencialiai sunkios alerginės reakcijos;
- kraujagyslių uždegimas (vaskulitas, įskaitant odos vaskulitą su audinių žūtimi);
- rankų ir kojų nervų sutrikimai (periferinė neuropatija);
- kasos uždegimas (pankreatitas);
- sunkus kepenų pažeidimas, pvz., kepenų nepakankamumas ar kepenų audinio žūtis, galintis baigtis mirtimi;
- sunki (kartais net pavojinga gyvybei) reakcija (Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema).

Kitoks galimas šalutinis poveikis, kurio pasireiškimo dažnumas nežinomas, yra inkstų funkcijos nepakankamumas, šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje sumažėjimas, plautinė hipertenzija, vyrų nevaisingumas (toks poveikis baigus vartoti šį vaistą išnyksta), odos vilkligė (jai būdingas odos vietų, kurias veikia šviesa, išbėrimas ir paraudimas), žvynelinė (atsiradimas ar pasunkėjimas), DRESS ir odos opa (apvali, atvira odos žaizda, pro kurią gali būti matomi giliau esantys audiniai).

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Arava

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Lizdinės plokštelės
Laikyti gamintojo pakuotėje.

Buteliukas
Buteliuką laikyti sandarų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Arava sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra leflunomidas. Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg leflunomido.
- Pagalbinės tabletės branduolio medžiagos yra kukurūzų krakmolas, povidonas (E1201), krospovidonas (E1202), koloidinis bevandenis silicio dioksidas, magnio stearatas (E470b) ir laktozė monohidratas, pagalbinės plėvelės medžiagos yra talkas (E553b), hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), makrogolis 8000 ir geltonasis geležies oksidas (E172).

Arava išvaizda ir kiekis pakuotėje
Arava 20 mg plėvele dengtos tabletės yra nuo gelsvos iki ochrinės spalvos, trikampės.
Vienoje pusėje tabletė paženklinta “ZBO”.

Tabletės tiekiamos lizdinėmis plokštelėmis arba buteliukais.
Pakuotėje yra 30, 50 arba 100 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Vokietija

Gamintojas
Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Arava 100 mg plėvele dengtos tabletės
leflunomidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?
1. Kas yra Arava ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Arava
3. Kaip vartoti Arava
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Arava
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Arava ir kam jis vartojamas

Arava priklauso vaistų, vadinamų antireumatiniais preparatais, grupei. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos leflunomido.

Arava vartojama aktyviam reumatoidiniam ar aktyviam psoriaziniam artritui gydyti suaugusiesiems.

Reumatoidinio artrito simptomai yra sąnarių uždegimas, patinimas, judesių pasunkėjimas ir skausmas. Be to, atsiranda kitokių bendrųjų simptomų: apetito stoka, karščiavimas, energingumo sumažėjimas ir anemija (raudonųjų kraujo ląstelių stoka).

Aktyvaus psoriazinio artrito simptomai yra sąnarių uždegimas, patinimas, judesių pasunkėjimas, skausmas ir raudoni pleiskanotos odos plotai (odos pažeidimas).

2. Kas žinotina prieš vartojant Arava

Arava vartoti draudžiama:
- jeigu anksčiau buvo pasireiškusi **alerginė** reakcija leflunomidui, ypač tuo atveju, jei atsirasdavo sunki odos reakcija, dažnai kartu su karščiavimu, sąnarių skausmu, odos išbėrimu raudonomis dėmėmis arba pūslėmis (pvz., Stivenso ir Džonsono sindromu) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje), arba esate alergiškas teriflunomidui (kuris vartojamas išsėtinei sklerozei gydyti);
- jeigu yra bet koks **kepenų sutrikimas**;
- jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus **inkstų sutrikimas**;
- jeigu **baltymų kiekis kraujyje** labai mažas (yra hipoproteinemija);
- jeigu yra bet koks sutrikimas, silpninantis **imuninę sistemą** (pvz., AIDS);
- jeigu yra bet koks **kaulų čiulpų** sutrikimas arba jei yra mažas raudonųjų ar baltųjų kraujo kūnelių kiekis kraujyje arba jei yra sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje;
- jeigu sergate **sunkia infekcine liga**;
- jeigu esate **nėščia**, manote, kad galite būti nėščia arba maitinate krūtimi.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Arava:
- jeigu kada nors sirgote plaučių uždegimu (**intersticine plaučių liga)**;
- jeigu kada nors sirgote **tuberkulioze** ar turėjote artimų kontaktų su žmogumi, kuris serga ar yra sirgęs tuberkulioze. Gydytojas gali atlikti tyrimus, kad patikrintų, ar nesergate tuberkulioze;
- jeigu pacientas yra partnerės nėštumą planuojantis **vyras.** Garantuoti, kad Arava nepatenka į sėklą, negalima, todėl gydymo Arava metu būtina naudoti patikimą kontracepcijos metodą. Partnerės nėštumą planuojantis vyras turi pasitarti su gydytoju. Gydytojas gali patarti nutraukti Arava vartojimą ir vartoti vaistus, kurie greitai ir pakankamai pašalina Arava iš organizmo. Vėliau laboratoriniais tyrimais būtina patikrinti, ar pakankamai Arava pasišalino, ir prieš apvaisinimą palaukti dar bent 3 mėnesius;
- jeigu jums bus atliekamas specialus kraujo tyrimas (kalcio kiekiui nustatyti). Gali būti neteisingai nustatytas mažas kalcio kiekis;
- jeigu Jums planuojama arba neseniai buvo atlikta didelė operacija, arba jeigu po operacijos žaizda vis dar neužgijusi. Arava gali sutrikdyti žaizdos gijimą.

Kartais Arava gali sukelti kraujo, kepenų, plaučių ar rankų arba kojų nervų sutrikimų. Be to, gali atsirasti kai kurių sunkių alerginių reakcijų, įskaitant vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (ang. DRESS), ar padidėti sunkios infekcinės ligos pavojus. Daugiau informacijos pateikta 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“.

Pradžioje DRESS pasireiškia į gripą panašiais simptomais ir veido išbėrimu, kuris vėliau plinta ir pakyla aukšta temperatūra, kraujo tyrimo mėginiuose nustatomas padidėjęs kepenų fermentų kiekis bei padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičius (eozinofilija), padidėja limfmazgiai.

Prieš pradedant vartoti Arava ir ją vartojant, gydytojas reguliariai **tirs kraują**, nes būtina stebėti kraujo ląstelių skaičių ir kepenų funkciją. Be to, gydytojas reguliariai matuos kraujospūdį, kadangi Arava gali jį didinti.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jus vargina nepaaiškinamas ilgalaikis viduriavimas. Diferencinei diagnozei Jūsų gydytojas gali atlikti papildomus tyrimus.

Pasakykite gydytojui, jeigu gydymo Arava metu atsiranda odos opa (taip pat žr. 4 skyrių).

Vaikams ir paaugliams
Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams Arava vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Arava
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti, jei vartojate:
- kitokių vaistų nuo reumatoidinio artrito, pvz., antimaliarinių preparatų (pvz., chlorokvino ar hidroksichlorokvino), aukso preparatų (geriamų ar leidžiamų į raumenis), D-penicilamino, azatioprino ar kitokių imuninę sistemą slopinančių vaistų (pvz., metotreksato), nes šių vaistų vartoti kartu su Arava nerekomenduojama;
- varfarino ar kitų geriamų vaistų kraujui skystinti, kadangi būtinas stebėjimas, siekiant sumažinti šio vaisto šalutinio poveikio riziką;
- teriflunomido (vaisto nuo išsėtinės sklerozės);
- repaglinido, pioglitazono, nateglinido ar roziglitazono (vaistų nuo cukrinio diabeto);
- daunorubicino, doksorubicino, paklitakselio ar topotekano (vaistų nuo vėžio);
- duloksetino (vaisto nuo depresijos, šlapimo nelaikymo ar inkstų ligos sergant cukriniu diabetu);
- alosetrono (vaisto nuo sunkaus viduriavimo);
- teofilino (vaisto nuo astmos);
- tizanidino (raumenis atpalaiduojančio vaisto);
- geriamųjų kontraceptikų (kurių sudėtyje yra etinilestradiolio ir levonorgestrelio);

- cefakloro, benzilpenicilino (penicilino G), ciprofloksacino (vaistų nuo infekcinių ligų);
- indometacino, ketoprofeno (vaistų skausmui ar uždegimui malšinti);
- furozemido, kuriuo gydomos širdies ligos (jis dar vadinamas diuretiku arba šlapimo išsiskyrimą skatinančiu vaistu);
- zidovudino (vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- rozuvastatino, simvastatino, atorvastatino, pravastatino (vaistų nuo hipercholesterolemijos, t. y. didelio cholesterolio kiekio);
- sulfasalazino (vaisto nuo uždegimu pasireiškiančios žarnyno ligos ar reumatoidinio artrito);
- vaisto, vadinamo kolestiraminu (juo mažinamas padidėjęs cholesterolio kiekis) arba aktyvintosios anglies, nes šie vaistai gali mažinti į organizmą absorbuojamą Arava kiekį.

Jei jau vartojate **nesteroidinių vaistų nuo uždegimo** (NVNU) ir (ar) kortikosteroidų, pradėję gydytis Arava, jų galite vartoti toliau.

Vakcinacija
Jei Jums reikia skiepytis, būtina pasikonsultuoti su gydytoju. Vartojant Arava ir tam tikrą laikotarpį vėliau negalima skiepytis kai kuriomis vakcinomis.

Arava vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu
Arava galima vartoti valgio metu arba nevalgius.
Vartojant Arava, nerekomenduojama gerti alkoholio, kadangi jis gali didinti kepenų pažeidimo pavojų.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jei esate arba manote, kad esate **nėščia**, Arava **nevartokite**. Jeigu esate nėščia ar pastojote gydymo Arava metu, rizika, kad Jūsų vaikas turės sunkių apsigimimų, padidėja. Jei Arava vartoja vaisinga moteris, būtina patikima kontracepcija.

Jei baigusi vartoti Arava planuojate pastoti, pasitarkite su gydytoju, nes prieš bandant pastoti būtina įsitikinti, kad Arava organizme nebeliko. Tai gali trukti net 2 metus, tačiau vartojant tam tikrų vaistų, greitinančių Arava pasišalinimą iš organizmo, šis laikotarpis gali sutrumpėti iki kelių savaičių. Visais atvejais kraujo tyrimu būtina patikrinti, ar pakankamai Arava pasišalino iš organizmo, o po to palaukti dar bent mėnesį ir tik tada bandyti pastoti.

Daugiau informacijos apie laboratorinius tyrimus gali suteikti Jūsų gydytojas.

Jei manote, kad Arava vartojimo laikotarpiu ar per du metus po gydymo nutraukimo pastojote, **nedelsdama** kreipkitės į gydytoją, kuris atliks nėštumo nustatymo tyrimą. Jei testas rodo, kad esate nėščia, gydytojas gali patarti vartoti vaistų, kurie greitai ir pakankamai pašalina Arava iš Jūsų organizmo (jie gali sumažinti kūdikiui kylantį pavojų).

Žindymo laikotarpiu Arava vartoti **negalima**, nes leflunomido patenka į moters pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Arava gali sukelti galvos svaigimą, todėl gali sutrikti gebėjimas sutelkti dėmesį ir reakcija. Tokiu atveju nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Arava sudėtyje yra laktozės
Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Arava

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprastinė pradinė Arava dozė yra 100 mg leflunomido kartą per parą. Ji vartojama tris dienas. Vėliau, t.y. nuo ketvirtosios dienos, daugumai pacientų reikia vartoti:

- 10 arba 20 mg Arava kartą per parą reumatoidinio artrito gydymui, atsižvelgiant į ligos intensyvumą.
- 20 mg Arava kartą per parą psoriazinio artrito gydymui.

Tabletę **nurykite nepažeistą**, užgerdami dideliu kiekiu **vandens**.

Kol pajusite pagerėjimą, gali praeiti maždaug keturios savaitės ar daugiau. Kai kurių pacientų savijauta gali toliau gerėti praėjus net 4-6 gydymo mėnesiams.
Dažniausiai Arava vartojama ilgai.

Ką daryti pavartojus per didelę Arava dozę?
Jei išgėrėte per didelę Arava dozę, pasitarkite su gydytoju arba kitokiu mediku. Jei galite, pasiimkite likusias tabletes arba vaisto dėžutę, kad galėtumėte parodyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti Arava
Užmiršus eilinę Arava dozę, prisiminus ją reikia išgerti nedelsiant, išskyrus atvejį, kai jau beveik laikas kitai dozei vartoti. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir nutraukite Arava vartojimą, jei atsiranda:
- **silpnumas**, alpulys ar galvos svaigimas arba jei **pasunkėja kvėpavimas,** nes tai gali būti sunkios alerginės reakcijos požymis;
- **odos išbėrimas** ar **opų burnoje**, nes tai gali būti sunkios, kartais gyvybei pavojingos reakcijos, pvz., Stivenso ir Džonsono sindromo, toksinės epidermio nekrolizės, daugiaformės eritemos, vaisto sukeltos reakcijos su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (ang. DRESS), požymis (žr. 2 skyrių).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda:
- **odos blyškumas**, **nuovargis** ar **kraujosruvų,** nes tai gali būti kraujo sutrikimo, kurį sukelia įvairių kraujo ląstelių kiekio pokytis, požymis;
- **nuovargis**, **pilvo skausmas** arba **gelta** (akių ir odos pageltimas), kadangi tai gali būti sunkaus ir net mirtino sutrikimo, pvz., kepenų funkcijos nepakankamumo, požymis;
- bet kokių **infekcijos simptomų,** pvz., **karščiavimas, gerklės skausmas** ar **kosulys,** nes šis vaistas gali didinti sunkios (net gyvybei pavojingos) infekcinės ligos atsiradimo pavojų;
- **kosulys** ar **kvėpavimo sutrikimų,** nes tai gali būti plaučių veiklos sutrikimų (intersticinės plaučių ligos, plautinės hipertenzijos ar plaučių mazgelių) požymis;
- neįprastas dilgčiojimas, silpnumas ar skausmas rankose arba pėdose, kurie gali būti nervų sutrikimų (periferinės neuropatijos) pasekmė.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- nedidelis baltųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas (leukopenija);
- lengvos alerginės reakcijos;
- apetito stoka, svorio netekimas (paprastai nežymus);
- nuovargis (astenija);
- galvos skausmas, galvos svaigimas;
- nenormalūs odos pojūčiai, pavyzdžiui, dilgsėjimas (parestezija);

- nežymiai padidėjęs kraujospūdis;
- kolitas;
- viduriavimas;
- pykinimas, vėmimas;
- burnos uždegimas ar išopėjimas;
- pilvo skausmas;
- kai kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas;
- padidėjęs plaukų slinkimas;
- egzema, odos džiūvimas, bėrimas, niežulys;
- tendonitas (skausmas, kurį sukelia sausgyslę (paprastai pėdų ar plaštakų) supančių plėvių uždegimas);
- tam tikrų fermentų (kreatino fosfokinazės) kiekio kraujyje padidėjimas;
- rankų arba kojų nervų sutrikimai (periferinė neuropatija).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
- sumažėja raudonųjų kraujo kūnelių (mažakraujystė) ir sumažėja kraujo plokštelių (trombocitopenija);
- sumažėja kalio kiekis kraujyje;
- nerimas;
- sutrikęs skonis;
- urtikarija (dilgėlinė);
- sausgyslių plyšimas;
- riebalų (cholesterolio ir trigliceridų) kiekio kraujyje padidėjimas;
- fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):
- padaugėja kraujo ląstelių, vadinamų eozinofilais (eozinofilija), šiek tiek sumažėja baltųjų kraujo kūnelių (leukopenija) ir sumažėja visų kraujo ląstelių (pancitopenija);
- žymiai padidėjęs kraujospūdis;
- plaučių uždegimas (intersticinė plaučių liga);
- kai kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas (gali atsirasti sunkių sutrikimų, pvz., kepenų uždegimas ir gelta);
- sunki, galinti kelti pavojų gyvybei infekcinė liga, vadinama sepsiu;
- tam tikrų fermentų (laktato dehidrogenazės) kiekio kraujyje padidėjimas.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):
- žymiai sumažėja baltųjų kraujo kūnelių (agranulocitozė);
- sunkios ir potencialiai sunkios alerginės reakcijos;
- kraujagyslių uždegimas (vaskulitas, įskaitant odos vaskulitą su audinių žūtimi);
- rankų ir kojų nervų sutrikimai (periferinė neuropatija);
- kasos uždegimas (pankreatitas);
- sunkus kepenų pažeidimas, pvz., kepenų nepakankamumas ar kepenų audinio žūtis, galintis baigtis mirtimi;
- sunki (kartais net pavojinga gyvybei) reakcija (Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema).

Kitoks galimas šalutinis poveikis, kurio pasireiškimo dažnumas nežinomas, yra inkstų funkcijos nepakankamumas, šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje sumažėjimas, plautinė hipertenzija, vyrų nevaisingumas (toks poveikis baigus vartoti šį vaistą išnyksta), odos vilkligė (jai būdingas odos vietų, kurias veikia šviesa, išbėrimas ir paraudimas), žvynelinė (atsiradimas ar pasunkėjimas), DRESS ir odos opa (apvali, atvira odos žaizda, pro kurią gali būti matomi giliau esantys audiniai).

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau

informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Arava

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Arava sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra leflunomidas. Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg leflunomido.
- Pagalbinės tabletės branduolio medžiagos yra kukurūzų krakmolas, povidonas (E1201), krospovidonas (E1202), talkas (E553b), koloidinis bevandenis silicio dioksidas, magnio stearatas (E470b) ir laktozės monohidratas, pagalbinės plėvelės medžiagos yra talkas (E553b), hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), makrogolis 8000.

Arava išvaizda ir kiekis pakuotėje
Arava 100 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos arba beveik baltos, apvalios. Vienoje pusėje tabletė paženklinta “ZBP”.

Tabletės tiekiamos lizdinėmis plokštelėmis.
Pakuotėje yra 3 tabletės.

Registruotojas
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Vokietija

Gamintojas
Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.