

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arava 10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 10 mg leflunomīda (*leflunomidum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

katra tablete satur 78 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Balta vai gandrīz balta, apaļa apvalkotā tablete ar uzrakstu ZBN vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Leflunomīds indicēts pieaugušajiem:

- aktīvā reimatoīdā artrīta ārstēšanai kā “slimību modificējošs antireimatisks medikaments” (SMAM);
- aktīvā psoriātiskā artrīta ārstēšanai.

Hepatotoksisko vai hematotoksisko zāļu SMAM (piemēram, metotreksāta) lietošana nesenā pagātnē vai vienlaicīga lietošana var izraisīt pastiprinātas blakusparādības, tādēļ pirms terapijas nozīmēšanas rūpīgi jāizvērtē leflunomīda terapijas riska/ieguvumu aspekti.

Turklāt, pārejot no leflunomīda uz kādu citu SMAM, neveicot procedūras iepriekšējo zāļu izvadei no organisma (skatīt 4.4. apakšpunktu), papildus blakusparādību risks pieaug pat pēc ievērojama laika perioda pēc pārejas uz citu zāļu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu jāsāk un jāuzrauga reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrītā ārstēšanā pieredzējušiem speciālistiem.

Vienlaikus un vienādi bieži jāpārbauda alanīnaminotransferāzes (AlAT) jeb seruma glutamīnpiruvāttransferāzes (SGPT) līmenis un pilna asinsaina, tostarp diferencētā leukocītu formula un trombocītu skaits:

- pirms leflunomīda lietošanas sākšanas,
- ik pēc divām nedēļām pirmos sešus ārstēšanas mēnešus un
- ik pēc 8 nedēļām pēc tam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

- Reimatoīdā artrīta terapija ar leflunomīdu parasti jāsāk ar piesātinošu devu – 3 dienas pa 100 mg vienu reizi dienā. Piesātinošās devas izlaišana var samazināt nevēlamo blakusparādību risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ieteicamā uzturošā deva ir 10 līdz 20 mg leflunomīda vienu reizi dienā atkarībā no slimības smaguma (aktivitātes).

- Psoriātiska artrīta terapija ar leflunomīdu jāsāk ar piesātinošu devu – 3 dienas pa 100 mg vienu reizi dienā.

Ieteicamā uzturošā deva ir pa 20 mg leflunomīda vienu reizi dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Terapeitiskā darbība parasti sākas pēc 4 – 6 nedēļām un turpmāk stāvoklis var uzlaboties 4 – 6 mēnešu laikā.

Pacientiem ar vieglu nieru mazspēju devu koriģēt nerekomendē.

Pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, devu koriģēt nav nepieciešams.

Pediatriskā populācija

Arava nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo efektivitāte un drošums juvenila reimatoīdā artrīta (JRA) gadījumā nav noskaidrots (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Arava tabletes paredzētas iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas ar pietiekamu šķidruma daudzumu. Ja leflunomīdu lieto kopā ar pārtiku, tā absorbcijas apjoms nemainās.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība (jo īpaši – pacientiem ar Stīvensa-Džonsona sindromu anamnēzē, toksisku epidermas nekrolīzi un *erythema multiforme*) pret aktīvo vielu, galveno aktīvo metabolītu teriflunomīdu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.
- pacientiem smagā imūndeficīta stāvoklī, piemēram, AIDS slimniekiem.
- pacientiem ar būtiskiem kaulu smadzeņu darbības traucējumiem vai būtisku anēmiju, leukopēniju, neitropēniju vai trombocitopēniju, kā iemesls nav reimatoīdais artrīts.
- pacientiem ar smagām infekcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- pacientiem ar vidēju vai smagu nieru mazspēju, jo šajā pacientu grupā nav pietiekamas klīniskas pieredzes.
- pacientiem ar smagu hipoproteinēmiju, piemēram, ar nefrotisko sindromu.
- grūtniecēm vai fertīlām sievietēm, kuras leflunomīda terapijas laikā un periodā, kad aktīvā metabolīta līmenis plazmā ir virs 0,02 mg/l, nelieto efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.6. apakšpunktu). Grūtniecība jāizslēdz jau pirms leflunomīda terapijas sākuma.
- sievietes barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vienlaicīgi lietot hepatotoksiskus vai hematotoksiskus SMAM (piemēram, metotreksātu) nav ieteicams.

Aktīvajam leflunomīda metabolītam A771726 ir garš pusperiods, kas parasti ilgst no 1 līdz 4 nedēļām. Nopietnas nevēlamas blakusparādības (piemēram, hepatotoksicitāte, hematotoksicitāte vai alerģiskas reakcijas, kas minētas turpmāk) iespējamas pat tad, kad leflunomīda terapija ir pārtraukta. Tādēļ, ja parādās šādas toksicitātes izpausmes vai kāda cita iemesla dēļ A771726 ātri jāizvada no organisma, jāveic izvadišanas procedūra. Procedūru var atkārtot, ja tas klīniski nepieciešams.

Procedūras zāļu izvadei no organisma un citas rekomendācijas plānotas vai nejaušas grūtniecības gadījumā skatīt 4.6. apakšpunktā.

Aknu reakcijas

Leflunomīda terapijas laikā par smagu aknu bojājumu, tai skaitā ar letālu iznākumu, ziņots reti. Vairums gadījumu bija pirmo 6 terapijas mēnešu laikā. Daudzos gadījumos vienlaicīgi tika lietota ārstēšana ar citām hepatotoksiskām zālēm. Uzskata, ka stingri jāizpilda ieteiktie kontroles pasākumi.

ALAT jāpārbauda pirms leflunomīda lietošanas sākšanas un pirmo sešu ārstēšanas mēnešu laikā tikpat bieži kā pilna asinsaina (ik pēc divām nedēļām), pēc tam – ik pēc 8 nedēļām.

Ja ALAT koncentrācija 2 līdz 3 reizes pārsniedz normas augstāko robežu, jāapsver nepieciešamība samazināt devu no 20 mg uz 10 mg un kontrole jāveic ar nedēļas intervālu. Ja ALAT koncentrācija normas augšējo robežu pārsniedz vairāk kā 2 reizes un saglabājas vai, ja ALAT koncentrācija normas augšējo robežu pārsniedz 3 reizes, leflunomīda lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk procedūras organisma attīrīšanai no zālēm. Aknu enzīmu kontroli ieteicams turpināt arī pēc leflunomīda terapijas beigām, līdz to koncentrācija normalizējas.

Sakarā ar iespējamu papildinošu hepatotoksisku efektu, leflunomīda terapijas laikā ieteicams izvairīties no alkohola lietošanas.

Tā kā liels leflunomīda aktīvā metabolīta A771726 daudzums saistās ar olbaltumvielām un tiek izvadīts aknu vielmaiņas ceļā un ar žults sekrēciju, pacientiem ar hipoproteinēmiju gaidāms, ka pieaugs A771726 koncentrācija plazmā. Pacientiem ar smagu hipoproteinēmiju vai aknu darbības traucējumiem Arava ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Hematoloģiskas reakcijas

Vienlaikus ar ALAT pirms leflunomīda lietošanas sākšanas, kā arī ik pēc 2 nedēļām pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā un pēc tam ik pēc 8 nedēļām jāpārbauda pilna asinsaina, tostarp diferencētā leukocītu formula un trombocītu skaits.

Pacientiem ar jau esošu anēmiju, leikopēniju un/ vai trombocitopēniju, kā arī pacientiem ar kaulu smadzeņu darbības traucējumiem vai pastāvēt kaulu smadzeņu darbības nomākuma riskam, hematoloģiska rakstura traucējumu iespēja pieaug. Parādoties šādiem traucējumiem, lai samazinātu aktīvā metabolīta A771726 koncentrāciju plazmā, jāapsver nepieciešamība veikt organisma attīrīšanas procedūru (skatīt turpmāk).

Parādoties smagiem hematoloģiskiem traucējumiem, ieskaitot pancitopēniju, Arava un jebkura vienlaicīgi lietota kaulu smadzeņu darbību nomācoša ārstēšana jāpārtrauc un jāuzsāk izvades procedūra.

Kombinācija ar citiem ārstēšanas veidiem

Līdz šim leflunomīda lietošana kopā ar reimatisko slimību ārstēšanā izmantotajiem pretmalārijas līdzekļiem, (piemēram, hlorohīnu vai hidroksihlorohīnu), intramuskulāri vai perorāli lietojamiem zelta preparātiem, D-penicilamīnu, azatioprīnu un citiem imunosupresīvajiem aģentiem (izņemot metotreksātu, skatīt 4.5. apakšpunktu), nav pētīta. Risks, kas saistīts ar kombinētu terapiju, jo īpaši, ja tā ir ilgstoša, nav zināms. Tā kā šādas terapijas rezultātā iespējama papildus vai pat sinerģiska toksicitāte (piemēram, hepato- vai hematotoksicitāte), izmantot zāļu kombinācijas ar citiem SMAM (piemēram, metotreksātu) nav ieteicams.

Nav ieteicams teriflunomīdu lietot vienlaicīgi ar leflunomīdu, jo leflunomīds ir teriflunomīda sākotnējais savienojums.

Pāreja uz citām zālēm

Tā kā leflunomīds organismā saglabājas ilgstoši, pāreja uz citu SMAM (piemēram, metotreksātu) bez zāļu izvades no organisma (skatīt turpmāk) var paaugstināt papildus risku, pat ja laiks kopš pārejas uz citām zālēm ir ilgs (piemēram, kinētiska mijiedarbība, toksiska ietekme uz orgāniem).

Līdzīgā veidā, nesena terapija ar hepatotoksiskām vai hematotoksiskām zālēm (piemēram, metotreksātu) var izraisīt paaugstinātu blakusparādību risku; tādēļ šādiem pacientiem leflunomīda terapijas nepieciešamība jāizvērtē, ievērojot iegūtā efekta un potenciālā riska aspektus. Pēc pārejas uz citām zālēm sākumā nepieciešama stingrāka kontrole.

Ādas reakcijas

Čūlaina stomatīta gadījumā leflunomīda lietošana jāpārtrauc.

Ļoti retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja leflunomīdu, ir aprakstīts Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiska epidermas nekrolīze un zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – DRESS). Parādoties ādas vai gļotādu reakcijām, kas izraisa aizdomas par smagām reakcijām, Arava un cita ar šādām reakcijām iespējami saistīta ārstēšana jāpārtrauc un nekavējoties jāuzsāk pasākumi leflunomīda izvadei no organisma. Šādos gadījumos ir būtiski zāles no organisma izvadīt pilnībā un atkārtota leflunomīda lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pēc leflunomīda lietošanas ir aprakstīta pustuloza psoriāze un psoriāzes saasināšanās. Ņemot vērā pacienta slimību un anamnēzi, var apsvērt nepieciešamību pārtraukt zāļu lietošanu.

Leflunomīda terapijas laikā pacientiem var rasties ādas čūlas. Ja ir aizdomas par ādas čūlu, kas saistīta ar leflunomīda terapiju, vai ja ādas čūlas saglabājas, neskatoties uz atbilstošu terapiju, jāapsver leflunomīda lietošanas pārtraukšana un pasākumi tā pilnīgai izvadei no organisma. Lēmums atsākt leflunomīda lietošanu pēc ādas čūlām jāpieņem, pamatojoties uz klīnisku vērtējumu par adekvātu brūču dzīšanu.

Leflunomīda terapijas laikā pacientiem pēc operācijas ir iespējami brūču dzīšanas traucējumi. Pamatojoties uz individuālā novērtējuma rezultātiem, perioperatīvajā periodā var apsvērt leflunomīda terapijas pārtraukšanu un ordinēt tālāk aprakstīto procedūru zāļu izvadei no organisma. Ja leflunomīda terapija ir tikusi pārtraukta, par tās atsākšanu jālemj, pamatojoties uz brūces atbilstošas dzīšanas klīniskā novērtējuma rezultātiem.

Infekcijas

Ir zināms, ka zāles ar imūnsupresīvām īpašībām – līdzīgi leflunomīdam – var paaugstināt pacientu uzņēmību pret infekcijām, tai skaitā oportūnistiskām infekcijām. Infekcijas var būt daudz smagākas, tādēļ var būt nepieciešama agrīna un intensīva terapija. Smagas, nekontrolējamas infekcijas gadījumā, var būt nepieciešams leflunomīda lietošanu pārtraukt un ordinēt turpmāk aprakstīto procedūru zāļu izvadei no organisma.

Pacientiem, kuri leflunomīdu saņēmuši vienlaikus ar citiem imūnsupresantiem, retos gadījumos aprakstīta progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (PML).

Pirms ārstēšanas sākšanas visi pacienti jāizmeklē uz aktīvu un neaktīvu (latentu) tuberkulozi saskaņā ar vietējām rekomendācijām. Tas var ietvert medicīnisko anamnēzi, iespējamu iepriekšēju saskari ar tuberkulozi un/vai atbilstošu skrīningu, piemēram, plaušu rentgenizmeklēšanu, tuberkulīna testu un/vai gamma interferona atbrīvošanās novērtējumu, ja piemērojams. Ārstiem tiek atgādināts par viltus negatīviem tuberkulīna ādas testa rezultātiem, īpaši pacientiem, kas ir smagi slimi vai kam ir imūnās sistēmas nomākums. Pacienti ar tuberkulozi anamnēzē stingri jākontrolē, jo pastāv infekcijas atkārtotas aktivizēšanās iespēja.

Respiratorās reakcijas

Ir zināms, ka pacientiem, kas terapijā saņem leflunomīdu, var attīstīties intersticiāla plaušu slimība, kā arī retos gadījumos plaušu hipertensija un plaušu mezgliņi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Intersticiālas plaušu slimības un plaušu hipertensijas risks pacientiem ar intersticiālu plaušu slimību anamnēzē var būt palielināts. Iespējams, ka intersticiāls plaušu bojājums ir fatāla slimība, kas var akūti attīstīties terapijas laikā. Plaušu simptomi, tādi kā klepus un elpas trūkums, var būt par iemeslu terapijas pārtraukšanai un turpmākiem pētījumiem.

Perifēra neiropātija

Pacientiem, kas saņēmuši Arava, ir aprakstīti perifēras neiropātijas gadījumi. Vairumam pacientu stāvoklis pēc Arava lietošanas pārtraukšanas uzlabojās, tomēr galīgais iznākums bija ļoti dažāds, t.i., dažiem pacientiem neiropātija izzuda, bet dažiem pacientiem simptomi saglabājas. Perifēras neiropātijas risku var palielināt vecums, kas lielāks par 60 gadiem, vienlaicīga neirotoksisku zāļu lietošana un diabēts. Ja pacientam, kas lieto Arava, attīstās perifēra neiropātija, jāapsver nepieciešamība pārtraukt ārstēšanu ar Arava un veikt zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kolīts

Ar leflunomīdu ārstētiem pacientiem ir novērots kolīts, arī mikroskopisks. Pacienti, kam leflunomīda terapijas laikā ir neizskaidrojama hroniska caureja, nepieciešamas piemērotas diagnostiskas procedūras.

Asinsspiediens

Asinsspiediens jāpārbauda pirms leflunomīda terapijas sākuma un periodiski arī vēlāk.

Vīriešu reproduktīvā funkcija (ieteikumi vīriešiem)

Vīriešiem jāņem vērā, ka ir iespēja toksiski ietekmēt augli. Tādēļ leflunomīda terapijas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Specifisku datu par vīriešu dzimuma pacientu izraisītu toksisku ietekmi uz augli nav. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu šo specifisko risku, nav veikti. Lai mazinātu iespējamo risku, vīriešiem, kuri vēlas kļūt par tēvu, leflunomīda terapija jāpārtrauc un 11 dienas jālieto pa 8 g kolestiramīna 3 reizes dienā vai pa 50 g aktivētās ogles pulvera 4 reizes dienā.

Jebkurā gadījumā pirmo reizi jānosaka A771726 koncentrācija plazmā. Vēlāk, ne mazāk kā pēc 14 dienām A771726 koncentrāciju plazmā nosaka atkārtoti. Ja abos mērījumos noteiktā koncentrācija plazmā ir zemāka par 0,02 mg/l, pēc vismaz 3 mēnešu ilga nogaidīšanas perioda iespējamās ietekmes risks uz augli ir ļoti zems.

Zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūra

Nozīmē pa 8 g kolestiramīna 3 reizes dienā. Alternatīvi var nozīmēt pa 50 g aktivētās ogles pulvera 4 reizes dienā. Pilnīgai zāļu izvadei no organisma parasti nepieciešamas 11 dienas. Šis laika posms, atkarīgi no klīnisko un laboratorisko izmeklējumu rezultātiem, var mainīties.

Laktoze

Arava satur laktozi. Pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes - galaktozes malabsorbciju, šīs zāles nevajadzētu lietot.

Mijiedarbība, nosakot jonizētā kalcija līmeni

Ārstējot ar leflunomīdu un/vai teriflunomīdu (leflunomīda aktīvo metabolītu), jonizētā kalcija līmeņa mērījumos atkarībā no lietotā jonizētā kalcija analizatora veida (piemēram, asins gāzu analizators) var tikt uzrādītas kļūdaini pazeminātas vērtības. Tāpēc novērotā pazeminātā jonizētā kalcija līmeņa ticamība pacientiem, kurus ārstē ar leflunomīdu vai teriflunomīdu, ir apšaubāma. Šaubīgu rezultātu gadījumā ir ieteicams pārbaudīt kopējo atbilstoši albumīnam korigēto kalcija koncentrāciju serumā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Paaugstinātas intensitātes blakusparādības var parādīties nesenai vai vienlaicīgai hepatotoksiskai vai hematotoksiskai zāļu lietošanas laikā, vai arī, ja pēc leflunomīda terapijas šīs zāles lieto bez attīrīšanās perioda (skatīt arī 4.4. apakšpunktu, norādījumus, kas attiecas uz kombinētu terapiju). Tādējādi pēc pārejas uz citām zālēm sākuma periodā ieteicams rūpīgāk kontrolēt aknu enzīmus un hematoloģiskos parametrus.

Metotreksāts

Nelielā (n=30) pētījumā, vienlaicīgi ar leflunomīdu (10 līdz 20 mg dienā) nozīmēja metotreksātu (10 līdz 25 mg nedēļā), 5 no 30 pacientiem 2 līdz 3 reizes pieauga aknu enzīmu līmenis. Visos gadījumos pieaugums izzuda, 2 pacientiem turpinot lietot abas zāles, bet 3 pacientiem tas izzuda, pārtraucot lietot leflunomīdu. Vēl 5 pacientiem aknu enzīmu līmenis pieauga vairāk kā 3 reizes. Arī šajos gadījumos pieaugums izzuda, 2 pacientiem turpinot lietot abas zāles, bet 3 pacientiem tas izzuda, pārtraucot lietot leflunomīdu.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu farmakokinētiska mijiedarbība starp leflunomīdu (10 līdz 20 mg dienā) un metotreksātu (10 līdz 25 mg nedēļā) netika reģistrēta.

Vakcinācija

Klīniski dati par vakcinācijas efektivitāti un drošumu leflunomīda terapijas laikā nav pieejami. Tomēr vakcinācija ar dzīvām vakcīnām nav ieteicama. Pieņemot lēmumu par dzīvas vakcīnas lietošanu pēc Arava terapijas beigām, jāņem vērā ilgstošais leflunomīda eliminācijas pusperiods.

Varfarīns un citi kumarīna grupas antikoagulantu

Ziņots par pagarināta protrombīna laika gadījumiem, kad leflunomīds un varfarīns lietoti vienlaicīgi. Klīniskās farmakoloģijas pētījumā ar A771726 tika novērota farmakodinamiska mijiedarbība ar varfarīnu (skatīt turpmāk). Tādēļ, lietojot vienlaikus ar varfarīnu un citiem kumarīna grupas antikoagulantu, ieteicama stingra starptautiskās normalizētās attiecības (international normalised ratio - INR) novērošana un kontrole.

NPL/kortikosteroīdi

Ja pacients jau lieto nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL) un/vai kortikosteroīdus, tos var turpināt lietot pēc leflunomīda terapijas sākšanas.

Citu zāļu ietekme uz leflunomīda darbību:

Kolestiramīns vai aktivētā ogle

Pacientus, kuri saņem leflunomīdu, nav ieteicams ārstēt ar kolestiramīnu vai aktīvās ogles pulveri, jo rezultātā ātri un nozīmīgi samazinās A771726 (aktīvais leflunomīda metabolīts; skatīt arī 5.2. apakšpunktu) koncentrācija plazmā. Uzskata, ka mehānisma pamatā ir A771726 enterohepatiskās cirkulācijas un/ vai gastrointestinālās dialīzes pārtraukums.

CYP450 inhibitori un induktori

In vitro inhibēšanas pētījumi cilvēka aknu mikrosomās liecina, ka citohroms P450 (CYP) 1A2, 2C19 un 3A4 iesaistās leflunomīda metabolismā. Interaktīvs *in vivo* pētījums ar leflunomīdu un cimetidīnu (nespecifisks vājš citohroma P450 (CYP) inhibitors) neuzrādīja būtisku ietekmi uz A771726 darbību. Pie sekojošas papildus vienas leflunomīda devas lietošanas pacientiem, kuri saņēma rifampicīnu (nespecifisks citohroma P450 inducētājs) dažādās devas, A771726 maksimālā koncentrācija pieauga par aptuveni 40 %, tomēr būtiskas AUC izmaiņas nekonstatēja. Šī efekta mehānisms ir neskaidrs.

Leflunomīda ietekme uz citām zālēm:

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi

Pētījumā, kura laikā veselas brīvprātīgās leflunomīdu lietoja vienlaicīgi ar trifāzisku perorālu kontracepcijas tableti, kas satur 30 µg etinilestradiola, tabletes kontraceptīvā aktivitāte nemazinājās un A771726 farmakokinētikas parametri saglabājās paredzētajās robežās. Ar A771726 un perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem tika novērota farmakokinētiska mijiedarbība (skatīt turpmāk).

Turpmāk minēti farmakokinētiskas un farmakodinamiskas mijiedarbības pētījumi tika veikti ar A771726 (galveno leflunomīda aktīvo metabolītu). Tā kā līdzīgu zāļu savstarpējo mijiedarbību nevar izslēgt, lietojot leflunomīdu ieteiktās devās, jāņem vērā šādi pētījuma rezultāti un ieteikumi pacientiem, kas tiek ārstēti ar leflunomīdu:

Ietekme uz repaglinīdu (CYP2C8 substrāts)

Repaglinīda vidējā $C_{\max}$ un AUC vērtība palielinājās (attiecīgi 1,7 un 2,4 reizes) pēc atkārtotām A771726 devām, liecinot, ka A771726 ir CYP2C8 inhibitors *in vivo*. Tādēļ ieteicams kontrolēt pacientus, kas vienlaicīgi lieto zāles, kuras metabolizē CYP2C8, piemēram, repaglinīdu, paklitakselu, pioglitazonu vai rosiglitazonu, jo to darbība var pastiprināties.

Ietekme uz kofeīnu (CYP1A2 substrāts)

Atkārtotas A771726 devas samazināja kofeīna (CYP1A2 substrāta) vidējo $C_{\max}$ un AUC vērtību attiecīgi par 18% un 55%, liecinot, ka A771726 var būt vājš CYP1A2 induktors *in vivo*. Tādēļ zāles, ko metabolizē CYP1A2 (piemēram, duloksetīnu, alosetronu, teofilīnu un tizanidīnu) jālieto piesardzīgi ārstēšanas laikā ar leflunomīdu, jo tas var vājināt šo zāļu darbību.

Ietekme uz organiskiem anjonu transportētāja 3 (OAT3) substrātiem

Cefaklora vidējā $C_{\max}$ un AUC vērtība palielinājās (attiecīgi 1,43 un 1,54 reizes) pēc atkārtotu A771726 devu lietošanas, liecinot, ka A771726 ir OAT3 inhibitors *in vivo*. Tādēļ, lietojot vienlaikus ar OAT3 substrātiem, piemēram, cefakloru, benzilpenicilīnu, ciprofloksacīnu, indometacīnu, ketoprofēnu, furosemīdu, cimetidīnu, metotreksātu, zidovudīnu, ieteicams ievērot piesardzību.

Ietekme uz BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein* – krūts vēža rezistences proteīnu) un /vai organiskiem anjonu transportētājpolipeptīdu B1 un B3 (OATP1B1/B3) substrātiem

Rosuvastatīna vidējā $C_{\max}$ un AUC vērtība palielinājās (attiecīgi 2,65 un 2,51 reizes), lietojot vairākas A771726 devas. Tomēr nebija pilnīgi skaidrs, vai šī rosuvasatīna koncentrācijas plazmā palielināšanās ietekmē HMG-CoA reduktāzes aktivitāti. Lietojot vienlaicīgi, rosuvasatīna deva nedrīkst pārsniegt 10 mg reizi dienā. Attiecībā uz citiem BCRP substrātiem (piemēram, metotreksātu, topotekānu, sulfasalazīnu, daunorubicīnu, doksorubicīnu) un OATP grupu, īpaši HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem (piemēram, simvastatīnu, atorvastatīnu, pravastatīnu, metotreksātu, nateglinīdu, repaglinīdu, rifampicīnu), vienlaicīgi lietojot, jāievēro piesardzība. Pacienti rūpīgi jāuzrauga, vai nerodas zāļu pastiprinātas darbības pazīmes un simptomi, un jāapsver nepieciešamība mazināt šo zāļu devu.

Ietekme uz perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem (0,03 mg etinilestradiola un 0,15 mg levonorgestrela)

Etinilestradiola vidējā $C_{\max}$ un AUC_{0-24} vērtība palielinājās (attiecīgi 1,58 un 1,54 reizes) un levonorgestrela $C_{\max}$ and AUC_{0-24} (attiecīgi 1,33 un 1,41 reizes) pēc atkārtotu A771726 devu lietošanas. Lai gan nav sagaidāms, ka šī mijiedarbība nevēlami ietekmēs perorālo kontraceptīvo līdzekļu efektivitāti, jāpievērš uzmanība perorālās kontracepcijas veidam.

Ietekme uz varfarīnu (CYP2C9 substrāts)

A771726 atkārtotas devas neietekmē S-varfarīna farmakokinētiku, kas liecina, ka A771726 nav CYP2C9 inhibitors vai induktors. Tomēr novērota par 25% samazināta starptautiskā normalizētā attiecība (INR), A771726 lietojot vienlaikus ar varfarīnu un salīdzinot ar varfarīna monoterapiju. Tādēļ, lietojot vienlaikus ar varfarīnu, ieteicams stingri novērot un kontrolēt INR.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Aktīvais leflunomīda metabolīts A771726, ja to lieto grūtniecības laikā, domājams var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus.

Arava ir kontrindicēta grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un 2 gadus pēc ārstēšanas beigām (skatīt zemāk “nogaidīšanas periods”) vai 11 dienas pēc terapijas (skatīt zemāk “izvade no organisma”), jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Paciente jāinformē, ka gadījumā, kad menstruācijas aizkavējas vai pastāv citi iemesli, kas izraisa aizdomas par iespējamu grūtniecību, nekavējoties jāinformē ārsts un jāveic pārbaudes. Gadījumā, ja pārbaudes rezultāti izrādās pozitīvi, pacientei un ārstam jāapspriež ar šo grūtniecību saistītais risks. Iespējams, ka pirmajās dienās pēc mēnešreižu aizkavējuma uzsākot zāļu izvades procedūru, kas aprakstīta turpmāk, un ātri samazinot aktīvā metabolīta koncentrāciju, leflunomīda iedarbības radīto risku auglim var samazināt.

Nelielā prospektīvā pētījumā, kurā piedalījās sievietes (n=64), kam neparedzēti iestājusies grūtniecība leflunomīda lietošanas laikā, ne ilgāk par trīs nedēļām pēc apaugļošanās un kam sekoja zāļu izvadīšanas procedūra, netika novērotas nozīmīgas lielu strukturālu defektu kopējā rašanās biežuma atšķirības (p=0,13), salīdzinot ar kādu no salīdzināmām grupām (4,2% līdzīgas slimības grupā un 4,2% veselām grūtniecēm [n=78]).

Lai nodrošinātu, ka auglis netiks pakļauts toksiskai A771726 koncentrācijai (mērķa koncentrācija zem 0,02 mg/l), sievietēm, kuras lieto leflunomīdu un plāno grūtniecību, ieteicams uzsākt kādu no sekojošām procedūrām.

Nogaidīšanas periods

Gaidāms, ka A771726 koncentrācijas līmenis plazmā ilgstošu laika periodu var pārsniegt 0,02 mg/l. Koncentrācijas samazināšanās zem 0,02 mg/l gaidāms aptuveni 2 gadus pēc leflunomīda terapijas beigām.

Pēc 2 gadu ilga nogaidīšanas perioda pirmo reizi nosaka A771726 koncentrāciju plazmā. Pēc ne mazāk kā 14 dienām A771726 koncentrāciju plazmā nosaka atkārtoti. Ja abos mērījumos vielas koncentrācija plazmā nepārsniedz 0,02 mg/l, teratogenitātes risks nav gaidāms.

Lai iegūtu papildu informāciju par parauga pārbaudi, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieku vai tā vietējo pārstāvi (skatīt 7. punktu).

Zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūra

Pēc leflunomīda terapijas beigām

- 11 dienas jālieto pa 8 g kolestiramīna 3 reizes dienā;
- alternatīvi, 11 dienas pa 50 g aktivētās ogles pulvera 4 reizes dienā.

Tomēr arī pēc jebkuras no minētajām zāļu izvades procedūrām laika posmā starp pirmo gadījumu, kad aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā ir zemāka par 0,02 mg/l, un fertilizāciju nepieciešams pusotra mēneša ilgs nogaidīšanas periods un 2 atsevišķas apstiprinošas pārbaudes ar ne mazāk kā 14 dienu garu intervālu.

Sievietes reproduktīvā vecumā jābrīdina, ka pēc leflunomīda terapijas beigām nepieciešams 2 gadus ilgs nogaidīšanas periods, pirms atļauta grūtniecība. Ja līdz 2 gadiem ilgu nogaidīšanas periodu, lietojot efektīvu kontracepcijas metodi uzskata par nepraktisku, profilaksei var būt ieteicams uzsākt zāļu izvades procedūru.

Kolestiramīns un aktivētās ogles pulveris estrogēnu un progestogēnu absorbciju var ietekmēt tādējādi, ka leflunomīda izvades procedūras laikā, izmantojot kolestiramīnu un aktīvās ogles pulveri, efektīva kontracepcija ar perorāli lietotiem pretapaugļošanās līdzekļiem nav droši garantēta. Ieteicams izmantot alternatīvas kontracepcijas metodes.

Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem norāda, ka leflunomīds vai tā metabolīti nokļūst mātes pienā. Tādējādi zīdīšanas periodā leflunomīdu lietot nedrīkst.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumu ar dzīvniekiem rezultāti liecina, ka nav nekādas ietekmes uz tēviņu un mātīšu auglību, taču atkārtotu devu toksicitātes pētījumos novērota nevēlama ietekme uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Blakusparādību, kā reiboņu, gadījumā var tikt traucēta pacienta koncentrēšanās un adekvātas reakcijas spēja. Šādos gadījumos pacientam no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas jāatturas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību apkopojums

Biežākās blakusparādības, lietojot leflunomīdu ir šādas: nedaudz paaugstināts asinsspiediens, leukopēnija, parestēzija, galvassāpes, reibonis, caureja, slikta dūša, vemšana, mutes dobuma gļotādas bojājumi (piemēram, aftozs stomatīts, mutes dobuma čūlas), sāpes vēderā, pastiprināta matu izkrišana, ekzēma, izsitumi (arī makulopapulāri izsitumi), nieze, sausa āda, tendosinovīts, paaugstināts KFK līmenis, anoreksija, ķermeņa masas samazināšanās (parasti nenozīmīga), astēnija, vieglas alerģiskas reakcijas un aknu funkcionālo rādītāju (transamināžu (īpaši ALAT), retāk gamma-GT, sārmainās fosfatāzes, bilirubīna) palielināšanās.

Paredzamā biežuma klasifikācija:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas

Reti: smagas infekcijas, to vidū sepse, kas var būt letāla.

Līdzīgi citiem preparātiem ar imūnās sistēmas darbību nomācošu potenciālu, leflunomīds var paaugstināt uzņēmību pret infekcijām, arī oportūnistiskām infekcijām (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Tādējādi kopējais infekciju (jo īpaši – rinīta, bronhīta un pneimonijas) biežums var palielināties.

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Lietojot dažus imūnsupresantus, ļaundabīgu audzēju, īpaši limfoproliferatīvu traucējumu risks ir paaugstināts.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži: leukopēnija (leikocītu skaits > 2 G/l).

Retāk: anēmija, viegla trombocitopēnija (trombocītu skaits < 100 G/l).

Reti: pancitopēnija (iespējams ar antiproliferatīvu mehānismu), leukopēnija (leikocītu skaits < 2 G/l), eozinofilija.

Ļoti reti: agranulocitoze.

Nesena, vienlaicīga vai secīga potenciāli mielotoksisku preparātu lietošana var būt saistīta ar hematoloģiska rakstura parādību riska palielināšanos.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: vieglas alerģiskas reakcijas.

Ļoti reti: smagas anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, vaskulīts, arī nekrotizējošs ādas vaskulīts.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži: paaugstināts KFK līmenis.

Retāk: hipokaliēmija, hiperlipidēmija, hipofosfatēmija.

Reti: paaugstināts ZBLH līmenis.

Nav zināmi: hipourikēmija.

Psihiskie traucējumi

Retāk: nemiers.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: parestēzijas, galvassāpes, reibonis, perifēra neiropātija.

Sirds funkcijas traucējumi

Bieži: neliela asinsspiediena paaugstināšanās.

Reti: ievērojama asinsspiediena paaugstināšanās.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Reti: intersticiāls plaušu bojājums (tai skaitā intersticiāla pneimonija), kas var būt letāla.

Nav zināmi: plaušu hipertensija, plaušu mezgliņi.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Bieži: kolīts (arī mikroskopisks kolīts, piemēram, limfocītisks un kolagenozs kolīts), caureja, slikta dūša, vemšana, mutes dobuma gļotādu bojājumi (piemēram, aftozs stomatīts, čūlas mutes dobumā), sāpes vēderā.

Retāk: garšas traucējumi.

Ļoti reti: pankreatīts.

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Bieži: paaugstināti aknu funkcionālie rādītāji (transamināzes [īpaši ALAT], retāk gamma-GT, sārmainā fosfatāze, bilirubīns).
Reti: hepatīts, dzelte/holestāze.
Ļoti reti: smags aknu bojājums, piemēram, aknu mazspēja un akūta aknu nekroze, kas var būt letāla.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: pastiprināta matu izkrišana, ekzēma, izsitumi (tai skaitā makulopapulāri izsitumi), nieze, sausa āda.
Retāk: nātrene.
Ļoti reti: toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, *erythema multiforme*.
Nav zināmi: ādas sarkanā vilkēde, pustuloza psoriāze vai psoriāzes saasināšanās, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), ādas čūla.

Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: tendosinovīts.
Retāk: cīpslu plīsumi.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Nav zināmi: nieru mazspēja.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Nav zināmi: margināla (atgriezeniska) spermatozoīdu koncentrācijas, kopējā spermatozoīdu skaita un ātra progresējoša kustīguma samazināšanās.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: anoreksija, ķermeņa masas samazināšanās (parasti nenožīmīga), astēnija.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Saņemti ziņojumi par hronisku pārdozēšanu pacientiem, kuri lietojuši Arava pat piecas reizes lielākā dienas devā nekā ieteiktā dienas deva, kā arī par akūtu pārdozēšanu pieaugušajiem un bērniem. Vairumā ziņoto pārdozēšanas gadījumu netika novērotas nekādas nevēlamas blakusparādības. Blakusparādības, kas atbilda leflunomīda drošuma raksturojumam, bija sāpes vēderā, slikta dūša, caureja, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, anēmija, leukopēnija, nieze un izsitumi.

Terapija

Pārdozēšanas vai toksisku parādību gadījumā, lai veicinātu izvadi no organisma, ieteicams lietot kolestiramīnu vai aktīvo ogli. Kolestiramīns, ko veseli brīvprātīgie saņēma trīs reizes pa 8 g 24 stundu laikā, A771726 koncentrāciju plazmā samazināja par aptuveni 40 % 24 stundu laikā un par 49 % līdz 65 % 48 stundu laikā.

Aktivētās ogles pulvera suspensijas ievade perorāli vai caur nazogastrālo zondi (pa 50 g ar 6 stundu intervālu 24 stundu ilgā laika posmā) aktīvā metabolīta A771726 koncentrāciju plazmā 24 stundu laikā samazina par 37 % un par 48 % 48 stundu laikā.

Ja klīniski nepieciešams, šīs organisma attīrīšanas procedūras var atkārtot.

Pētījumi pacientiem, kam tiek veikta vai nu hemodialīze, vai HAPD (hroniska ambulatoriska peritoneālā dialīze), liecina, ka A7711726 – primārais leflunomīda metabolīts – nav dializējams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvi imūnās sistēmas darbību nomācoši līdzekļi, ATĶ kods: L04AK01.

Farmakoloģija cilvēkam

Leflunomīds ir slimības gaitu modificējošs pretreimatisma līdzeklis ar antiproliferatīvām īpašībām.

Farmakoloģija dzīvniekiem

Leflunomīds ir efektīvs artrīta un citu autoimūno slimību modeļos dzīvniekiem, arī transplantāciju gadījumā, galvenokārt, ja to lieto sensibilizācijas fāzē. Tam ir imūnomodulējošas/ imunosupresīvas īpašības, antiproliferatīva iedarbība, tas uzrāda pretiekaisuma īpašības. Autoimūno slimību modeļos dzīvniekiem leflunomīda labāko aizsargājošo efektu novēro, ja to lieto slimības progresijas agrīnajā fāzē.

In vivo tas ātri un gandrīz pilnīgi metabolizējas par A771726, kas ir aktīvs *in vitro*. Uzskata, ka tas nodrošina terapeitisko efektu.

Darbības mehānisms

A771726, leflunomīda aktīvais metabolīts inhibē cilvēka fermenta dihidroorotāta dehidrogenāzi (DHODH) un uzrāda antiproliferatīvu aktivitāti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Reimatoīdais artrīts

Arava efektivitāte reimatoīdā artrīta ārstēšanā ir apstiprināta 4 kontrolētos pētījumos (viens II fāzes pētījums un trīs III fāzes pētījumi). II fāzes pētījumā YU203 pret placebo grupu (n=102) randomizēja 402 reimatoīda artrīta slimniekus, kuri saņēma leflunomīda 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) vai 25 mg/ dienā (n=104). Ārstēšana ilga 6 mēnešus.

III fāzes pētījumos visi pacienti leflunomīda grupā saņēma sākuma devu 100 mg 3 dienās.

Pētījumā MN301 randomizēja 358 aktīva reimatoīda artrīta slimniekus, kuri saņēma 20 mg leflunomīda dienā (n=133), 2 g sulfasalazīna dienā (n=133), vai placebo (n=92). Ārstēšana ilga 6 mēnešus.

Pētījums MN303 bija fakultatīvs 6 mēnešus ilgs akls pētījuma MN301 turpinājums bez placebo grupas, kura laikā 12 mēnešus salīdzināja leflunomīdu un sulfasalazīnu.

Pētījumā MN302 randomizēja 999 aktīvo reimatoīda artrīta slimniekus, kuri saņēma 20 mg leflunomīda dienā (n=501), 7,5 mg metotreksāta nedēļā devu palielināja līdz 15 mg nedēļā (n=498). Papildinājums ar folskābes sāļiem bija fakultatīvs, to izmantoja tikai 10 % pacientu. Ārstēšana ilga 12 mēnešus.

Pētījumā US301 randomizēja 482 aktīva reimatoīda artrīta slimniekus, kuri saņēma 20 mg leflunomīda dienā (n=182), 7,5 mg metotreksāta nedēļā devu palielināja līdz 15 mg/ nedēļā (n=182), vai placebo (n=118). Visi pacienti divas reizes dienā saņēma 1 mg folskābes sāļu. Ārstēšana ilga 12 mēnešus.

Leflunomīda efektivitāte reimatoīda artrīta pazīmju un simptomu samazināšanai gadījumā, ja deva nav mazāka par 10 mg dienā (10 līdz 25 mg pētījumā YU203, 20 mg pētījumos MN301 un US301), statistiski bija būtiski augstāka par placebo visos 3 placebo kontrolētajos pētījumos. ARK (Amerikas Reimatoloģijas Kolēģija) atbildes reakcijas koeficients pētījumā YU203 bija 27,7 % saņemot placebo, 31,9 % saņemot 5 mg dienā, 50,5 % saņemot 10 mg dienā un 54,5 %, saņemot 25 mg leflunomīda dienā. III. fāzes pētījumos ARK atbildes reakcijas koeficients uz leflunomīdu 20 mg dienā salīdzinot

ar placebo, bija 54,6 %, salīdzinot ar 28,6 % (pētījums MN301), un 49,4 %, salīdzinot ar 26,3 % (pētījums US301). Pēc 12 mēnešu aktīvas terapijas AKR atbildes reakcijas koeficients leflunomīda grupā bija 52,3 % (pētījumi MN301/303), 50,5 % (pētījums MN302) un 49,4 % (pētījums US301), salīdzinot ar 53,8 % (pētījumi MN301/303) sulfasalazīna grupā, 64,8 % (pētījums MN302), un 43,9 % (pētījums US301) pacientiem metotreksāta grupā. Pētījumā MN302 leflunomīda efektivitāte, salīdzinot ar metotreksātu, bija būtiski zemāka, tomēr pētījumā US301, vērtējot primāros efektivitātes parametrus nav būtiskas atšķirības starp leflunomīdu un metotreksātu. Atšķirības starp leflunomīdu un sulfasalazīnu (pētījums MN301) nenovēroja. Leflunomīda ārstnieciskais efekts apstiprinājās pēc 1 mēneša, stabilizējās 3 līdz 6 mēnešu laikā un turpinājās visā terapijas laikā.

Randomizētā, dubultaklā, paralēlu grupu pētījumā salīdzināja relatīvo efektivitāti divām dažādām leflunomīda uzturošajām dienas devām: 10 mg un 20 mg. Ņemot vērā rezultātus var secināt, ka efektivitātes rezultāti bija labvēlīgāki 20 mg uzturošajai devai, bet no otras puses, drošuma rezultāti bija labvēlīgāki 10 mg uzturošajai devai.

Pediātriskā populācija

Leflunomīdu pētīja vienā daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā 94 pacientiem (47 katrā grupā) ar poliartikulāru juvenilā reimatoīdā artrīta norisi. Pacienti bija 3 – 17 gadus veci ar aktīvu poliartikulāru JRA gaitu neatkarīgi no slimības sākuma veida un iepriekš ar metotreksātu vai leflunomīdu neārstēti. Šai pētījumā leflunomīda piesātināšanas un balstdevu noteica trim svara grupām: < 20 kg, 20 – 40 kg un > 40 kg. Pēc 16 nedēļas ilgas ārstēšanas atbildreakcijas atšķirība bija statistiski nozīmīga par labu metotreksātam attiecībā uz JRA uzlabošanās definīciju (UD) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Pacienti ar atbildreakciju tā saglabājās 48 nedēļas (skatīt 4.2 apakšpunktu). Leflunomīda un metotreksāta blakusparādību spektrs ir līdzīgs, bet vieglākiem cilvēkiem lietotā deva radīja relatīvi mazu iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šie dati neļauj sniegt ieteikumus par efektīvu un drošu devu.

Psoriātiskais artrīts

Arava efektivitāte tika pierādīta vienā randomizētā, kontrolētā, dubultaklā pētījumā 3L01 188 pacientiem ar psoriātisku artrītu. Terapeitiskā deva ir 20 mg dienā, terapijas ilgums 6 mēneši.

20 mg leflunomīda dienā bija būtiski pārāks par placebo, samazinot artrīta simptomus pacientiem ar psoriātisku artrītu: psoriātiskā artrīta terapijas atbildes reakcijas kritēriji (*Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria - PsARC*) pēc 6 mēnešu terapijas bija 59 % pacientu leflunomīda grupā un 29,7 % placebo grupa ($p < 0,0001$). Leflunomīda efekts funkcijas uzlabojumam un ādas bojājumu samazinājumam bija neliels.

Pētījumi pēcreģistrācijas periodā

Randomizētā pētījumā tika vērtēts klīniskās efektivitātes atbildes reakcijas koeficients SMAM agrāk nesaņēmušiem pacientiem ($n = 121$) ar agrīnu RA, kas divās paralēlās grupās trīs dienas ilgā dubultmaskētā sākumperiodā saņēma pa 20 mg vai 100 mg leflunomīda dienā. Šim sākumperiodam sekoja trīs mēnešus ilgs atklāts uzturošas terapijas periods, kurā abas grupas saņēma pa 20 mg leflunomīda dienā. Pētītajā populācijā izmantojot shēmu, kas paredz piesātinošās devas lietošanu, lielāks kopējais ieguvums netika novērots. Abās grupās iegūtie drošuma dati atbilda zināmajām leflunomīda drošuma īpašībām, tomēr pacientiem, kuri saņēma 100 mg lielu leflunomīda piesātinošo devu, bija lielāka ar kuņģa-zarnu traktu saistītu blakusparādību sastopamība, kā arī aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās tendence.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Leflunomīds zarnu sienā un aknās pirmā loka metabolisma (gredzena šķelšana) laikā ātri pārvēršas par aktīvo metabolītu A771726. Pētījumā ar radioaktīvi iezīmētu ^{14}C -leflunomīdu trijiem veselīgiem brīvprātīgajiem plazmā, urīnā vai fekālijās neizmainītu leflunomīdu nekonstatēja. Citos pētījumos neizmainīta leflunomīda koncentrāciju plazmā konstatēja retāk un tikai pie ng/ml līmenī. Vienīgais konstatētais radiomarkētais metabolīts bija A771726. Šis metabolīts nodrošina visu Arava aktivitāti *in vivo*.

Uzsūkšanās

Ekskrēcijas dati no pētījuma ar ^{14}C apstiprināja, ka vismaz absorbējas ne mazāk kā 82 līdz 95 % zāļu devas. Laiks, līdz iestājas maksimālā A771726 koncentrācija plazmā, ir ļoti atšķirīgs, un pēc vienreizējas devas tas var būt no 1 līdz 24 stundām. Leflunomīdu drīkst uzņemt ar pārtiku, jo absorbcijas pakāpe pirms vai pēc ēšanas ir salīdzināma. Sakarā ar ļoti ilgo A771726 eliminācijas pusperiodu (aptuveni 2 nedēļas), lai paātrinātu stabilas A771726 koncentrācijas sasniegšanu plazmā, klīniskajos pētījumos izmantoja piesātinošu devu – 3 dienas pa 100 mg dienā.

Ja piesātinošo devu nelieto, ir gaidāms, ka stabilas koncentrācijas plazmā sasniegšanai zāles būtu jālieto aptuveni divus mēnešus. Atkārtotu devu pētījumos pacientiem ar reimatoīdo artrītu devu robežās no 5 līdz 25 mg A771726 farmakokinētika bija lineāra. Šajos pētījumos klīniskais efekts bija cieši saistīts ar A771726 koncentrāciju plazmā un leflunomīda dienas devas lielumu. Ja deva ir 20 mg/ dienā, A771726 vidējā stabilā koncentrācija plazmā ir aptuveni 35 µg/ml. Koncentrācija pēc kumulācijas ir 33-35 reizes lielāka salīdzinot ar vienreizējās devas koncentrāciju.

Izklīde

Cilvēka plazmā A771726 ievērojamā apjomā saistās ar olbaltumvielām (albumīniem). Nesaistītā A771726 daļa ir aptuveni 0,62 %. Terapeitisko koncentrāciju robežās A771726 saistība ir lineāra. Nedaudz samazinātu un mainīgu A771726 saistību plazmā konstatē reimatoīda artrīta slimniekiem vai pacientiem ar hronisku nieru mazspēju. Izteiktā A771726 proteīna saistība ar olbaltumvielām varētu izraisīt citu zāļu, kam ir augsta saistība ar olbaltumvielām, izspiešanu, tomēr *in vitro*, pētot plazmas olbaltumvielu saistības mijiedarbību ar varfarīnu, mijiedarbību nenovēroja. Līdzīgi pētījumi apstiprināja, ka ibuprofēns un diklofenaks A771726 neaizvieto, kamēr tolbutamīda klātbūtnē nesaistītā A771726 daļa pieaug no 2 līdz 3 reizēm. A771726 aizvietoja ibuprofēnu, diklofenaku un tolbutamīdu, tomēr šo zāļu nesaistītā daļa pieaug tikai par 10 līdz 50 %. Par šo parādību klīnisko nozīmi liecību nav. A771726 ievērojamai saistībai ar plazmas olbaltumvielām atbilst arī mazais redzamais izklīdes tilpums (aptuveni 11 litri). Atvieglotu saistību ar eritrocītiem nenovēro.

Biotransformācija

Vielmaiņas procesos leflunomīds pārvēršas par vienu galveno (A771726) un daudzos otršķirīgos metabolītos, ieskaitot TFMA (4-trifluorometilānilīns). Leflunomīda metaboliskajā biotransformācijā par A771726 un turpmākajos A771726 vielmaiņas procesos nav iesaistīts tikai viens enzīms, un procesi notiek šūnu mikrosomās un citosomās. Mijiedarbības pētījumi ar cimetidīnu (nespecifisks citohroma P450 inhibitors) un rifampicīnu (nespecifisks P450 induktors) liecina, ka *in vivo* CYP grupas enzīmi leflunomīda vielmaiņā ir iesaistīti tikai nedaudz.

Eliminācija

A771726 izvade ir lēna, tā redzamais klīrenss ir aptuveni 31 ml/h. Pacientiem eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 nedēļas. Pēc radiomarkētas leflunomīda devas radioaktivitāte vienādā daudzumā izdalījās ar fēcēm, iespējams, biliārās ekskrēcijas ceļā, un urīnu. 36 dienas pēc vienreizējas devas A771726 joprojām bija konstatējams urīnā un fēcēs. Urīnā galvenie metabolīti bija leflunomīda glikuronskābes atvasinājumi (galvenokārt no 0 līdz 24 stundu intervālā ņemtajiem paraugiem) un A771726 oksanilskābes atvasinājumi. Fēcēs galvenais vielmaiņas produkts bija A771726.

Pētījumos ar cilvēkiem konstatēts, ka perorāla aktivētās ogles pulvera suspensijas vai kolestiramīna lietošana izraisa ātru un būtisku A771726 izvades ātruma pieaugumu un tā koncentrācijas plazmā kritumu (skatīt 4.9. apakšpunktu). Uzska, ka tas saistīts ar gastrointestinālās dialīzes mehānismu un/ vai enterohepatisko vielmaiņas procesu pārtraukumu.

Nieru darbības traucējumi

Vienreizēju 100 mg leflunomīda devu nozīmēja 3 hemodialīzes un 3 hroniskas ambulatoriskas peritoneālas dialīzes (HAPD) pacientiem. A771726 farmakokinētika pacientiem, kam tiek veikta

HAPD, ir tāda pati kā veselīgiem brīvprātīgajiem. Pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, novēroja straujāku A771726 elimināciju, kas nebija zāļu izdalīšanās dēļ dializātā.

Aknu darbības traucējumi

Dati par pacientu ar aknu darbības traucējumu ārstēšanu nav pieejami. Aktīvais metabolīts A771726 galvenokārt saistās ar olbaltumvielu, un tiek izvadīts aknu vielmaiņas un žults sekrēcijas ceļā. Iespējama aknu darbības traucējumu ietekme uz šiem procesiem.

Pediātriskā populācija

A771726 farmakokinētika pēc leflunomīda perorālas lietošanas pētīta 73 bērniem ar poliartikulāru juvenīlā reimatoīdā artrīta (JRA) norisi 3 – 17 gadu vecumā. Šo pētījumu populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti pierādīja, ka bērniem ar ķermeņa masu ≤ 40 kg, ir mazāka A771726 sistēmiskā ietekme (nosakot pēc C_{ss}), salīdzinot ar pieaugušajiem reimatoīdā artrīta pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Farmakokinētisko pētījumu datu par gados vecākiem pacientiem (> 65 gadi) apjoms ir ierobežots, tomēr tie atbilst gados jaunāku pieaugušo farmakokinētikas datiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Leflunomīda akūtās toksicitātes pētījumus veica, to perorāli un intraperitoneāli ievadot pelēm un žurkām. Atkārtoti perorāli ievadot leflunomīdu pelēm līdz 3 mēnešus ilgā laika posmā, žurkām un suņiem līdz 6 mēnešus ilgā laika posmā, pērtiķiem līdz 1 mēnesi ilgā laika posmā, atklāja, ka galvenie toksisko parādību mērķa orgāni ir kaulu smadzenes, asinis, kuņģa – zarnu trakts, āda, liesa, aizkrūts dziedzeris un limfmezgli. Galvenās toksicitātes izpausmes bija anēmija, leukopēnija, samazināts trombocītu skaits un panmielopātija, tās atbilda vielas galvenajai iedarbībai (DNS sintēzes inhibīcija). Žurkām un suņiem konstatēja Heinca un/ vai Hovela-Džollija ķermenīšus. Citas parādības, ko atklāja sirdī, aknās, radzenē un elpceļos, varētu būt izskaidrojamas kā infekcijas sakarā ar imūnās sistēmas nomākumu. Toksicitāti dzīvniekiem konstatēja pie devām, kas līdzīgas terapeitiskām devām cilvēkam.

Leflunomīds nav mutagēns, bet otršķirīgais metabolīts TFMA (4-trifluorometilānilīns) izraisīja klastogenitāti un ir mutagēns *in vitro*. Tomēr informācija par tā spēju uz šādu darbību *in vivo* pietiekamā daudzumā nav pieejama.

Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām leflunomīds kancerogēnisku potenciālu neuzrādīja. Kancerogenitātes pētījumā ar pelēm gadījumā, kad deva bija vislielākā, reģistrēja paaugstinātu ļaundabīgas limfomas gadījumu biežumu tēviņiem. Tas saistīts ar leflunomīda imunosupresīvo aktivitāti. Mātītēm konstatēja bronhu un alveolu adenomas, kā arī plaušu karcinomas gadījumu biežuma pieaugumu, kas atkarīgs no devas lieluma. Rezultāti, kas iegūti pētījumos ar pelēm, salīdzinot ar leflunomīda klīnisko izmantojumu, nav būtiski.

Dzīvnieku modeļos leflunomīds nav antigēns.

Cilvēkam izmantojamo terapeitisko devu robežās leflunomīds ir embriotoksisks žurkām un trušiem, atkārtotu devu toksicitātes pētījumos tas uzrāda nevēlamu ietekmi uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem.

Fertilitāti zāles nesamazina.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

kukurūzas ciete

povidons (E1201)

krospovidons (E1202)

koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

magnija stearāts (E470b)

laktozes monohidrāts

Tabletes apvalks:

talks (E553b)

hipromeloze (E464)

titāna dioksīds (E171)

makrogols 8000

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisteris: Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Pudele: Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteris: Alumīnija/ Alumīnija blisteris. Iepakojumā 30 un 100 apvalkotās tabletes.

Pudele: 100 ml tilpuma ABPE pudele ar platu pudeles kaklu un skrūvējamu vāciņu, kurā ievietota paciņa ar mitruma absorbentu, satur 30 vai 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/118/001-004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1999. gada 2. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 1. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arava 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 20 mg leflunomīda (*leflunomidum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

katra tablete satur 72 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Iedzeltena vai bāli dzeltenbrūna trīsstūrveida apvalkotā tablete, ar uzrakstu ZBO vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Leflunomīds indicēts pieaugušajiem:

- aktīvā reimatoīdā artrīta ārstēšanai kā “slimību modificējošs antireimatisks medikaments” (SMAM);
- aktīvā psoriātiskā artrīta ārstēšanai.

Hepatotoksisko vai hematotoksisko zāļu SMAM (piemēram, metotreksāta) lietošana nesenā pagātnē vai vienlaicīga lietošana var izraisīt pastiprinātas blakusparādības; tādēļ, pirms terapijas nozīmēšanas rūpīgi jāizvērtē leflunomīda terapijas riska/ieguvumu aspekti.

Turklāt, pārejot no leflunomīda uz kādu citu SMAM, neveicot procedūras iepriekšējo zāļu izvadei no organisma (skatīt 4.4. apakšpunktu), papildus blakusparādību risks pieaug pat pēc ievērojama laika perioda pēc pārejas uz citu zāļu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu jāsāk un jāuzrauga reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrītā ārstēšanā pieredzējušiem speciālistiem.

Vienlaikus un vienādi bieži jāpārbauda alanīnaminotransferāzes (AlAT) jeb seruma glutamīnpiruvāttransferāzes (SGPT) līmenis un pilna asinsaina, tostarp diferencētā leukocītu formula un trombocītu skaits:

- pirms leflunomīda lietošanas sākšanas,
- ik pēc divām nedēļām pirmos sešus ārstēšanas mēnešus un
- ik pēc 8 nedēļām pēc tam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

- Reimatoīdā artrīta terapija ar leflunomīdu parasti jāsāk ar piesātinošu devu – 3 dienas pa 100 mg vienu reizi dienā. Piesātinošās devas izlaišana var samazināt nevēlamo blakusparādību risku (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ieteicamā uzturošā deva ir 10 līdz 20 mg leflunomīda vienu reizi dienā atkarībā no slimības

smaguma (aktivitātes).

- Psoriātiska artrīta terapija ar leflunomīdu jāsāk ar piesātinošu devu – 3 dienas pa 100 mg vienu reizi dienā.

Ieteicamā uzturošā deva ir pa 20 mg leflunomīda vienu reizi dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Terapeitiskā darbība parasti sākas pēc 4 – 6 nedēļām un turpmāk stāvoklis var uzlaboties 4 – 6 mēnešu laikā.

Pacientiem ar vieglu nieru mazspēju devu koriģēt nerekomendē.

Pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, devu koriģēt nav nepieciešams.

Pediātriskā populācija

Arava nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo efektivitāte un drošums juvenila reimatoīdā artrīta (JRA) gadījumā nav noskaidrots (skatīt 5.1. un 5.2 apakšpunktu).

Lietošanas veids

Arava tabletes paredzētas iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas ar pietiekamu šķidruma daudzumu. Ja leflunomīdu lieto kopā ar pārtiku, tā absorbcijas apjoms nemainās.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība (jo īpaši – pacienti ar Stīvensa-Džonsona sindromu anamnēzē, toksisku epidermas nekrolīzi un *erythema multiforme*) pret aktīvo vielu, galveno aktīvo metabolītu teriflunomīdu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.
- pacientiem smagā imūndeficīta stāvoklī, piemēram, AIDS slimniekiem.
- pacientiem ar būtiskiem kaulu smadzeņu darbības traucējumiem vai būtisku anēmiju, leikopēniju, neitropēniju vai trombocitopēniju, kā iemesls nav reimatoīdais artrīts.
- pacientiem ar smagām infekcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- pacientiem ar vidēju vai smagu nieru mazspēju, jo šajā pacientu grupā nav pietiekamas klīniskas pieredzes.
- pacientiem ar smagu hipoproteinēmiju, piemēram, ar nefrotisko sindromu.
- grūtniecēm vai fertilām sievietēm, kuras leflunomīda terapijas laikā un periodā, kad aktīvā metabolīta līmenis plazmā ir virs 0,02 mg/l, nelieto efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.6. apakšpunktu). Grūtniecība jāizslēdz jau pirms leflunomīda terapijas sākuma.
- sievietes barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vienlaicīgi lietot hepatotoksiskus vai hematotoksiskus SMAM (piemēram, metotreksātu) nav ieteicams.

Aktīvajam leflunomīda metabolītam A771726 ir garš pusperiods, kas parasti ilgst no 1 līdz 4 nedēļām. Nopietnas nevēlamas blakusparādības (piemēram, hepatotoksicitāte, hematotoksicitāte vai alerģiskas reakcijas, kas minētas turpmāk) iespējamas pat tad, kad leflunomīda terapija ir pārtraukta. Tādēļ, ja parādās šādas toksicitātes izpausmes vai kāda cita iemesla dēļ A771726 ātri jāizvada no organisma, jāveic izvadišanas procedūra. Procedūru var atkārtot, ja tas klīniski nepieciešams.

Procedūras zāļu izvadei no organisma un citas rekomendācijas plānotas vai nejaušas grūtniecības gadījumā skatīt 4.6. apakšpunktā.

Aknu reakcijas

Leflunomīda terapijas laikā par smagu aknu bojājumu, tai skaitā ar letālu iznākumu, ziņots reti. Vairums gadījumu bija pirmo 6 terapijas mēnešu laikā. Daudzos gadījumos vienlaicīgi tika lietota cita hepatotoksiska ārstēšana. Uzskata, ka stingri jāizpilda ieteiktie kontroles pasākumi.

ALAT jāpārbauda pirms leflunomīda lietošanas sākšanas un pirmo sešu ārstēšanas mēnešu laikā tikpat bieži kā pilna asinsaina (ik pēc divām nedēļām), pēc tam – ik pēc 8 nedēļām.

Ja ALAT koncentrācija 2 līdz 3 reizes pārsniedz normas augstāko robežu, jāapsver nepieciešamība samazināt devu no 20 mg uz 10 mg un kontrole jāveic ar nedēļas intervālu. Ja ALAT koncentrācija normas augšējo robežu pārsniedz vairāk kā 2 reizes un saglabājas vai, ja ALAT koncentrācija normas augšējo robežu pārsniedz 3-reizes, leflunomīda lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk procedūras organisma attīrīšanai no zālēm. Aknu enzīmu kontroli ieteicams turpināt arī pēc leflunomīda terapijas beigām, līdz to koncentrācija normalizējas.

Sakarā ar iespējamu papildinošu hepatotoksisku efektu, leflunomīda terapijas laikā ieteicams izvairīties no alkohola lietošanas.

Tā kā liels leflunomīda aktīvā metabolīta A771726 daudzums saistās ar olbaltumvielām un tiek izvadīts aknu vielmaiņas ceļā un ar žults sekrēciju, pacientiem ar hipoproteinēmiju gaidāms, ka pieaugs A771726 koncentrācija plazmā. Pacientiem ar smagu hipoproteinēmiju vai aknu darbības traucējumiem Arava ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Hematoloģiskas reakcijas

Vienlaikus ar ALAT pirms leflunomīda lietošanas sākšanas, kā arī ik pēc 2 nedēļām pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā un pēc tam ik pēc 8 nedēļām jāpārbauda pilna asinsaina, tostarp diferencētā leukocītu formula un trombocītu skaits.

Pacientiem ar jau esošu anēmiju, leikopēniju un/vai trombocitopēniju, kā arī pacientiem ar kaulu smadzeņu darbības traucējumiem vai pastāvēt kaulu smadzeņu darbības nomākuma riskam, hematoloģiska rakstura traucējumu iespēja pieaug. Parādoties šādiem traucējumiem, lai samazinātu aktīvā metabolīta A771726 koncentrāciju plazmā, jāapsver nepieciešamība veikt organisma attīrīšanas procedūru (skatīt turpmāk).

Parādoties smagiem hematoloģiskiem traucējumiem, ieskaitot pancitopēniju, Arava un jebkura vienlaicīgi lietota kaulu smadzeņu darbību nomācoša ārstēšana jāpārtrauc un jāuzsāk izvades procedūra.

Kombinācija ar citiem ārstēšanas veidiem

Līdz šim leflunomīda lietošana kopā ar reimatisko slimību ārstēšanā izmantojamiem pretmalārijas preparātiem, (piemēram, hlorohīnu vai hidroksihlorohīnu), intramuskulāri vai perorāli lietojamiem zelta preparātiem, D-penicilamīnu, azatioprīnu un citiem imunosupresīvajiem aģentiem (izņemot metotreksātu, skatīt 4.5. apakšpunktu), nav pētīta. Risks, kas saistīts ar kombinētu terapiju, jo īpaši, ja tā ir ilgstoša, nav zināms. Tā kā šādas terapijas rezultātā iespējama papildus vai pat sinerģiska toksicitāte (piemēram, hepato- vai hematotoksicitāte), izmantot zāļu kombinācijas ar citiem SMAM (piemēram, metotreksātu) nav ieteicams.

Nav ieteicams teriflunomīdu lietot vienlaicīgi ar leflunomīdu, jo leflunomīds ir teriflunomīda sākotnējais savienojums.

Pāreja uz citām zālēm

Tā kā leflunomīds organismā saglabājas ilgstoši, pāreja uz citu SMAM (piemēram, metotreksātu) bez zāļu izvades no organisma (skatīt turpmāk) var paaugstināt papildus risku, pat ja laiks kopš pārejas uz citām zālēm ir ilgs (piemēram, kinētiska mijiedarbība, toksiska ietekme uz orgāniem).

Līdzīgā veidā, nesena terapija ar hepatotoksiskām vai hematotoksiskām zālēm (piemēram, metotreksātu) var izraisīt paaugstinātu blakusparādību risku; tādēļ šādiem pacientiem leflunomīda terapijas nepieciešamība jāizvērtē, ievērojot iegūtā efekta un potenciālā riska aspektus. Pēc pārejas uz citām zālēm sākumā nepieciešama stingrāka kontrole.

Ādas reakcijas

Čūlaina stomatīta gadījumā leflunomīda lietošana jāpārtrauc.

Ļoti retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja leflunomīdu, ir aprakstīts Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiska epidermas nekrolīze un zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – DRESS). Parādoties ādas vai gļotādu reakcijām, kas izraisa aizdomas par smagām reakcijām, Arava un cita ar šādām reakcijām iespējami saistīta ārstēšana jāpārtrauc un nekavējoties jāuzsāk pasākumi leflunomīda izvadei no organisma. Šādos gadījumos ir būtiski zāles no organisma izvadīt pilnībā un atkārtota leflunomīda lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pēc leflunomīda lietošanas ir aprakstīta pustuloza psoriāze un psoriāzes saasināšanās. Ņemot vērā pacienta slimību un anamnēzi, var apsvērt nepieciešamību pārtraukt zāļu lietošanu.

Leflunomīda terapijas laikā pacientiem var rasties ādas čūlas. Ja ir aizdomas par ādas čūlu, kas saistīta ar leflunomīda terapiju, vai ja ādas čūlas saglabājas, neskatoties uz atbilstošu terapiju, jāapsver leflunomīda lietošanas pārtraukšana un pasākumi tā pilnīgai izvadei no organisma. Lēmums atsākt leflunomīda lietošanu pēc ādas čūlām jāpieņem, pamatojoties uz klīnisku vērtējumu par adekvātu brūču dzīšanu.

Leflunomīda terapijas laikā pacientiem pēc operācijas ir iespējami brūču dzīšanas traucējumi. Pamatojoties uz individuālā novērtējuma rezultātiem, perioperatīvajā periodā var apsvērt leflunomīda terapijas pārtraukšanu un ordinēt tālāk aprakstīto procedūru zāļu izvadei no organisma. Ja leflunomīda terapija ir tikusi pārtraukta, par tās atsākšanu jālemj, pamatojoties uz brūces atbilstošas dzīšanas klīniskā novērtējuma rezultātiem.

Infekcijas

Ir zināms, ka zāles ar imūnsupresīvām īpašībām – līdzīgi leflunomīdam – var paaugstināt pacientu uzņēmību pret infekcijām, tai skaitā oportūnistiskām infekcijām. Infekcijas var būt daudz smagākas, tādēļ var būt nepieciešama agrīna un intensīva terapija. Smagas, nekontrolējamas infekcijas gadījumā, var būt nepieciešams leflunomīda lietošanu pārtraukt un ordinēt turpmāk aprakstīto procedūru zāļu izvadei no organisma.

Pacientiem, kuri leflunomīdu saņēmuši vienlaikus ar citiem imūnsupresantiem, retos gadījumos aprakstīta progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (PML).

Pirms ārstēšanas sākšanas visi pacienti jāizmeklē uz aktīvu un neaktīvu (latentu) tuberkulozi saskaņā ar vietējām rekomendācijām. Tas var ietvert medicīnisko anamnēzi, iespējamu iepriekšēju saskari ar tuberkulozi un/vai atbilstošu skrīningu, piemēram, plaušu rentgenizmeklēšanu, tuberkulīna testu un/vai gamma interferona atbrīvošanās novērtējumu, ja piemērojams. Ārstiem tiek atgādināts par viltus negatīviem tuberkulīna ādas testa rezultātiem, īpaši pacientiem, kas ir smagi slimi vai kam ir imūnās sistēmas nomākums. Pacienti ar tuberkulozi anamnēzē stingri jākontrolē, jo pastāv infekcijas atkārtotas aktivizēšanās iespēja.

Respiratorās reakcijas

Ir zināms, ka pacientiem, kas terapijā saņem leflunomīdu, var attīstīties intersticiāla plaušu slimība, kā arī retos gadījumos plaušu hipertensija un plaušu mezgliņi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Intersticiālas plaušu slimības un plaušu hipertensijas risks pacientiem ar intersticiālu plaušu slimību anamnēzē var būt palielināts. Iespējams, ka intersticiāls plaušu bojājums ir fatāla slimība, kas var akūti attīstīties terapijas laikā. Plaušu simptomi, tādi kā klepus un elpas trūkums, var būt par iemeslu terapijas pārtraukšanai un turpmākiem pētījumiem.

Perifēra neiropātija

Pacientiem, kas saņēmuši Arava, ir aprakstīti perifēras neiropātijas gadījumi. Vairumam pacientu stāvoklis pēc Arava lietošanas pārtraukšanas uzlabojās, tomēr galīgais iznākums bija ļoti dažāds, t.i., dažiem pacientiem neiropātija izzuda, bet dažiem pacientiem simptomi saglabājas. Perifēras neiropātijas risku var palielināt vecums, kas lielāks par 60 gadiem, vienlaicīga neitrotoksisku zāļu lietošana un diabēts. Ja pacientam, kas lieto Arava, attīstās perifēra neiropātija, jāapsver nepieciešamība pārtraukt ārstēšanu ar Arava un veikt zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kolīts

Ar leflunomīdu ārstētiem pacientiem ir novērots kolīts, arī mikroskopisks. Pacienti, kam leflunomīda terapijas laikā ir neizskaidrojama hroniska caureja, nepieciešamas piemērotas diagnostiskas procedūras.

Asinsspiediens

Asinsspiediens jāpārbauda pirms leflunomīda terapijas sākuma un periodiski arī vēlāk.

Vīriešu reproduktīvā funkcija (ieteikumi vīriešiem)

Vīriešiem jāņem vērā, ka ir iespēja toksiski ietekmēt augli. Tādēļ leflunomīda terapijas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Specifisku datu par vīriešu dzimuma pacientu izraisītu toksisku ietekmi uz augli nav. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu šo specifisko risku, nav veikti. Lai mazinātu iespējamo risku, vīriešiem, kuri vēlas kļūt par tēvu, leflunomīda terapija jāpārtrauc un 11 dienas jālieto pa 8 g kolesteramīna 3 reizes dienā vai pa 50 g aktivētās ogles pulvera 4 reizes dienā.

Jebkurā gadījumā pirmo reizi jānosaka A771726 koncentrācija plazmā. Vēlāk, ne mazāk kā pēc 14 dienām, A771726, koncentrāciju plazmā nosaka atkārtoti. Ja abos mērījumos noteiktā koncentrācija plazmā ir zemāka par 0,02 mg/l, pēc vismaz 3 mēnešu ilga nogaidīšanas perioda iespējamās ietekmes risks uz augli ir ļoti zems.

Zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūra

Nozīmē pa 8 g kolesteramīna 3 reizes dienā. Alternatīvi var nozīmēt pa 50 g aktivētās ogles pulvera 4 reizes dienā. Pilnīgai zāļu izvadei no organisma parasti nepieciešamas 11 dienas. Šis laika posms, atkarībā no klīnisko un laboratorisko izmeklējumu rezultātiem, var mainīties.

Laktoze

Arava satur laktozi. Pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes - galaktozes malabsorbciju, šīs zāles nevajadzētu lietot.

Mijiedarbība, nosakot jonizētā kalcija līmeni

Ārstējot ar leflunomīdu un/vai teriflunomīdu (leflunomīda aktīvo metabolītu), jonizētā kalcija līmeņa mērījumos atkarībā no lietotā jonizētā kalcija analizatora veida (piemēram, asins gāzu analizators) var

tikt uzrādītas kļūdaini pazeminātas vērtības. Tāpēc novērotā pazeminātā jonizētā kalcija līmeņa ticamība pacientiem, kurus ārstē ar leflunomīdu vai teriflunomīdu, ir apšaubāma. Šaubīgu rezultātu gadījumā ir ieteicams pārbaudīt kopējo atbilstoši albumīnam korigēto kalcija koncentrāciju serumā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Paaugstinātas intensitātes blakusparādības var parādīties nesenas vai vienlaicīgas hepatotoksisko vai hematotoksisko zāļu lietošanas laikā vai arī, ja pēc leflunomīda terapijas šīs zāles lieto bez attīrīšanās perioda (skatīt arī 4.4. apakšpunktu, norādījumus, kas attiecas uz kombinētu terapiju). Tādējādi pēc pārejas uz citām zālēm sākuma periodā ieteicams rūpīgāk kontrolēt aknu enzīmus un hematoloģiskos parametrus.

Metotreksāts

Nelielā (n=30) pētījumā, vienlaicīgi ar leflunomīdu (10 līdz 20 mg dienā) nozīmēja metotreksātu (10 līdz 25 mg nedēļā), 5 no 30 pacientiem 2 līdz 3 reizes pieauga aknu enzīmu līmenis. Visos gadījumos pieaugums izzuda, 2 pacientiem turpinot lietot abas zāles, bet 3 pacientiem tas izzuda, pārtraucot lietot leflunomīdu. Vēl 5 pacientiem aknu enzīmu līmenis pieauga vairāk kā 3 reizes. Arī šajos gadījumos pieaugums izzuda, 2 pacientiem turpinot lietot abas zāles, bet 3 pacientiem tas izzuda, pārtraucot lietot leflunomīdu.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu farmakokinētiska mijiedarbība starp leflunomīdu (10 līdz 20 mg dienā) un metotreksātu (10 līdz 25 mg nedēļā) netika reģistrēta.

Vakcinācija

Klīniski dati par vakcinācijas efektivitāti un drošumu leflunomīda terapijas laikā nav pieejami. Tomēr vakcinācija ar dzīvām vakcīnām nav ieteicama. Pieņemot lēmumu par dzīvas vakcīnas lietošanu pēc Arava terapijas beigām, jāņem vērā ilgstošais leflunomīda eliminācijas pusperiods.

Varfarīns un citi kumarīna grupas antikoagulanti

Ziņots par pagarināta protrombīna laika gadījumiem, kad leflunomīds un varfarīns lietoti vienlaicīgi. Klīniskās farmakoloģijas pētījumā ar A771726 tika novērota farmakodinamiska mijiedarbība ar varfarīnu (skatīt turpmāk). Tādēļ, lietojot vienlaikus ar varfarīnu un citiem kumarīna grupas antikoagulantiem, ieteicama stingra starptautiskās normalizētās attiecības (international normalised ratio - INR) novērošana un kontrole.

NPL/kortikosteroīdi

Ja pacients jau lieto nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL) un/vai kortikosteroīdus, tos var turpināt lietot pēc leflunomīda terapijas sākšanas.

Citu zāļu ietekme uz leflunomīda darbību:

Kolestiramīns vai aktivētā ogle

Pacientus, kuri saņem leflunomīdu, nav ieteicams ārstēt ar kolestiramīnu vai aktīvās ogles pulveri, jo rezultātā ātri un nozīmīgi samazinās A771726 (aktīvais leflunomīda metabolīts; skatīt arī 5.2. apakšpunktu) koncentrācija plazmā. Uzskata, ka mehānisma pamatā ir A771726 enterohepatiskās cirkulācijas un/vai gastrointestinālās dialīzes pārtraukums.

CYP450 inhibitori un induktori

In vitro inhibēšanas pētījumi cilvēka aknu mikrosomās liecina, ka citohroms P450 (CYP) 1A2, 2C19 un 3A4 iesaistās leflunomīda metabolismā. Interaktīvs *in vivo* pētījums ar leflunomīdu un cimetidīnu (nespecifisks vājš citohroma P450 (CYP) inhibitors) neuzrādīja būtisku ietekmi uz A771726 darbību. Pie sekojošas papildus vienas leflunomīda devas lietošanas pacientiem, kuri saņēma rifampicīnu (nespecifisks citohroma P450 inducētājs) dažādās devās, A771726 maksimālā koncentrācija pieauga par aptuveni 40 %, tomēr būtiskas AUC izmaiņas nekonstatēja. Šī efekta mehānisms ir neskaidrs.

Leflunomīda ietekme uz citām zālēm:

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi

Pētījumā, kura laikā veselas brīvprātīgās leflunomīdu lietoja vienlaicīgi ar trifāzisku perorālu kontracepcijas tableti, kas satur 30 µg etinilestradiola, tabletes kontraceptīvā aktivitāte nemazinājās un A771726 farmakokinētikas parametri saglabājās paredzētajās robežās. Ar A771726 un perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem tika novērota farmakokinētiska mijiedarbība (skatīt turpmāk).

Turpmāk minēti farmakokinētiskas un farmakodinamiskas mijiedarbības pētījumi tika veikti ar A771726 (galveno leflunomīda aktīvo metabolītu). Tā kā līdzīgu zāļu savstarpējo mijiedarbību nevar izslēgt, lietojot leflunomīdu ieteiktās devās, jāņem vērā šādi pētījuma rezultāti un ieteikumi pacientiem, kas tiek ārstēti ar leflunomīdu:

Ietekme uz repaglinīdu (CYP2C8 substrāts)

Repaglinīda vidējā $C_{\max}$ un AUC vērtība palielinājās (attiecīgi 1,7 un 2,4 reizes) pēc atkārtotām A771726 devām, liecinot, ka A771726 ir CYP2C8 inhibitors *in vivo*. Tādēļ ieteicams kontrolēt pacientus, kas vienlaicīgi lieto zāles, kuras metabolizē CYP2C8, piemēram, repaglinīdu, paklitakselu, pioglitazonu vai rosiglitazonu, jo to darbība var pastiprināties.

Ietekme uz kofeīnu (CYP1A2 substrāts)

Atkārtotas A771726 devas samazināja kofeīna (CYP1A2 substrāta) vidējo $C_{\max}$ un AUC vērtību attiecīgi par 18% un 55%, liecinot, ka A771726 var būt vājš CYP1A2 induktors *in vivo*. Tādēļ zāles, ko metabolizē CYP1A2 (piemēram, duloksetīnu, alosetronu, teofilīnu un tizanidīnu) jālieto piesardzīgi ārstēšanas laikā ar leflunomīdu, jo tas var vājināt šo zāļu darbību.

Iekeme uz organiskiem anjonu transportētāja 3 (OAT3) substrātiem

Cefaklora vidējā $C_{\max}$ un AUC vērtība palielinājās (attiecīgi 1,43 un 1,54 reizes) pēc atkārtotu A771726 devu lietošanas, liecinot, ka A771726 ir OAT3 inhibitors *in vivo*. Tādēļ, lietojot vienlaikus ar OAT3 substrātiem, piemēram, cefakloru, benzilpenicilīnu, ciprofloksacīnu, indometacīnu, ketoprofēnu, furosemīdu, cimetidīnu, metotreksātu, zidovudīnu, ieteicams ievērot piesardzību.

Ietekme uz BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein* – krūts vēža rezistences proteīnu) un /vai organiskiem anjonu transportētājpolipeptīdu B1 un B3 (OATP1B1/B3) substrātiem

Rosuvastatīna vidējā $C_{\max}$ un AUC vērtība palielinājās (attiecīgi 2,65 un 2,51 reizes), lietojot vairākas A771726 devas. Tomēr nebija pilnīgi skaidrs, vai šī rosuvasatīna koncentrācijas plazmā palielināšanās ietekmē HMG-CoA reduktāzes aktivitāti. Lietojot vienlaicīgi, rosuvasatīna deva nedrīkst pārsniegt 10 mg reizi dienā. Attiecībā uz citiem BCRP substrātiem (piemēram, metotreksātu, topotekānu, sulfasalazīnu, daunorubicīnu, doksorubicīnu) un OATP grupu, īpaši HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem (piemēram, simvastatīnu, atorvastatīnu, pravastatīnu, metotreksātu, nateglinīdu, repaglinīdu, rifampicīnu), vienlaicīgi lietojot, jāievēro piesardzība. Pacienti rūpīgi jāuzrauga, vai nerodas zāļu pastiprinātas darbības pazīmes un simptomi, un jāapsver nepieciešamība mazināt šo zāļu devu.

Ietekme uz perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem (0,03 mg etinilestradiola un 0,15 mg levonorgestrela)

Etinilestradiola vidējā $C_{\max}$ un AUC₀₋₂₄ vērtība palielinājās (attiecīgi 1,58 un 1,54 reizes) un levonorgestrela $C_{\max}$ and AUC₀₋₂₄ (attiecīgi 1,33 un 1,41 reizes) pēc atkārtotu A771726 devu lietošanas. Lai gan nav sagaidāms, ka šī mijiedarbība nevēlami ietekmēs perorālo kontraceptīvo līdzekļu efektivitāti, jāpievērš uzmanība perorālās kontracepcijas veidam.

Ietekme uz varfarīnu (CYP2C9 substrāts)

A771726 atkārtotas devas neietekmē S-varfarīna farmakokinētiku, kas liecina, ka A771726 nav CYP2C9 inhibitors vai induktors. Tomēr novērota par 25% samazināta starptautiskā normalizētā attiecība (INR), A771726 lietojot vienlaikus ar varfarīnu un salīdzinot ar varfarīna monoterapiju. Tādēļ, lietojot vienlaikus ar varfarīnu, ieteicams stingri novērot un kontrolēt INR.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Aktīvais leflunomīda metabolīts A771726, ja to lieto grūtniecības laikā, domājams var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus.

Arava ir kontrindicēta grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un 2 gadus pēc ārstēšanas beigām (skatīt zemāk "nogaidīšanas periods") vai 11 dienas pēc terapijas (skatīt zemāk "izvade no organisma"), jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Paciente jāinformē, ka gadījumā, kad menstruācijas aizkavējas vai pastāv citi iemesli, kas izraisa aizdomas par iespējamu grūtniecību, nekavējoties jāinformē ārsts un jāveic pārbaudes. Gadījumā, ja pārbaudes rezultāti izrādās pozitīvi, pacientei un ārstam jāapspriež ar šo grūtniecību saistītais risks. Iespējams, ka pirmajās dienās pēc mēnešreižu aizkavējuma, uzsākot zāļu izvades procedūru, kas aprakstīta turpmāk, un ātri samazinot aktīvā metabolīta koncentrāciju, leflunomīda iedarbības radīto risku auglim var samazināt.

Nelielā prospektīvā pētījumā, kurā piedalījās sievietes (n=64), kam neparedzēti iestājusies grūtniecība leflunomīda lietošanas laikā, ne ilgāk par trīs nedēļām pēc apaugļošanās un kam sekoja zāļu izvadīšanas procedūra, netika novērotas nozīmīgas lielu strukturālu defektu kopējā rašanās biežuma atšķirības (p=0,13), salīdzinot ar kādu no salīdzināmām grupām (4,2% līdzīgas slimības grupā un 4,2% veselām grūtniecēm [n=78]).

Lai nodrošinātu, ka auglis netiks pakļauts toksiskai A771726 koncentrācijai (mērķa koncentrācija zem 0,02 mg/l), sievietēm, kuras lieto leflunomīdu un plāno grūtniecību, ieteicams uzsākt kādu no sekojošām procedūrām.

Nogaidīšanas periods

Gaidāms, ka A771726 koncentrācija līmenis plazmā ilgstošu laika periodu var pārsniegt 0,02 mg/l. Koncentrācijas samazināšanās zem 0,02 mg/l gaidāms aptuveni 2 gadus pēc leflunomīda terapijas beigām.

Pēc 2 gadu ilga nogaidīšanas perioda pirmo reizi nosaka A771726 koncentrāciju plazmā. Pēc ne mazāk kā 14 dienām A771726 koncentrāciju plazmā nosaka atkārtoti. Ja abos mērījumos vielas koncentrācija plazmā nepārsniedz 0,02 mg/l, teratogenitātes risks nav gaidāms.

Lai iegūtu papildu informāciju par parauga pārbaudi, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieku vai tā vietējo pārstāvi (skatīt 7. punktu).

Zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūra

Pēc leflunomīda terapijas beigām

- 11 dienas jālieto pa 8 g kolestiramīna 3 reizes dienā;
- alternatīvi, 11 dienas pa 50 g aktivētās ogles pulvera 4 reizes dienā.

Tomēr arī pēc jebkuras no minētajām zāļu izvades procedūrām laika posmā starp pirmo gadījumu, kad aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā ir zemāka par 0,02 mg/l, un fertilizāciju nepieciešams pusotra mēneša ilgs nogaidīšanas periods un 2 atsevišķas apstiprinošas pārbaudes ar ne mazāk kā 14 dienu garu intervālu.

Sievietes reproduktīvā vecumā jābrīdina, ka pēc leflunomīda terapijas beigām nepieciešams 2 gadus ilgs nogaidīšanas periods pirms atļauta grūtniecība. Ja līdz 2 gadiem ilgu nogaidīšanas periodu, lietojot efektīvu kontracepcijas metodi, uzskata par nepraktisku, profilaksei var būt ieteicams uzsākt zāļu izvades procedūru.

Kolestiramīns un aktivētās ogles pulveris estrogēnu un progestogēnu absorbciju var ietekmēt tādējādi, ka leflunomīda izvades procedūras laikā, izmantojot kolestiramīnu un aktīvās ogles pulveri, efektīva kontracepcija ar perorāli lietotiem pretapaugļošanās līdzekļiem nav droši garantēta. Ieteicams izmantot alternatīvas kontracepcijas metodes.

Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem norāda, ka leflunomīds vai tā metabolīti nokļūst mātes pienā. Tādējādi zīdīšanas periodā leflunomīdu lietot nedrīkst.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumu ar dzīvniekiem rezultāti liecina, ka nav nekādas ietekmes uz tēviņu un mātišu auglību, taču atkārtotu devu toksicitātes pētījumos novērota nevēlama ietekme uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Blakusparādību, kā reiboņu, gadījumā var tikt traucēta pacienta koncentrēšanās un adekvātas reakcijas spēja. Šādos gadījumos pacientam no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas jāatturas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību apkopojums

Biežākās blakusparādības, lietojot leflunomīdu, ir šādas: nedaudz paaugstināts asinsspiediens, leukopēnija, parestēzija, galvassāpes, reibonis, caureja, slikta dūša, vemšana, mutes dobuma gļotādas bojājumi (piemēram, aftozs stomatīts, mutes dobuma čūlas), sāpes vēderā, pastiprināta matu izkrišana, ekzēma, izsitumi (arī makulopapulāri izsitumi), nieze, sausa āda, tendosinovīts, paaugstināts KFK līmenis, anoreksija, ķermeņa masas samazināšanās (parasti nenozīmīga), astēnija, vieglas alerģiskas reakcijas un aknu funkcionālo rādītāju (transamināžu (īpaši ALAT), retāk gamma-GT, sārmainās fosfatāzes, bilirubīna) palielināšanās.

Paredzamā biežuma klasifikācija:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas

Reti: smagas infekcijas, to vidū sepse, kas var būt letāla.

Līdzīgi citiem preparātiem ar imūnās sistēmas darbību nomācošu potenciālu, leflunomīds var paaugstināt uzņēmību pret infekcijām, arī oportūnistiskām infekcijām (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Tādējādi kopējais infekciju (jo īpaši – rinīta, bronhīta un pneimonijas) biežums var palielināties.

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Lietojot dažus imūnsupresantus, ļaundabīgu audzēju, īpaši limfoproliferatīvu traucējumu risks ir paaugstināts.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži: leikopēnija (leikocītu skaits > 2 G/l).
Retāk: anēmija, viegla trombocitopēnija (trombocītu skaits < 100 G/l).
Reti: pancitopēnija (iespējams ar antiproliferatīvu mehānismu), leikopēnija (leikocītu skaits < 2 G/l), eozinofilija.
Ļoti reti: agranulocitoze.

Nesena, vienlaicīga vai secīga potenciāli mielotoksisku preparātu lietošana var būt saistīta ar hematoloģiska rakstura parādību riska palielināšanos.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: vieglas alerģiskas reakcijas.
Ļoti reti: smagas anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, vaskulīts, arī nekrotizējošs ādas vaskulīts.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži: paaugstināts KFK līmenis.
Retāk: hipokaliēmija, hiperlipidēmija, hipofosfatēmija.
Reti: paaugstināts ZBLH līmenis.
Nav zināmi: hipourikēmija.

Psihiskie traucējumi

Retāk: nemiers.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: parestēzijas, galvassāpes, reibonis, perifēra neiropātija.

Sirds funkcijas traucējumi

Bieži: neliela asinsspiediena paaugstināšanās.
Reti: ievērojama asinsspiediena paaugstināšanās.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Reti: intersticiāls plaušu bojājums (tai skaitā intersticiāla pneimonija), kas var būt letāla.
Nav zināmi: plaušu hipertensija, plaušu mezgliņi.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Bieži: kolīts (arī mikroskopisks kolīts, piemēram, limfocītisks un kolagenozs kolīts), caureja, slikta dūša, vemšana, mutes dobuma gļotādu bojājumi (piemēram, aftozs stomatīts, čūlas mutes dobumā), sāpes vēderā.
Retāk: garšas traucējumi.
Ļoti reti: pankreatīts.

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Bieži: paaugstināti aknu funkcionālie rādītāji (transamināzes [īpaši ALAT], retāk gamma-GT, sārmainā fosfatāze, bilirubīns).
Reti: hepatīts, dzelte/holestāze.
Ļoti reti: smags aknu bojājums, piemēram, aknu mazspēja un akūta aknu nekroze, kas var būt letāla.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: pastiprināta matu izkrišana, ekzēma, izsitumi (tai skaitā makulopapulāri izsitumi), nieze, sausa āda.
Retāk: nātrene.
Ļoti reti: toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, *erythema multiforme*.
Nav zināmi: ādas sarkanā vilkēde, pustuloza psoriāze vai psoriāzes saasināšanās, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), ādas čūla.

Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: tendosinovīts.
Retāk: cīpslu plīsumi.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Nav zināmi: nieru mazspēja.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Nav zināmi: margināla (atgriezeniska) spermatozoīdu koncentrācijas, kopējā spermatozoīdu skaita un ātra progresējoša kustīguma samazināšanās.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: anoreksija, ķermeņa masas samazināšanās (parasti nenožīmīga), astēnija.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Saņemti ziņojumi par hronisku pārdozēšanu pacientiem, kuri lietojuši Arava pat piecas reizes lielākā dienas devā nekā ieteiktā dienas deva, kā arī par akūtu pārdozēšanu pieaugušajiem un bērniem. Vairumā ziņoto pārdozēšanas gadījumu netika novērotas nekādas nevēlamas blakusparādības. Blakusparādības, kas atbilda leflunomīda drošuma raksturojumam, bija sāpes vēderā, slikta dūša, caureja, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, anēmija, leukopēnija, nieze un izsitumi.

Terapija

Pārdozēšanas vai toksisku parādību gadījumā, lai veicinātu izvadi no organisma, ieteicams lietot kolestiramīnu vai aktīvo ogli. Kolestiramīns, ko veseli brīvprātīgie saņēma trīs reizes pa 8 g 24 stundu laikā, A771726 koncentrāciju plazmā samazināja par aptuveni 40 % 24 stundu laikā un par 49 % līdz 65 % 48 stundu laikā.

Aktivētās ogles pulvera suspensijas ievade perorāli vai caur nazogastrālo zondi (pa 50 g ar 6 stundu intervālu 24 stundu ilgā laika posmā) aktīvā metabolīta A771726 koncentrāciju plazmā 24 stundu laikā samazina par 37 % un par 48 % 48 stundu laikā.

Ja klīniski nepieciešams, šīs organisma attīrīšanas procedūras var atkārtot.

Pētījumi pacientiem, kam tiek veikta vai nu hemodialīze, vai HAPD (hroniska ambulatoriska peritoneālā dialīze), liecina, ka A771726 – primārais leflunomīda metabolīts – nav dializējams.

5. FARMAKOLOĢISKAIS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvi imūnās sistēmas darbību nomācoši līdzekļi, ATĶ kods: L04AK01.

Farmakoloģija cilvēkam

Leflunomīds ir slimības gaitu modificējošs pretreimatisma līdzeklis ar antiproliferatīvām īpašībām.

Farmakoloģija dzīvniekiem

Leflunomīds ir efektīvs artrīta un citu autoimūno slimību modeļos dzīvniekiem arī transplantāciju gadījumā, Galvenokārt, ja to lieto sensibilizācijas fāzē. Tam ir imunomodulējošas/ imunosupresīvas īpašības, antiproliferatīva iedarbība, tas uzrāda pretiekaisuma īpašības. Autoimūno slimību modeļos dzīvniekiem leflunomīda labāko aizsargājošo efektu novēro, ja to lieto slimības progresijas agrīnajā fāzē.

In vivo tas ātri un gandrīz pilnīgi metabolizējas par A771726, kas ir aktīvs *in vitro*. Uzskata, ka tas nodrošina terapeitisko efektu.

Darbības mehānisms

A771726, leflunomīda aktīvais metabolīts inhibē cilvēka fermenta dihidroorotāta dehidrogenāzi (DHODH) un uzrāda antiproliferatīvu aktivitāti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Reimatoīdais artrīts

Arava efektivitāte reimatoīdā artrīta ārstēšanā ir apstiprināta 4 kontrolētos pētījumos (viens II fāzes pētījums un trīs III fāzes pētījumi). II fāzes pētījumā YU203 pret placebo grupu (n = 102) randomizēja 402 reimatoīda artrīta slimniekus, kuri saņēma leflunomīda 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) vai 25 mg/ dienā (n = 104). Ārstēšana ilga 6 mēnešus.

III fāzes pētījumos visi pacienti leflunomīda grupā saņēma sākuma devu 100 mg 3 dienās.

Pētījumā MN301 randomizēja 358 aktīva reimatoīda artrīta slimniekus, kuri saņēma 20 mg leflunomīda dienā (n = 133), 2 g sulfasalazīna dienā (n = 133), vai placebo (n = 92). Ārstēšana ilga 6 mēnešus.

Pētījums MN303 bija fakultatīvs 6 mēnešus ilgs akls pētījuma MN301 turpinājums bez placebo grupas, kura laikā 12 mēnešus salīdzināja leflunomīdu un sulfasalazīnu.

Pētījumā MN302 randomizēja 999 aktīvo reimatoīda artrīta slimniekus, kuri saņēma 20 mg leflunomīda dienā (n = 501), 7,5 mg metotreksāta nedēļā devu palielināja līdz 15 mg nedēļā (n = 498). Papildinājums ar folskābes sāļiem bija fakultatīvs, to izmantoja tikai 10 % pacientu. Ārstēšana ilga 12 mēnešus.

Pētījumā US301 randomizēja 482 aktīva reimatoīda artrīta slimniekus, kuri saņēma 20 mg leflunomīda dienā (n = 182), 7,5 mg metotreksāta nedēļā devu palielināja līdz 15 mg/ nedēļā (n = 182), vai placebo (n = 118). Visi pacienti divas reizes dienā saņēma 1 mg folskābes sāļu. Ārstēšana ilga 12 mēnešus.

Leflunomīda efektivitāte reimatoīda artrīta pazīmju un simptomu samazināšanai gadījumā, ja deva nav mazāka par 10 mg dienā (10 līdz 25 mg pētījumā YU203, 20 mg pētījumos MN301 un US301), statistiski bija būtiski augstāka par placebo visos 3 placebo kontrolētajos pētījumos. ARK (Amerikas Reimatoloģijas Kolēģija) atbildes reakcijas koeficients pētījumā YU203 bija 27,7 % saņemot placebo, 31,9 % saņemot 5 mg dienā, 50,5 % saņemot 10 mg dienā un 54,5 %, saņemot 25 mg leflunomīda dienā. III. fāzes pētījumos ARK atbildes reakcijas koeficients uz leflunomīdu 20 mg dienā salīdzinot ar placebo, bija 54,6 %, salīdzinot ar 28,6 % (pētījums MN301), un 49,4 %, salīdzinot ar 26,3 % (pētījums US301). Pēc 12 mēnešu aktīvas terapijas AKR atbildes reakcijas koeficients leflunomīda grupā bija 52,3 % (pētījumi MN301/303), 50,5 % (pētījums MN302) un 49,4 % (pētījums US301), salīdzinot ar 53,8 % (pētījumi MN301/303) sulfasalazīna grupā, 64,8 % (pētījums MN302), un 43,9 %

(pētījums US301) pacientiem metotreksāta grupā. Pētījumā MN302 leflunomīda efektivitāte, salīdzinot ar metotreksātu, bija būtiski zemāka, tomēr pētījumā US301, vērtējot primāros efektivitātes parametrus, nav būtiskas atšķirības starp leflunomīdu un metotreksātu. Atšķirības starp leflunomīdu un sulfasalazīnu (pētījums MN301) nenovēroja. Leflunomīda ārstnieciskais efekts apstiprinājās pēc 1 mēneša, stabilizējās 3 līdz 6 mēnešu laikā un turpinājās visā terapijas laikā.

Randomizētā, dubultklā, paralēlu grupu pētījumā salīdzināja relatīvo efektivitāti divām dažādām leflunomīda uzturošajām dienas devām: 10 mg un 20 mg. Ņemot vērā rezultātus var secināt, ka efektivitātes rezultāti bija labvēlīgāki 20 mg uzturošajai devai, bet no otras puses, drošuma rezultāti bija labvēlīgāki 10 mg uzturošajai devai.

Pediatriskā populācija

Leflunomīdu pētīja vienā daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā 94 pacientiem (47 katrā grupā) ar poliartikulāru juvenilā reimatoīdā artrīta norisi. Pacienti bija 3 – 17 gadus veci ar aktīvu poliartikulāru JRA gaitu neatkarīgi no slimības sākuma veida un iepriekš ar metotreksātu vai leflunomīdu neārstēti. Šai pētījumā leflunomīda piesātināšanas un balstdevu noteica trim svara grupām: < 20 kg, 20 – 40 kg un > 40 kg. Pēc 16 nedēļas ilgas ārstēšanas atbildreakcijas atšķirība bija statistiski nozīmīga par labu metotreksātam attiecībā uz JRA uzlabošanās definīciju (UD) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Pacientiem ar atbildreakciju tā saglabājās 48 nedēļas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Leflunomīda un metotreksāta blakusparādību spektrs ir līdzīgs, bet vieglākiem cilvēkiem lietotā deva radīja relatīvi mazu iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šie dati neļauj sniegt ieteikumus par efektīvu un drošu devu.

Psoriātiskais artrīts

Arava efektivitāte tika pierādīta vienā randomizētā, kontrolētā, dubultklā pētījumā 3L01 188 pacientiem ar psoriātisku artrītu. Terapeitiskā deva ir 20 mg dienā, terapijas ilgums 6 mēneši.

20 mg leflunomīda bija būtiski pārāks par placebo, samazinot artrīta simptomus pacientiem ar psoriātisku artrītu: psoriātiskā artrīta atbildes reakcijas kritēriji (*Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria -PsARC*) pēc 6 mēnešu terapijas bija 59 % pacientu leflunomīda grupā un 29,7 % placebo grupa ($p < 0,0001$). Leflunomīda efekts funkcijas uzlabojumam un ādas bojājumu samazinājumam bija neliels.

Pētījumi pēcreģistrācijas periodā

Randomizētā pētījumā tika vērtēts klīniskās efektivitātes atbildes reakcijas koeficients SMAM agrāk nesaņēmušiem pacientiem ($n = 121$) ar agrīnu RA, kas divās paralēlās grupās trīs dienas ilgā dubultmaskētā sākumperiodā saņēma pa 20 mg vai 100 mg leflunomīda dienā. Šim sākumperiodam sekoja trīs mēnešus ilgs atklāts uzturošas terapijas periods, kurā abas grupas saņēma pa 20 mg leflunomīda dienā. Pētītajā populācijā izmantojot shēmu, kas paredz piesātinošās devas lietošanu, lielāks kopējais ieguvums netika novērots. Abās grupās iegūtie drošuma dati atbilda zināmajām leflunomīda drošuma īpašībām, tomēr pacientiem, kuri saņēma 100 mg lielu leflunomīda piesātinošo devu, bija lielāka ar kuņģa-zarnu traktu saistītu blakusparādību sastopamība, kā arī aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās tendence.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Leflunomīds zarnu sienā un aknās pirmās loka metabolisma (gredzena šķelšana) laikā ātri pārvēršas par aktīvo metabolītu A771726. Pētījumā ar radioaktīvi iezīmētu ^{14}C -leflunomīdu trijiem veseliem brīvprātīgajiem plazmā, urīnā vai fekālijās neizmainītu leflunomīdu nekonstatēja. Citos pētījumos neizmainīta leflunomīda koncentrāciju plazmā konstatēja retāk un tikai pie ng/ml līmenī. Vienīgais konstatētais radiomarkētais metabolīts bija A771726. Šis metabolīts nodrošina visu Arava aktivitāti *in vivo*.

Uzsūkšanās

Ekskrēcijas dati no pētījuma ar ^{14}C apstiprināja, ka vismaz absorbējas ne mazāk kā 82 līdz 95 % zāļu devas. Laiks, līdz iestājas maksimālā A771726 koncentrācija plazmā, ir ļoti atšķirīgs, un pēc

vienreizējas devas tas var būt no 1 līdz 24 stundām. Leflunomīdu drīkst uzņemt ar pārtiku, jo absorbcijas pakāpe pirms vai pēc ēšanas ir salīdzināma. Sakarā ar ļoti ilgo A771726 eliminācijas pusperiodu (aptuveni 2 nedēļas), lai paātrinātu stabilas A771726 koncentrācijas sasniegšanu plazmā, klīniskajos pētījumos izmantoja piesātinošu devu – 3 dienas pa 100 mg dienā. Ja piesātinošo devu nelieto, ir gaidāms, ka stabilas koncentrācijas plazmā sasniegšanai zāles būtu jālieto aptuveni divus mēnešus. Atkārtotu devu pētījumos pacientiem ar reimatoīdo artrītu devu robežās no 5 līdz 25 mg A771726 farmakokinētika bija lineāra. Šajos pētījumos klīniskais efekts bija cieši saistīts ar A771726 koncentrāciju plazmā un leflunomīda dienas devas lielumu. Ja deva ir 20 mg/ dienā, A771726 vidējā stabilā koncentrācija plazmā ir aptuveni 35 µg/ml. Koncentrācija pēc kumulācijas ir 33-35 reizes lielāka salīdzinot ar vienreizējās devas koncentrāciju.

Izkliede

Cilvēka plazmā A771726 ievērojamā apjomā saistās ar olbaltumvielām (albumīniem). Nesaistītā A771726 daļa ir aptuveni 0,62 %. Terapeitisko koncentrāciju robežās A771726 saistība ir lineāra. Nedaudz samazinātu un mainīgu A771726 saistību plazmā konstatē reimatoīda artrīta slimniekiem vai pacientiem ar hronisku nieru mazspēju. Izteiktā A771726 proteīna saistība ar olbaltumvielām varētu izraisīt citu zāļu, kam ir augsta saistība ar olbaltumvielām, izspiešanu, tomēr *in vitro*, pētot plazmas olbaltumvielu saistības mijiedarbību ar varfarīnu, mijiedarbību nenovēroja. Līdzīgi pētījumi apstiprināja, ka ibuprofēns un diklofenaks A771726 neaizvieto, kamēr tolbutamīda klātbūtnē nesaistītā A771726 daļa pieaug no 2 līdz 3 reizēm. A771726 aizvietoja ibuprofēnu, diklofenaku un tolbutamīdu, tomēr šo zāļu nesaistītā daļa pieaug tikai par 10 % līdz 50 %. Par šo parādību klīnisko nozīmi liecību nav. A771726 ievērojamai saistībai ar plazmas olbaltumvielām atbilst arī mazais redzamais izkļiedes tilpums (aptuveni 11 litri). Atvieglotu saistību ar eritrocītiem nenovēro.

Biotransformācija

Vielmaiņas procesos leflunomīds pārvēršas par vienu galveno (A771726) un daudzos otršķirīgos metabolītos, ieskaitot TFMA (4-trifluorometilānilīns). Leflunomīda metaboliskajā biotransformācijā par A771726 un turpmākajos A771726 vielmaiņas procesos nav iesaistīts tikai viens enzīms un procesi notiek šūnu mikrosomās un citosomās. Mijiedarbības pētījumi ar cimetidīnu (nespecifisks citohroma P450 inhibitors) un rifampicīnu (nespecifisks P450 induktors) liecina, ka *in vivo* CYP grupas enzīmi leflunomīda vielmaiņā ir iesaistīti tikai nedaudz.

Eliminācija

A771726 izvade ir lēna, tā redzamais klīrenss ir aptuveni 31 ml/h. Pacientiem eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 nedēļas. Pēc radiomarķētas leflunomīda devas radioaktivitāte vienādā daudzumā izdalījās ar fecēm, iespējams, biliārās ekskrēcijas ceļā, un urīnu. 36 dienas pēc vienreizējas devas A771726 joprojām bija konstatējams urīnā un fecēs. Urīnā galvenie metabolīti bija leflunomīda glikuronskābes atvasinājumi (galvenokārt no 0 līdz 24 stundu intervālā ņemtajiem paraugiem) un A771726 oksanilskābes atvasinājumi. Fecēs galvenais vielmaiņas produkts bija A771726.

Pētījumos ar cilvēkiem konstatēts, ka perorāla aktivētās ogles pulvera suspensijas vai kolestiraminā lietošana izraisa ātru un būtisku A771726 izvades ātruma pieaugumu un tā koncentrācijas plazmā kritumu (skatīt 4.9. apakšpunktu). Uzskata, ka tas saistīts ar gastrointestinālās dialīzes mehānismu un/ vai enterohepatisko vielmaiņas procesu pārtraukumu.

Nieru darbības traucējumi

Vienreizēju 100 mg leflunomīda devu nozīmēja 3 hemodialīzes un 3 hroniskas ambulatoriskas peritoneālās dialīzes (HAPD) pacientiem. A771726 farmakokinētika pacientiem, kuriem tiek veikta HAPD, ir tāda pati kā veseliem brīvprātīgajiem. Pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, novēroja straujāku A771726 elimināciju, kas nebija zāļu izdalīšanās dēļ dializātā.

Aknu darbības traucējumi

Dati par pacientu ar aknu darbības traucējumu ārstēšanu nav pieejami. Aktīvais metabolīts A771726 galvenokārt saistās ar olbaltumvielu, un tiek izvadīts aknu vielmaiņas un žults sekrēcijas ceļā. Iespējama aknu darbības traucējumu ietekme uz šiem procesiem.

Pediatriskā populācija

A771726 farmakokinētika pēc leflunomīda perorālas lietošanas pētīta 73 bērniem ar poliartikulāru juvenilā reimatoīdā artrīta (JRA) norisi 3 – 17 gadu vecumā. Šo pētījumu populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti pierādīja, ka bērniem ar ķermeņa masu ≤ 40 kg, ir mazāka A771726 sistēmiskā ietekme (nosakot pēc C_{ss}), salīdzinot ar pieaugušajiem reimatoīdā artrīta pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Farmakokinētisko pētījumu datu par gados vecākiem pacientiem (> 65 gadi) apjoms ir ierobežots, tomēr tie atbilst gados jaunāku pieaugušo farmakokinētikas datiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Leflunomīda akūtās toksicitātes pētījumus veica, to perorāli un intraperitoneāli ievadot pelēm un žurkām. Atkārtoti perorāli ievadot leflunomīdu pelēm līdz 3 mēnešus ilgā laika posmā, žurkām un suņiem līdz 6 mēnešus ilgā laika posmā, pērtiķiem līdz 1 mēnesi ilgā laika posmā, atklāja, ka galvenie toksisko parādību mērķa orgāni ir kaulu smadzenes, asinis, kuņģa – zarnu trakts, āda, liesa, aizkrūts dziedzeris un limfmezgli. Galvenās toksicitātes izpausmes bija anēmija, leukopēnija, samazināts trombocītu skaits un panmielopātija, tās atbilda vielas galvenajai iedarbībai (DNS sintēzes inhibīcija). Žurkām un suņiem konstatēja Heinca un/ vai Hovela-Džollija ķermenīšus. Citas parādības, ko atklāja sirdī, aknās, radzenē un elpceļos, varētu būt izskaidrojamas kā infekcijas sakarā ar imūnās sistēmas nomākumu. Toksicitāti dzīvniekiem konstatēja pie devām, kas līdzīgas terapeitiskām devām cilvēkam.

Leflunomīds nav mutagēns, bet otršķirīgais metabolīts TFMA (4-trifluorometilaniļīns) izraisīja klastogenitāti un ir mutagēns *in vitro*. Tomēr informācija par tā spēju uz šādu darbību *in vivo* pietiekamā daudzumā nav pieejama.

Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām leflunomīds kancerogēnisku potenciālu neuzrādīja. Kancerogenitātes pētījumā ar pelēm gadījumā, kad deva bija vislielākā, reģistrēja paaugstinātu ļaundabīgas limfomas gadījumu biežumu tēviņiem. Tas saistīts ar leflunomīda imunosupresīvo aktivitāti. Mātītēm konstatēja bronhu un alveolu adenomas, kā arī plaušu karcinomas gadījumu biežuma pieaugumu, kas atkarīgs no devas lieluma. Rezultāti, kas iegūti pētījumos ar pelēm, salīdzinot ar leflunomīda klīnisko izmantojumu, nav būtiski.

Dzīvnieku modeļos leflunomīds nav antigēns.

Cilvēkam izmantojamo terapeitisko devu robežās leflunomīds ir embriotoksisks žurkām un trušiem, atkārtotu devu toksicitātes pētījumos tas uzrāda nevēlamu ietekmi uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem.

Fertilitāti zāles nesamazina.

6 FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

kukurūzas ciete

povidons (E1201)

krospovidons (E1202)

koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

magnija stearāts (E470b)
laktozes monohidrāts

Tabletes apvalks:
talks (E553b)
hipromeloze (E464)
titāna dioksīds (E171)
makrogols 8000
dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisters: Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Pudele: Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisters: Alumīnija / Alumīnija blisters. Iepakojumā: 30 un 100 apvalkotās tabletes.

Pudele: 100 ml tilpuma ABPE pudele ar platu pudeles kaklu un skrūvējamu vāciņu, kurā ievietota paciņa ar mitruma absorbentu, satur 30, 50 vai 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1999. gada 2. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 1. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arava 100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 100 mg leflunomīda (*leflunomidum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

katra tablete satur 138,42 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Balta vai gandrīz balta, apaļa apvalkotā tablete, ar uzrakstu ZBP vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Leflunomīds indicēts pieaugušajiem:

- aktīvā reimatoīdā artrīta ārstēšanai kā “slimību modificējošs antireimatisks medikaments” (SMAM);
- aktīvā psoriātiskā artrīta ārstēšanai.

Hepatotoksisko vai hematotoksisko zāļu SMAM (piemēram, metotreksāta) lietošana nesenā pagātnē vai vienlaicīga lietošana var izraisīt pastiprinātas blakusparādības, tādēļ pirms terapijas nozīmēšanas rūpīgi jāizvērtē leflunomīda terapijas riska/ ieguvumu aspekti.

Turklāt, pārejot no leflunomīda uz kādu citu SMAM, neveicot procedūras iepriekšējo zāļu izvadei no organisma (skatīt 4.4. apakšpunktu), papildus blakusparādību risks pieaug pat pēc ievērojama laika perioda pēc pārejas uz citu zāļu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu jāsāk un jāuzrauga reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrītā ārstēšanā pieredzējušiem speciālistiem.

Vienlaikus un vienādi bieži jāpārbauda alanīnaminotransferāzes (AlAT) jeb seruma glutamīnpiruvāttransferāzes (SGPT) līmeni un pilna asinsaina, tostarp diferencētā leikocītu formula un trombocītu skaits:

- pirms leflunomīda lietošanas sākšanas,
- ik pēc divām nedēļām pirmos sešus ārstēšanas mēnešus un ik pēc 8 nedēļām pēc tam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

- Reimatoīdā artrīta terapija ar leflunomīdu parasti jāsāk ar piesātinošu devu – 3 dienas pa 100 mg vienu reizi dienā. Piesātinošās devas izlaišana var samazināt nevēlamo blakusparādību risku (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ieteicamā uzturošā deva ir 10 līdz 20 mg leflunomīda vienu reizi dienā atkarībā no slimības smaguma (aktivitātes).

- Psoriātiska artrīta terapija ar leflunomīdu jāsāk ar piesātinošu devu – 3 dienas pa 100 mg vienu reizi dienā.
Ieteicamā uzturošā deva ir pa 20 mg leflunomīda vienu reizi dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Terapeitiskā darbība parasti sākas pēc 4 – 6 nedēļām un turpmāk stāvoklis var uzlaboties 4 – 6 mēnešu laikā.

Pacientiem ar vieglu nieru mazspēju devu koriģēt nerekomendē.

Pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, devu koriģēt nav nepieciešams.

Pediatriskā populācija

Arava nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo efektivitāte un drošums juvenila reimatoīdā artrīta (JRA) gadījumā nav noskaidrots (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Arava tabletes paredzētas iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas ar pietiekamu šķidruma daudzumu. Ja leflunomīdu lieto kopā ar pārtiku, tā absorbcijas apjoms nemainās.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība (jo īpaši – pacienti ar Stīvensa-Džonsona sindromu anamnēzē, toksisku epidermas nekrolīzi un *erythema multiforme*) pret aktīvo vielu, galveno aktīvo metabolītu teriflunomīdu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.
- pacientiem smagā imūndeficīta stāvoklī, piemēram, AIDS slimniekiem.
- pacientiem ar būtiskiem kaulu smadzeņu darbības traucējumiem vai būtisku anēmiju, leikopēniju, neitropēniju vai trombocitopēniju, kā iemesls nav reimatoīdais artrīts.
- pacientiem ar smagām infekcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- pacientiem ar vidēju vai smagu nieru mazspēju, jo šajā pacientu grupā nav pietiekamas klīniskas pieredzes.
- pacientiem ar smagu hipoproteinēmiju, piemēram, ar nefrotisko sindromu.
- grūtniecēm vai fertīlām sievietēm, kuras leflunomīda terapijas laikā un periodā, kad aktīvā metabolīta līmenis plazmā ir virs 0,02 mg/l, nelieto efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.6. apakšpunktu). Grūtniecība jāizslēdz jau pirms leflunomīda terapijas sākuma.
- sievietes barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vienlaicīgi lietot hepatotoksiskus vai hematotoksiskus SMAM (piemēram, metotreksātu) nav ieteicams.

Aktīvajam leflunomīda metabolītam A771726 ir garš pusperiods, kas parasti ilgst no 1 līdz 4 nedēļām. Nopietnas nevēlamas blakusparādības (piemēram, hepatotoksicitāte, hematotoksicitāte vai alerģiskas reakcijas, kas minētas turpmāk) iespējamas pat tad, kad leflunomīda terapija ir pārtraukta. Tādēļ, ja parādās šādas toksicitātes izpausmes vai kāda cita iemesla dēļ A771726 ātri jāizvada no organisma, jāveic izvadišanas procedūra. Procedūru var atkārtot, ja tas klīniski nepieciešams.

Procedūras zāļu izvadei no organisma un citas rekomendācijas plānotas vai nejaušas grūtniecības gadījumā skatīt 4.6. apakšpunktā.

Aknu reakcijas

Leflunomīda terapijas laikā par smagu aknu bojājumi, tai skaitā ar letālu iznākumu, ziņots reti. Vairums gadījumu bija pirmo 6 terapijas mēnešu laikā. Daudzos gadījumos vienlaicīgi tika lietota cita hepatotoksiska ārstēšana. Uzskata, ka stingri jāizpilda ieteiktie kontroles pasākumi.

ALAT jāpārbauda pirms leflunomīda lietošanas sākšanas un pirmo sešu ārstēšanas mēnešu laikā tikpat bieži kā pilna asinsaina (ik pēc divām nedēļām), pēc tam – ik pēc 8 nedēļām.

Ja ALAT koncentrācija 2 līdz 3 reizes pārsniedz normas augstāko robežu, jāapsver nepieciešamība samazināt devu no 20 mg uz 10 mg un kontrole jāveic ar nedēļas intervālu. Ja ALAT koncentrācija normas augšējo robežu pārsniedz vairāk kā 2 reizes un saglabājas vai ja ALAT koncentrācija normas augšējo robežu pārsniedz 3 reizes, leflunomīda lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk procedūras organisma attīrīšanai no zālēm. Aknu enzīmu kontroli ieteicams turpināt arī pēc leflunomīda terapijas beigām, līdz to koncentrācija normalizējas.

Sakarā ar iespējamu papildinošu hepatotoksisku efektu, leflunomīda terapijas laikā ieteicams izvairīties no alkohola lietošanas.

Tā kā liels leflunomīda aktīvā metabolīta A771726 daudzums saistās ar olbaltumvielām un tiek izvadīts aknu vielmaiņas ceļā un ar žults sekrēciju, pacientiem ar hipoproteinēmiju gaidāms, ka pieaugs A771726 koncentrācija plazmā. Pacientiem ar smagu hipoproteinēmiju vai aknu darbības traucējumiem Arava ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Hematoloģiskas reakcijas

Vienlaikus ar ALAT pirms leflunomīda lietošanas sākšanas, kā arī ik pēc 2 nedēļām pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā un pēc tam ik pēc 8 nedēļām jāpārbauda pilna asinsaina, tostarp diferencētā leukocītu formula un trombocītu skaits.

Pacientiem ar jau esošu anēmiju, leikopēniju un/vai trombocitopēniju, kā arī pacientiem ar kaulu smadzeņu darbības traucējumiem vai pastāvēt kaulu smadzeņu darbības nomākuma riskam, hematoloģiska rakstura traucējumu iespēja pieaug. Parādoties šādiem traucējumiem, lai samazinātu aktīvā metabolīta A771726 koncentrāciju plazmā, jāapsver nepieciešamība veikt organisma attīrīšanas procedūru (skatīt turpmāk).

Parādoties smagiem hematoloģiskiem traucējumiem, ieskaitot pancitopēniju, Arava un jebkura vienlaicīgi lietota kaulu smadzeņu darbību nomācoša ārstēšana jāpārtrauc un jāuzsāk izvades procedūra.

Kombinācija ar citiem ārstēšanas veidiem

Līdz šim leflunomīda lietošana kopā ar reimatisko slimību ārstēšanā izmantotajiem pretmalārijas līdzekļiem, (piemēram, hlorohīnu vai hidroksihlorohīnu), intramuskulāri vai perorāli lietojamiem zelta preparātiem, D-penicilamīnu, azatioprīnu un citiem imunosupresīvajiem aģentiem (izņemot metotreksātu, skatīt 4.5. apakšpunktu), nav pētīta. Risks, kas saistīts ar kombinētu terapiju, jo īpaši, ja tā ir ilgstoša, nav zināms. Tā kā šādas terapijas rezultātā iespējama papildus vai pat sinerģiska toksicitāte (piemēram, hepato- vai hematotoksicitāte), izmantot zāļu kombinācijas ar citiem SMAM (piemēram, metotreksātu) nav ieteicams.

Nav ieteicams teriflunomīdu lietot vienlaicīgi ar leflunomīdu, jo leflunomīds ir teriflunomīda sākotnējais savienojums.

Pāreja uz citām zālēm

Tā kā leflunomīds organismā saglabājas ilgstoši, pāreja uz citu SMAM (piemēram, metotreksātu) bez zāļu izvades no organisma (skatīt turpmāk) var paaugstināt papildus risku, pat ja laiks kopš pārejas uz citām zālēm ir ilgs (piemēram, kinētiska mijiedarbība, toksiska ietekme uz orgāniem).

Līdzīgā veidā, nesena terapija ar hepatotoksiskām vai hematotoksiskām zālēm (piemēram, metotreksātu) var izraisīt paaugstinātu blakusparādību risku; tādēļ šādiem pacientiem leflunomīda terapijas nepieciešamība jāizvērtē, ievērojot iegūtā efekta un potenciālā riska aspektus. Pēc pārejas uz citām zālēm sākumā nepieciešama stingrāka kontrole.

Ādas reakcijas

Čūlaina stomatīta gadījumā leflunomīda lietošana jāpārtrauc.

Ļoti retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja leflunomīdu, ir aprakstīts Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiska epidermas nekrolīze un zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – DRESS). Parādoties ādas vai gļotādu reakcijām, kas izraisa aizdomas par smagām reakcijām, Arava un cita ar šādām reakcijām iespējami saistīta ārstēšana jāpārtrauc un nekavējoties jāuzsāk pasākumi leflunomīda izvadei no organisma. Šādos gadījumos ir būtiski zāles no organisma izvadīt pilnībā un atkārtota leflunomīda lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pēc leflunomīda lietošanas ir aprakstīta pustuloza psoriāze un psoriāzes saasināšanās. Ņemot vērā pacienta slimību un anamnēzi, var apsvērt nepieciešamību pārtraukt zāļu lietošanu.

Leflunomīda terapijas laikā pacientiem var rasties ādas čūlas. Ja ir aizdomas par ādas čūlu, kas saistīta ar leflunomīda terapiju, vai ja ādas čūlas saglabājas, neskatoties uz atbilstošu terapiju, jāapsver leflunomīda lietošanas pārtraukšana un pasākumi tā pilnīgai izvadei no organisma. Lēmums atsākt leflunomīda lietošanu pēc ādas čūlām jāpieņem, pamatojoties uz klīnisku vērtējumu par adekvātu brūču dzīšanu.

Leflunomīda terapijas laikā pacientiem pēc operācijas ir iespējami brūču dzīšanas traucējumi. Pamatojoties uz individuālā novērtējuma rezultātiem, perioperatīvajā periodā var apsvērt leflunomīda terapijas pārtraukšanu un ordinēt tālāk aprakstīto procedūru zāļu izvadei no organisma. Ja leflunomīda terapija ir tikusi pārtraukta, par tās atsākšanu jālemj, pamatojoties uz brūces atbilstošas dzīšanas klīniskā novērtējuma rezultātiem.

Infekcijas

Ir zināms, ka zāles ar imūnsupresīvām īpašībām – līdzīgi leflunomīdam – var paaugstināt pacientu uzņēmību pret infekcijām, tai skaitā oportūnistiskām infekcijām. Infekcijas var būt daudz smagākas, tādēļ var būt nepieciešama agrīna un intensīva terapija. Smagas, nekontrolējamas infekcijas gadījumā, var būt nepieciešams leflunomīda lietošanu pārtraukt un ordinēt turpmāk aprakstīto procedūru zāļu izvadei no organisma.

Pacientiem, kuri leflunomīdu saņēmuši vienlaikus ar citiem imūnsupresantiem, retos gadījumos aprakstīta progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (PML).

Pirms ārstēšanas sākšanas visi pacienti jāizmeklē uz aktīvu un neaktīvu (latentu) tuberkulozi saskaņā ar vietējām rekomendācijām. Tas var ietvert medicīnisko anamnēzi, iespējamu iepriekšēju saskari ar tuberkulozi un/vai atbilstošu skrīningu, piemēram, plaušu rentgenizmeklēšanu, tuberkulīna testu un/vai gamma interferona atbrīvošanās novērtējumu, ja piemērojams. Ārstiem tiek atgādināts par viltus negatīviem tuberkulīna ādas testa rezultātiem, īpaši pacientiem, kas ir smagi slimi vai kam ir imūnās sistēmas nomākums. Pacienti ar tuberkulozi anamnēzē stingri jākontrolē, jo pastāv infekcijas atkārtotas aktivizēšanās iespēja.

Respiratorās reakcijas

Ir zināms, ka pacientiem, kas terapijā saņem leflunomīdu, var attīstīties intersticiāla plaušu slimība, kā arī retos gadījumos plaušu hipertensija un plaušu mezgliņi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Intersticiālas plaušu slimības un plaušu hipertensijas risks pacientiem ar intersticiālu plaušu slimību anamnēzē var būt palielināts. Iespējams, ka intersticiāls plaušu bojājums ir fatāla slimība, kas var akūti attīstīties terapijas laikā. Plaušu simptomi, tādi kā klepus un elpas trūkums, var būt par iemeslu terapijas pārtraukšanai un turpmākiem pētījumiem.

Perifēra neiropātija

Pacientiem, kas saņēmuši Arava, ir aprakstīti perifēras neiropātijas gadījumi. Vairumam pacientu stāvoklis pēc Arava lietošanas pārtraukšanas uzlabojās, tomēr galīgais iznākums bija ļoti dažāds, t.i., dažiem pacientiem neiropātija izzuda, bet dažiem pacientiem simptomi saglabājas. Perifēras neiropātijas risku var palielināt vecums, kas lielāks par 60 gadiem, vienlaicīga neitoksisku zāļu lietošana un diabēts. Ja pacientam, kas lieto Arava, attīstās perifēra neiropātija, jāapsver nepieciešamība pārtraukt ārstēšanu ar Arava un veikt zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kolīts

Ar leflunomīdu ārstētiem pacientiem ir novērots kolīts, arī mikroskopisks. Pacienti, kam leflunomīda terapijas laikā ir neizskaidrojama hroniska caureja, nepieciešamas piemērotas diagnostiskas procedūras.

Asinsspiediens

Asinsspiediens jāpārbauda pirms leflunomīda terapijas sākuma un periodiski arī vēlāk.

Vīriešu reproduktīvā funkcija (ieteikumi vīriešiem)

Vīriešiem jāņem vērā, ka ir iespēja toksiski ietekmēt augli. Tādēļ leflunomīda terapijas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Specifisku datu par vīriešu dzimuma pacientu izraisītu toksisku ietekmi uz augli nav. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu šo specifisko risku, nav veikti. Lai mazinātu iespējamo risku, vīriešiem, kuri vēlas kļūt par tēvu, leflunomīda terapija jāpārtrauc un 11 dienas jālieto pa 8 g kolestiramīna 3 reizes dienā vai pa 50 g aktivētās ogles pulvera 4 reizes dienā.

Jebkurā gadījumā pirmo reizi jānosaka A771726 koncentrācija plazmā. Vēlāk, ne mazāk kā pēc 14 dienām, A771726 koncentrāciju plazmā nosaka atkārtoti. Ja abos mērījumos noteiktā koncentrācija plazmā ir zemāka par 0,02 mg/l, pēc vismaz 3 mēnešu ilga nogaidīšanas perioda iespējamās ietekmes risks uz augli ir ļoti zems.

Zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūra

Nozīmē pa 8 g kolestiramīna 3 reizes dienā. Alternatīvi var nozīmēt pa 50 g aktivētās ogles pulvera 4 reizes dienā. Pilnīgai preparāta izvadei no organisma parasti nepieciešamas 11 dienas. Šis laika posms, atkarīgi no klīnisko un laboratorisko izmeklējumu rezultātiem, var mainīties.

Laktoze

Arava satur laktozi. Pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes - galaktozes malabsorbciju, šīs zāles nevajadzētu lietot.

Mijiedarbība, nosakot jonizētā kalcija līmeni

Ārstējot ar leflunomīdu un/vai teriflunomīdu (leflunomīda aktīvo metabolītu), jonizētā kalcija līmeņa mērījumos atkarībā no lietotā jonizētā kalcija analizatora veida (piemēram, asins gāzu analizators) var tikt uzrādītas kļūdaini pazeminātas vērtības. Tāpēc novērotā pazeminātā jonizētā kalcija līmeņa ticamība pacientiem, kurus ārstē ar leflunomīdu vai teriflunomīdu, ir apšaubāma. Šaubīgu rezultātu gadījumā ir ieteicams pārbaudīt kopējo atbilstoši albumīnam koriģēto kalcija koncentrāciju serumā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Paaugstinātas intensitātes blakusparādības var parādīties nesenas vai vienlaicīgas hepatotoksisko vai hematotoksisko zāļu lietošanas laikā, vai arī, ja pēc leflunomīda terapijas šīs zāles lieto bez attīrīšanās perioda (skatīt arī 4.4. apakšpunktu, norādījumus, kas attiecas uz kombinētu terapiju). Tādējādi pēc pārejas uz citām zālēm sākuma periodā ieteicams rūpīgāk kontrolēt aknu enzīmus un hematoloģiskos parametrus.

Metotreksāts

Nelielā (n = 30) pētījumā, vienlaicīgi ar leflunomīdu (10 līdz 20 mg dienā) nozīmēja metotreksātu (10 līdz 25 mg nedēļā), 5 no 30 pacientiem 2 līdz 3 reizes pieauga aknu enzīmu līmenis. Visos gadījumos pieaugums izzuda, 2 pacientiem turpinot lietot abas zāles, bet 3 pacientiem tas izzuda, pārtraucot lietot leflunomīdu. Vēl 5 pacientiem aknu enzīmu līmenis pieauga vairāk kā 3 reizes. Arī šajos gadījumos pieaugums izzuda, 2 pacientiem turpinot lietot abas zāles, bet 3 pacientiem tas izzuda, pārtraucot lietot leflunomīdu.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu farmakokinētiska mijiedarbība starp leflunomīdu (10 līdz 20 mg dienā) un metotreksātu (10 līdz 25 mg nedēļā) netika reģistrēta.

Vakcinācija

Klīniski dati par vakcinācijas efektivitāti un drošuma leflunomīda terapijas laikā nav pieejami. Tomēr vakcinācija ar dzīvām vakcīnām nav ieteicama. Pieņemot lēmumu par dzīvas vakcīnas lietošanu pēc Arava terapijas beigām, jāņem vērā ilgstošais leflunomīda eliminācijas pusperiods.

Varfarīns un citi kumarīna grupas antikoagulanti

Ziņots par pagarināta protrombīna laika gadījumiem, kad leflunomīds un varfarīns lietoti vienlaicīgi. Klīniskās farmakoloģijas pētījumā ar A771726 tika novērota farmakodinamiska mijiedarbība ar varfarīnu (skatīt turpmāk). Tādēļ, lietojot vienlaikus ar varfarīnu un citiem kumarīna grupas antikoagulantiem, ieteicama stingra starptautiskās normalizētās attiecības (international normalised ratio - INR) novērošana un kontrole.

NPL/kortikosteroīdi

Ja pacients jau lieto nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL) un/vai kortikosteroīdus, tos var turpināt lietot pēc leflunomīda terapijas sākšanas.

Citu zāļu ietekme uz leflunomīda darbību:

Kolestiramīns vai aktivētā ogle

Pacientus, kuri saņem leflunomīdu, nav ieteicams ārstēt ar kolestiramīnu vai aktīvās ogles pulveri, jo rezultātā ātri un nozīmīgi samazinās A771726 (aktīvais leflunomīda metabolīts; skatīt arī 5.2. apakšpunktu) koncentrācija plazmā. Uzskata, ka mehānisma pamatā ir A771726 enterohepatiskās cirkulācijas un/ vai gastrointestinālās dialīzes pārtraukums.

CYP450 inhibitori un induktori

In vitro inhibēšanas pētījumi cilvēka aknu mikrosomās liecina, ka citohroms P450 (CYP) 1A2, 2C19 un 3A4 iesaistās leflunomīda metabolismā. Interaktīvs *in vivo* pētījums ar leflunomīdu un cimetidīnu (nespecifisks vājš citohroma P450 (CYP) inhibitors) neuzrādīja būtisku ietekmi uz A771726 darbību. Pie sekojošas papildus vienas leflunomīda devas lietošanas pacientiem, kuri saņēma rifampicīnu (nespecifisks P450 inducētājs) dažādās devās, A771726 maksimālā koncentrācija pieauga par aptuveni 40 %, tomēr būtiskas AUC izmaiņas nekonstatēja. Šī efekta mehānisms ir neskaidrs.

Leflunomīda ietekme uz citām zālēm:

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi

Pētījumā, kura laikā veselas brīvprātīgās leflunomīdu lietoja vienlaicīgi ar trifāzisku perorālu kontracepcijas tableti, kas satur 30 µg etinilestradiola, tabletes kontraceptīvā aktivitāte nemazinājās un A771726 farmakokinētikas parametri saglabājās paredzētajās robežās. Ar A771726 un perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem tika novērota farmakokinētiska mijiedarbība (skatīt turpmāk).

Turpmāk minēti farmakokinētiskas un farmakodinamiskas mijiedarbības pētījumi tika veikti ar A771726 (galveno leflunomīda aktīvo metabolītu). Tā kā līdzīgu zāļu savstarpējo mijiedarbību nevar izslēgt, lietojot leflunomīdu ieteiktās devās, jāņem vērā šādi pētījuma rezultāti un ieteikumi pacientiem, kas tiek ārstēti ar leflunomīdu:

Ietekme uz repaglinīdu (CYP2C8 substrāts)

Repaglinīda vidējā $C_{\max}$ un AUC vērtība palielinājās (attiecīgi 1,7 un 2,4 reizes) pēc atkārtotām A771726 devām, liecinot, ka A771726 ir CYP2C8 inhibitors *in vivo*. Tādēļ ieteicams kontrolēt pacientus, kas vienlaicīgi lieto zāles, kuras metabolizē CYP2C8, piemēram, repaglinīdu, paklitakselu, pioglitazonu vai rosiglitazonu, jo to darbība var pastiprināties.

Ietekme uz kofeīnu (CYP1A2 substrāts)

Atkārtotas A771726 devas samazināja kofeīna (CYP1A2 substrāta) vidējo $C_{\max}$ un AUC vērtību attiecīgi par 18% un 55%, liecinot, ka A771726 var būt vājš CYP1A2 induktors *in vivo*. Tādēļ zāles, ko metabolizē CYP1A2 (piemēram, duloksetīnu, alosetronu, teofilīnu un tizanidīnu) jālieto piesardzīgi ārstēšanas laikā ar leflunomīdu, jo tas var vājināt šo zāļu darbību.

Ietekme uz organiskiem anjonu transportētāja 3 (OAT3) substrātiem

Cefaklora vidējā $C_{\max}$ un AUC vērtība palielinājās (attiecīgi 1,43 un 1,54 reizes) pēc atkārtotu A771726 devu lietošanas, liecinot, ka A771726 ir OAT3 inhibitors *in vivo*. Tādēļ, lietojot vienlaikus ar OAT3 substrātiem, piemēram, cefakloru, benzilpenicilīnu, ciprofloksacīnu, indometacīnu, ketoprofēnu, furosemīdu, cimetidīnu, metotreksātu, zidovudīnu, ieteicams ievērot piesardzību.

Ietekme uz BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein* – krūts vēža rezistences proteīnu) un /vai organiskiem anjonu transportētājpolipeptīdu B1 un B3 (OATP1B1/B3) substrātiem

Rosuvastatīna vidējā $C_{\max}$ un AUC vērtība palielinājās (attiecīgi 2,65 un 2,51 reizes), lietojot vairākas A771726 devas. Tomēr nebija pilnīgi skaidrs, vai šī rosuvasatīna koncentrācijas plazmā palielināšanās ietekmē HMG-CoA reduktāzes aktivitāti. Lietojot vienlaicīgi, rosuvasatīna deva nedrīkst pārsniegt 10 mg reizi dienā. Attiecībā uz citiem BCRP substrātiem (piemēram, metotreksātu, topotekānu, sulfasalazīnu, daunorubicīnu, doksorubicīnu) un OATP grupu, īpaši HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem (piemēram, simvastatīnu, atorvastatīnu, pravastatīnu, metotreksātu, nateglinīdu, repaglinīdu, rifampicīnu), vienlaicīgi lietojot, jāievēro piesardzība. Pacienti rūpīgi jāuzrauga, vai nerodas zāļu pastiprinātas darbības pazīmes un simptomi, un jāapsver nepieciešamība mazināt šo zāļu devu.

Ietekme uz perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem (0,03 mg etinilestradiola un 0,15 mg levonorgestrela)

Etinilestradiola vidējā $C_{\max}$ un AUC₀₋₂₄ vērtība palielinājās (attiecīgi 1,58 un 1,54 reizes) un levonorgestrela $C_{\max}$ and AUC₀₋₂₄ (attiecīgi 1,33 un 1,41 reizes) pēc atkārtotu A771726 devu

lietošanas. Lai gan nav sagaidāms, ka šī mijiedarbība nevēlami ietekmēs perorālo kontraceptīvo līdzekļu efektivitāti, jāpievērš uzmanība perorālās kontracepcijas veidam.

Ietekme uz varfarīnu (CYP2C9 substrāts)

A771726 atkārtotas devas neietekmē S-varfarīna farmakokinētiku, kas liecina, ka A771726 nav CYP2C9 inhibitors vai induktors. Tomēr novērota par 25% samazināta starptautiskā normalizētā attiecība (INR), A771726 lietojot vienlaikus ar varfarīnu un salīdzinot ar varfarīna monoterapiju. Tādēļ, lietojot vienlaikus ar varfarīnu, ieteicams stingri novērot un kontrolēt INR.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Aktīvais leflunomīda metabolīts A771726, ja to lieto grūtniecības laikā, domājams var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus.

Arava ir kontrindicēta grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un 2 gadus pēc ārstēšanas beigām (skatīt zemāk "nogaidīšanas periods") vai 11 dienas pēc terapijas (skatīt zemāk "izvade no organisma"), jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Paciente jāinformē, ka gadījumā, kad menstruācijas aizkavējas vai pastāv citi iemesli, kas izraisa aizdomas par iespējamu grūtniecību, nekavējoties jāinformē ārsts un jāveic pārbaudes. Gadījumā, ja pārbaudes rezultāti izrādās pozitīvi, pacientei un ārstam jāapspriež ar šo grūtniecību saistītais risks. Iespējams, ka pirmajās dienās pēc mēnešreižu aizkavējuma uzsākot zāļu izvades procedūru, kas aprakstīta turpmāk, un ātri samazinot aktīvā metabolīta koncentrāciju, leflunomīda iedarbības radīto risku auglim var samazināt.

Nelielā prospektīvā pētījumā, kurā piedalījās sievietes (n=64), kam neparedzēti iestājusies grūtniecība leflunomīda lietošanas laikā, ne ilgāk par trīs nedēļām pēc apaugļošanās un kam sekoja zāļu izvadīšanas procedūra, netika novērotas nozīmīgas lielu strukturālu defektu kopējā rašanās biežuma atšķirības (p=0,13), salīdzinot ar kādu no salīdzināmām grupām (4,2% līdzīgas slimības grupā un 4,2% veselām grūtniecēm [n=78]).

Lai nodrošinātu, ka auglis netiks pakļauts toksiskai A771726 koncentrācijai (mērķa koncentrācija zem 0,02 mg/l), sievietēm, kuras lieto leflunomīdu un plāno grūtniecību, ieteicams uzsākt kādu no sekojošām procedūrām:

Nogaidīšanas periods

Gaidāms, ka A771726 koncentrācijas līmenis plazmā ilgstošu laika periodu var pārsniegt 0,02 mg/l. Koncentrācijas samazināšanās zem 0,02 mg/l gaidāms aptuveni 2 gadus pēc leflunomīda terapijas beigām.

Pēc 2 gadu ilga nogaidīšanas perioda pirmo reizi nosaka A771726 koncentrāciju plazmā. Pēc ne mazāk kā 14 dienām A771726 koncentrāciju plazmā nosaka atkārtoti. Ja abos mērījumos vielas koncentrācija plazmā nepārsniedz 0,02 mg/l, teratogenitātes risks nav gaidāms.

Lai iegūtu papildu informāciju par parauga pārbaudi lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieku vai tā vietējo pārstāvi (skatīt 7. punktu).

Zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūra

Pēc leflunomīda terapijas beigām

- 11 dienas jālieto pa 8 g kolestiramīna 3 reizes dienā;

- alternatīva, 11 dienas pa 50 g aktivētās ogles pulvera 4 reizes dienā.

Tomēr arī pēc jebkuras no minētajām zāļu izvades procedūrām laika posmā starp pirmo gadījumu, kad aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā ir zemāka par 0,02 mg/l un fertilizāciju nepieciešams pusotra mēneša ilgs nogaidīšanas periods un 2 atsevišķas apstiprinošas pārbaudes ar ne mazāk kā 14 dienu garu intervālu.

Sievietes reproduktīvā vecumā jābrīdina, ka pēc leflunomīda terapijas beigām nepieciešams 2 gadus ilgs nogaidīšanas periods, pirms atļauta grūtniecība. Ja līdz 2 gadiem ilgu nogaidīšanas periodu, lietojot efektīvu kontracepcijas metodi uzskata par nepraktisku, profilaksei var būt ieteicams uzsākt zāļu izvades procedūru.

Kolestiramīns un aktivētās ogles pulveris estrogēnu un progestogēnu absorbciju var ietekmēt tādējādi, ka leflunomīda izvades procedūras laikā, izmantojot kolestiramīnu un aktīvās ogles pulveri, efektīva kontracepcija ar perorāli lietotiem pretapaugļošanās līdzekļiem nav droši garantēta. Ieteicams izmantot alternatīvas kontracepcijas metodes.

Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem norāda, ka leflunomīds vai tā metabolīti nokļūst mātes pienā. Tādējādi zīdīšanas periodā leflunomīdu lietot nedrīkst.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumu ar dzīvniekiem rezultāti liecina, ka nav nekādas ietekmes uz tēviņu un mātīšu auglību, taču atkārtotu devu toksicitātes pētījumos novērota nevēlama ietekme uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Blakusparādību, kā reiboņu, gadījumā var tikt traucēta pacienta koncentrēšanās un adekvātas reakcijas spēja. Šādos gadījumos pacientam no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas jāatturas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību apkopojums

Biežākās blakusparādības, lietojot leflunomīdu, ir šādas: nedaudz paaugstināts asinsspiediens, leukopēnija, parestēzija, galvassāpes, reibonis, caureja, slikta dūša, vemšana, mutes dobuma gļotādas bojājumi (piemēram, aftozs stomatīts, mutes dobuma čūlas), sāpes vēderā, pastiprināta matu izkrišana, ekzēma, izsitumi (arī makulopapulāri izsitumi), nieze, sausa āda, tendosinovīts, paaugstināts KFK līmenis, anoreksija, ķermeņa masas samazināšanās (parasti nenozīmīga), astēnija, vieglas alerģiskas reakcijas un aknu funkcionālo rādītāju (transamināžu (īpaši ALAT), retāk gamma-GT, sārmainās fosfatāzes, bilirubīna) palielināšanās.

Paredzamā biežuma klasifikācija:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas

Reti: smagas infekcijas, to vidū sepse, kas var būt letāla.

Līdzīgi citiem preparātiem ar imūnās sistēmas darbību nomācošu potenciālu, leflunomīds var paaugstināt uzņēmību pret infekcijām, arī oportūnistiskām infekcijām (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Tādējādi kopējais infekciju (jo īpaši – rinīta, bronhīta un pneimonijas) biežums var palielināties.

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Lietojot dažus imūnsupresantus, ļaundabīgu audzēju, īpaši limfoproliferatīvu traucējumu risks ir paaugstināts.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži: leikopēnija (leikocītu skaits > 2 G/l).
Retāk: anēmija, viegla trombocitopēnija (trombocītu skaits < 100 G/l).
Reti: pancitopēnija (iespējams ar antiproliferatīvu mehānismu), leikopēnija (leikocītu skaits < 2 G/l), eozinofilija.
Ļoti reti: agranulocitoze.

Nesena, vienlaicīga vai secīga potenciāli mielotoksisku preparātu lietošana var būt saistīta ar hematoloģiska rakstura parādību riska palielināšanos.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: vieglas alerģiskas reakcijas.
Ļoti reti: smagas anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, vaskulīts, arī nekrotizējošs ādas vaskulīts.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži: paaugstināts KFK līmenis.
Retāk: hipokaliēmija, hiperlipidēmija, hipofosfatēmija.
Reti: paaugstināts ZBLH līmenis.
Nav zināmi: hipourikēmija.

Psihiskie traucējumi

Retāk: nemiers.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: parestēzijas, galvassāpes, reibonis, perifēra neiropātija.

Sirds funkcijas traucējumi

Bieži: neliela asinsspiediena paaugstināšanās.
Reti: ievērojama asinsspiediena paaugstināšanās.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Reti: intersticiāls plaušu bojājums (tai skaitā intersticiāla pneimonija), kas var būt letāla.
Nav zināmi: plaušu hipertensija, plaušu mezgliņi.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Bieži: kolīts (arī mikroskopisks kolīts, piemēram, limfocītisks un kolagenozs kolīts), caureja, slikta dūša, vemšana, mutes dobuma gļotādu bojājumi (piemēram, aftozs stomatīts, čūlas mutes dobumā), sāpes vēderā.
Retāk: garšas traucējumi.
Ļoti reti: pankreatīts.

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Bieži: paaugstināti aknu funkcionālie rādītāji (transamināzes [īpaši ALAT], retāk gamma-GT, sārmainā fosfatāze, bilirubīns).
Reti: hepatīts, dzelte/holestāze.
Ļoti reti: smags aknu bojājums, piemēram, aknu mazspēja un akūta aknu nekroze, kas var būt letāla.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: pastiprināta matu izkrišana, ekzēma, izsitumi (tai skaitā makulopapulāri izsitumi), nieze, sausa āda.
Retāk: nātrene.
Ļoti reti: toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, *erythema multiforme*.
Nav zināmi: ādas sarkanā vilkēde, pustuloza psoriāze vai psoriāzes saasināšanās, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), ādas čūla.

Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: tendosinovīts.
Retāk: cīpslu plīsumi.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Nav zināmi: nieru mazspēja.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Nav zināmi: margināla (atgriezeniska) spermatozoīdu koncentrācijas, kopējā spermatozoīdu skaita un ātra progresējoša kustīguma samazināšanās.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: anoreksija, ķermeņa masas samazināšanās (parasti nenožīmīga), astēnija.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Saņemti ziņojumi par hronisku pārdozēšanu pacientiem, kuri lietojuši Arava pat piecas reizes lielākā dienas devā nekā ieteiktā dienas deva, kā arī par akūtu pārdozēšanu pieaugušajiem un bērniem. Vairumā ziņoto pārdozēšanas gadījumu netika novērotas nekādas nevēlamas blakusparādības. Blakusparādības, kas atbilda leflunomīda drošuma raksturojumam, bija sāpes vēderā, slikta dūša, caureja, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, anēmija, leukopēnija, nieze un izsitumi.

Terapija

Pārdozēšanas vai toksisku parādību gadījumā, lai veicinātu izvadi no organisma, ieteicams lietot kolestiramīnu vai aktīvo ogli. Kolestiramīns, ko veseli brīvprātīgie saņēma trīs reizes pa 8 g 24 stundu laikā, A771726 koncentrāciju plazmā samazināja par aptuveni 40 % 24 stundu laikā un par 49 % līdz 65 % 48 stundu laikā.

Aktivētās ogles pulvera suspensijas ievade perorāli vai caur nazogastrālo zondi (pa 50 g ar 6 stundu intervālu 24 stundu ilgā laika posmā) aktīvā metabolīta A771726 koncentrāciju plazmā 24 stundu laikā samazina par 37 % un par 48 % 48 stundu laikā.

Ja klīniski nepieciešams, šīs organisma attīrīšanas procedūras var atkārtot.

Pētījumi pacientiem, kam tiek veikta vai nu hemodialīze, vai HAPD (hroniska ambulatoriska peritoneālā dialīze), liecina, ka A771726 – primārais leflunomīda metabolīts – nav dializējams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvi imūnās sistēmas darbību nomācoši līdzekļi, ATĶ kods: L04AK01.

Farmakoloģija cilvēkam

Leflunomīds ir slimības gaitu modificējošs pretreimatisma līdzeklis ar antiproliferatīvām īpašībām.

Farmakoloģija dzīvniekiem

Leflunomīds ir efektīvs artrīta un citu autoimūno slimību modeļos dzīvniekiem, arī transplantāciju gadījumā, galvenokārt, ja to lieto sensibilizācijas fāzē. Tam ir imunomodulējošas/ imunosupresīvas īpašības, antiproliferatīva iedarbība, tas uzrāda pretiekaisuma īpašības. Autoimūno slimību modeļos dzīvniekiem leflunomīda labāko aizsargājošo efektu novēro, ja to lieto slimības progresijas agrīnajā fāzē.

In vivo tas ātri un gandrīz pilnīgi metabolizējas par A771726, kas ir aktīvs *in vitro*. Uzskata, ka tas nodrošina terapeitisko efektu.

Darbības mehānisms

A771726, leflunomīda aktīvais metabolīts inhibē cilvēka fermenta dihidroorotāta dehidrogenāzi (DHODH) un uzrāda antiproliferatīvu aktivitāti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Reimatoīdais artrīts

Arava efektivitāte reimatoīdā artrīta ārstēšanā ir apstiprināta 4 kontrolētos pētījumos (viens II fāzes pētījums un trīs III fāzes pētījumi). II fāzes pētījumā YU203 pret placebo grupu (n = 102) randomizēja 402 reimatoīda artrīta slimniekus, kuri saņēma leflunomīda 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) vai 25 mg/ dienā (n = 104). Ārstēšana ilga 6 mēnešus.

III fāzes pētījumos visi pacienti leflunomīda grupā saņēma sākuma devu 100 mg 3 dienās.

Pētījumā MN301 randomizēja 358 aktīva reimatoīda artrīta slimniekus, kuri saņēma 20 mg leflunomīda dienā (n = 133), 2 g sulfasalazīna dienā (n = 133), vai placebo (n = 92). Ārstēšana ilga 6 mēnešus.

Pētījums MN303 bija fakultatīvs 6 mēnešus ilgs akls pētījuma MN301 turpinājums bez placebo grupas, kura laikā 12 mēnešus salīdzināja leflunomīdu un sulfasalazīnu.

Pētījumā MN302 randomizēja 999 aktīvo reimatoīda artrīta slimniekus, kuri saņēma 20 mg leflunomīda dienā (n = 501), 7,5 mg metotreksāta nedēļā devu palielināja līdz 15 mg nedēļā (n = 498). Papildinājums ar folskābes sāļiem bija fakultatīvs, to izmantoja tikai 10 % pacientu. Ārstēšana ilga 12 mēnešus.

Pētījumā US301 randomizēja 482 aktīva reimatoīda artrīta slimniekus, kuri saņēma 20 mg leflunomīda dienā (n = 182), 7,5 mg metotreksāta nedēļā devu palielināja līdz 15 mg/ nedēļā (n = 182), vai placebo (n = 118). Visi pacienti divas reizes dienā saņēma 1 mg folskābes sāļu. Ārstēšana ilga 12 mēnešus.

Leflunomīda efektivitāte reimatoīda artrīta pazīmju un simptomu samazināšanai gadījumā, ja deva nav mazāka par 10 mg dienā (10 līdz 25 mg pētījumā YU203, 20 mg pētījumos MN301 un US301), statistiski bija būtiski augstāka par placebo visos 3 placebo kontrolētajos pētījumos. ARK (Amerikas Reimatoloģijas Kolēģija) atbildes reakcijas koeficients pētījumā YU203 bija 27,7 % saņemot placebo, 31,9 % saņemot 5 mg dienā, 50,5 % saņemot 10 mg dienā un 54,5 %, saņemot 25 mg leflunomīda dienā. III. fāzes pētījumos ARK atbildes reakcijas koeficients uz leflunomīdu 20 mg dienā salīdzinot ar placebo, bija 54,6 %, salīdzinot ar 28,6 % (pētījums MN301), un 49,4 %, salīdzinot ar 26,3 % (pētījums US301). Pēc 12 mēnešu aktīvas terapijas AKR atbildes reakcijas koeficients leflunomīda grupā bija 52,3 % (pētījumi MN301/303), 50,5 % (pētījums MN302) un 49,4 % (pētījums US301), salīdzinot ar 53,8 % (pētījumi MN301/303) sulfasalazīna grupā, 64,8 % (pētījums MN302), un 43,9 %

(pētījums US301) pacientiem metotreksāta grupā. Pētījumā MN302 leflunomīda efektivitāte, salīdzinot ar metotreksātu, bija būtiski zemāka, tomēr pētījumā US301, vērtējot primāros efektivitātes parametrus nav būtiskas atšķirības starp leflunomīdu un metotreksātu. Atšķirības starp leflunomīdu un sulfasalazīnu (pētījums MN301) nenovēroja. Leflunomīda ārstnieciskais efekts apstiprinājās pēc 1 mēneša, stabilizējās 3 līdz 6 mēnešu laikā un turpinājās visā terapijas laikā.

Randomizētā, dubultklā, paralēlu grupu pētījumā salīdzināja relatīvo efektivitāti divām dažādām leflunomīda uzturošajām dienas devām: 10 mg un 20 mg. Ņemot vērā rezultātus var secināt, ka efektivitātes rezultāti bija labvēlīgāki 20 mg uzturošajai devai, bet no otras puses, drošuma rezultāti bija labvēlīgāki 10 mg uzturošajai devai.

Pediātriskā populācija

Leflunomīdu pētīja vienā daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā 94 pacientiem (47 katrā grupā) ar poliartikulāru juvenilā reimatoīdā artrīta norisi. Pacienti bija 3 – 17 gadus veci ar aktīvu poliartikulāru JRA gaitu neatkarīgi no slimības sākuma veida un iepriekš ar metotreksātu vai leflunomīdu neārstēti. Šai pētījumā leflunomīda piesātināšanas un balstdevu noteica trim svara grupām: < 20 kg, 20 – 40 kg un > 40 kg. Pēc 16 nedēļas ilgas ārstēšanas atbildreakcijas atšķirība bija statistiski nozīmīga par labu metotreksātam attiecībā uz JRA uzlabošanās definīciju (UD) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Pacientiem ar atbildreakciju tā saglabājās 48 nedēļas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Leflunomīda un metotreksāta blakusparādību spektrs ir līdzīgs, bet vieglākiem cilvēkiem lietotā deva radīja relatīvi mazu iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šie dati neļauj sniegt ieteikumus par efektīvu un drošu devu.

Psoriātiskais artrīts

Arava efektivitāte tika pierādīta vienā randomizētā, kontrolētā, dubultklā pētījumā 3L01 188 pacientiem ar psoriātisku artrītu. Terapeitiskā deva ir 20 mg dienā, terapijas ilgums 6 mēneši.

20 mg leflunomīda bija būtiski pārāks par placebo, samazinot artrīta simptomus pacientiem ar psoriātisku artrītu: psoriātiskā artrīta terapijas atbildes reakcijas kritēriji (*Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria - PsARC*) pēc 6 mēnešu terapijas bija 59 % pacientu leflunomīda grupā un 29,7 % placebo grupa ($p < 0,0001$). Leflunomīda efekts funkcijas uzlabojumam un ādas bojājumu samazinājumam bija neliels.

Pētījumi pēcreģistrācijas periodā

Randomizētā pētījumā tika vērtēts klīniskās efektivitātes atbildes reakcijas koeficients SMAM agrāk nesaņēmušiem pacientiem ($n = 121$) ar agrīnu RA, kas divās paralēlās grupās trīs dienas ilgā dubultmaskētā sākumperiodā saņēma pa 20 mg vai 100 mg leflunomīda dienā. Šim sākumperiodam sekoja trīs mēnešus ilgs atklāts uzturošas terapijas periods, kurā abas grupas saņēma pa 20 mg leflunomīda dienā. Pētītajā populācijā izmantojot shēmu, kas paredz piesātinošās devas lietošanu, lielāks kopējais ieguvums netika novērots. Abās grupās iegūtie drošuma dati atbilda zināmajām leflunomīda drošuma īpašībām, tomēr pacientiem, kuri saņēma 100 mg lielu leflunomīda piesātinošo devu, bija lielāka ar kuņģa-zarnu traktu saistītu blakusparādību sastopamība, kā arī aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās tendence.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Leflunomīds zarnu sienā un aknās pirmā loka metabolisma (gredzena šķelšana) laikā ātri pārvēršas par aktīvo metabolītu A771726. Pētījumā ar radioaktīvi iezīmētu ^{14}C -leflunomīdu trijiem veselīgiem brīvprātīgajiem plazmā, urīnā vai fekālijās neizmainītu leflunomīdu nekonstatēja. Citos pētījumos neizmainīta leflunomīda koncentrāciju plazmā konstatēja retāk un tikai pie ng/ml līmenī. Vienīgais konstatētais radiomarkētais metabolīts bija A771726. Šis metabolīts nodrošina visu Arava aktivitāti *in vivo*.

Uzsūkšanās

Ekskrēcijas dati no pētījuma ar ^{14}C apstiprināja, ka vismaz absorbējas ne mazāk kā 82 līdz 95 % zāļu devas. Laiks, līdz iestājas maksimālā A771726 koncentrācija plazmā, ir ļoti atšķirīgs, un pēc

vienreizējas devas tas var būt no 1 līdz 24 stundām. Leflunomīdu drīkst uzņemt ar pārtiku, jo absorbcijas pakāpe pirms vai pēc ēšanas ir salīdzināma. Sakarā ar ļoti ilgo A771726 eliminācijas pusperiodu (aptuveni 2 nedēļas), lai paātrinātu stabilas A771726 koncentrācijas sasniegšanu plazmā, klīniskajos pētījumos izmantoja piesātinošu devu – 3 dienas pa 100 mg dienā.

Ja piesātinošo devu nelieto, ir gaidāms, ka stabilas koncentrācijas plazmā sasniegšanai zāles būtu jālieto aptuveni divus mēnešus. Atkārtotu devu pētījumos pacientiem ar reimatoīdo artrītu devu robežās no 5 līdz 25 mg A771726 farmakokinētika bija lineāra. Šajos pētījumos klīniskais efekts bija cieši saistīts ar A771726 koncentrāciju plazmā un leflunomīda dienas devas lielumu. Ja deva ir 20 mg/ dienā, A771726 vidējā stabilā koncentrācija plazmā ir aptuveni 35 µg/ ml. Koncentrācija pēc kumulācijas ir 33-35 reizes lielāka salīdzinot ar vienreizējās devas koncentrāciju.

Izkliede

Cilvēka plazmā A771726 ievērojamā apjomā saistās ar olbaltumvielām (albumīniem). Nesaistītā A771726 daļa ir aptuveni 0,62 %. Terapeitisko koncentrāciju robežās A771726 saistība ir lineāra. Nedaudz samazinātu un mainīgu A771726 saistību plazmā konstatē reimatoīda artrīta slimniekiem vai pacientiem ar hronisku nieru mazspēju. Izteiktā A771726 proteīna saistība ar olbaltumvielām varētu izraisīt citu zāļu, kam ir augsta saistība ar olbaltumvielām, izspiešanu, tomēr *in vitro*, pētīt plazmas olbaltumvielu saistības mijiedarbību ar varfarīnu, mijiedarbību nenovēroja. Līdzīgi pētījumi apstiprināja, ka ibuprofēns un diklofenaks A771726 neaizvieto, kamēr tolbutamīda klātbūtnē nesaistītā A771726 daļa pieaug no 2 līdz 3 reizēm. A771726 aizvietoja ibuprofēnu, diklofenaku un tolbutamīdu, tomēr šo zāļu nesaistītā daļa pieaug tikai par 10 % līdz 50 %. Par šo parādību klīnisko nozīmi liecību nav. A771726 ievērojamai saistībai ar plazmas olbaltumvielām atbilst arī mazais redzamais izkļedes tilpums (aptuveni 11 litri). Atvieglotu saistību ar eritrocītiem nenovēro.

Biotransformācija

Vielmaiņas procesos leflunomīds pārvēršas par vienu galveno (A771726) un daudzos otršķirīgos metabolītos, ieskaitot TFMA (4-trifluorometilanilīns). Leflunomīda metaboliskajā biotransformācijā par A771726 un turpmākajos A771726 vielmaiņas procesos nav iesaistīts tikai viens enzīms, un procesi notiek šūnu mikrosomās un citosomās. Mijiedarbības pētījumi ar cimetidīnu (nespecifisks citohroma P450 inhibitors) un rifampicīnu (nespecifisks P450 induktors) liecina, ka *in vivo* CYP grupas enzīmi leflunomīda vielmaiņā ir iesaistīti tikai nedaudz.

Eliminācija

A771726 izvade ir lēna, tā redzamais klīrenss ir aptuveni 31 ml/ h. Pacientiem eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 nedēļas. Pēc radiomarķētas leflunomīda devas radioaktivitāte vienādā daudzumā izdalījās ar fecēm, iespējams, biliārās ekskrēcijas ceļā, un urīnu. 36 dienas pēc vienreizējas devas A771726 joprojām bija konstatējams urīnā un fecēs. Urīnā galvenie metabolīti bija leflunomīda glikuronskābes atvasinājumi (galvenokārt no 0 līdz 24 stundu intervālā ņemtajiem paraugiem) un A771726 oksanilskābes atvasinājumi. Fēcēs galvenais vielmaiņas produkts bija A771726.

Pētījumos ar cilvēkiem konstatēts, ka perorāla aktivētās ogles pulvera suspensijas vai kolestiramīna lietošana izraisa ātru un būtisku A771726 izvades ātruma pieaugumu un tā koncentrācijas plazmā kritumu (skatīt 4.9. apakšpunktu). Uzskata, ka tas saistīts ar gastrointestinālās dialīzes mehānismu un/vai enterohepatisko vielmaiņas procesu pārtraukumu.

Nieru darbības traucējumi

Vienreizēju 100 mg leflunomīda devu nozīmēja 3 hemodialīzes un 3 hroniskas ambulatoriskas peritoneālās dialīzes peritoneālās dialīzes (HAPD) pacientiem. A771726 farmakokinētika pacientiem, kam tiek veikta HAPD, ir tāda pati kā veseliem brīvprātīgajiem. Pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, novēroja straujāku A771726 elimināciju, kas nebija zāļu izdalīšanās dēļ dializātā.

Aknu darbības traucējumi

Dati par pacientu ar aknu darbības traucējumu ārstēšanu nav pieejami. Aktīvais metabolīts A771726 galvenokārt saistās ar olbaltumvielu, un tiek izvadīts aknu vielmaiņas un žults sekrēcijas ceļā. Iespējama aknu darbības traucējumu ietekme uz šiem procesiem.

Pediatriskā populācija

A771726 farmakokinētika pēc leflunomīda perorālas lietošanas pētīta 73 bērniem ar poliartikulāru juvenilā reimatoīdā artrīta (JRA) norisi 3 – 17 gadu vecumā. Šo pētījumu populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti pierādīja, ka bērniem ar ķermeņa masu ≤ 40 kg, ir mazāka A771726 sistēmiskā ietekme (nosakot pēc C_{ss}), salīdzinot ar pieaugušajiem reimatoīdā artrīta pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Farmakokinētisko pētījumu datu par gados vecākiem pacientiem (> 65 gadi) apjoms ir ierobežots, tomēr tie atbilst gados jaunāku pieaugušo farmakokinētikas datiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Leflunomīda akūtās toksicitātes pētījumus veica, to perorāli un intraperitoneāli ievadot pelēm un žurkām. Atkārtoti perorāli ievadot leflunomīdu pelēm līdz 3 mēnešus ilgā laika posmā, žurkām un suņiem līdz 6 mēnešus ilgā laika posmā, pērtiķiem līdz 1 mēnesi ilgā laika posmā, atklāja, ka galvenie toksisko parādību mērķa orgāni ir kaulu smadzenes, asinis, kuņģa – zarnu trakts, āda, liesa, aizkrūts dziedzeris un limfmezgli. Galvenās toksicitātes izpausmes bija anēmija, leukopēnija, samazināts trombocītu skaits un panmielopātija, tās atbilda vielas galvenajai iedarbībai (DNS sintēzes inhibīcija). Žurkām un suņiem konstatēja Heinca un/ vai Hovela-Džollija ķermenīšus. Citas parādības, ko atklāja sirdī, aknās, radzenē un elpceļos, varētu būt izskaidrojamas kā infekcijas sakarā ar imūnās sistēmas nomākumu. Toksicitāti dzīvniekiem konstatēja pie devām, kas līdzīgas terapeitiskām devām cilvēkam.

Leflunomīds nav mutagēns, bet otršķirīgais metabolīts TFMA (4-trifluorometilaniļīns) izraisīja klastogenitāti un ir mutagēns *in vitro*. Tomēr informācija par tā spēju uz šādu darbību *in vivo* pietiekamā daudzumā nav pieejama.

Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām leflunomīds kancerogēnisku potenciālu neuzrādīja. Kancerogenitātes pētījumā ar pelēm gadījumā, kad deva bija vislielākā, reģistrēja paaugstinātu ļaundabīgas limfomas gadījumu biežumu tēviņiem. Tas saistīts ar leflunomīda imunosupresīvo aktivitāti. Mātītēm konstatēja bronhu un alveolu adenomas, kā arī plaušu karcinomas gadījumu biežuma pieaugumu, kas atkarīgs no devas lieluma. Rezultāti, kas iegūti pētījumos ar pelēm, salīdzinot ar leflunomīda klīnisko izmantojumu, nav būtiski.

Dzīvnieku modeļos leflunomīds nav antigēns.

Cilvēkam izmantojamo terapeitisko devu robežās leflunomīds ir embriotoksisks žurkām un trušiem, atkārtotu devu toksicitātes pētījumos tas uzrāda nevēlamu ietekmi uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem.

Fertilitāti zāles nesamazina.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:
kukurūzas ciete
povidons (E1201)
krospovidons (E1202)
talks (E553b)

koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
magnija stearāts (E470b)
laktozes monohidrāts

Tabletes apvalks:
talks (E553b)
hipromeloze (E464)
titāna dioksīds (E171)
makrogols 8000

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/ Alumīnija blisters. Iepakojumā: 3 apvalkotās tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/118/009

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1999. gada 2. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 1. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka visi ārsti, kuri varētu parakstīt/lietot Arava, saņem ārstiem paredzētu mācību materiālu paketi, kurā ir iekļauts:

- zāļu apraksts;
- lietošanas instrukcija ārstiem.

Ārstiem paredzētajā lietošanas instrukcijā jābūt iekļautai šādai pamatinformācijai:

- par to, ka pastāv smagu aknu bojājumu risks, kura dēļ ir svarīgi regulāri noteikt ALAT (SGPT) līmeni, lai kontrolētu aknu darbību. Ārstiem paredzētā lietošanas instrukcija sniegs informāciju par devas samazināšanu, zāļu lietošanas pārtraukšanu un zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūru;
- par konstatēto sinerģiskas hepato- vai hematotoksicitātes risku, kas saistīts ar kombinētu terapiju, kuras laikā vienlaikus tiek lietotas citas slimību modificējošas antireimatisksas zāles (piemēram, metotreksāts);

- par to, ka iespējams teratogenitātes risks, kura dēļ jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, kamēr leflunomīda koncentrācija plazmā nav atbilstošā līmenī. Ārsti un pacienti jāinformē, ka ir pieejams īpašs pakalpojums, ar kura palīdzību iespējams saņemt informāciju par iespējam laboratoriski noteikt leflunomīda koncentrāciju plazmā;
- par to, ka pastāv infekciju (tostarp oportūnistisku infekciju) risks, kā arī informācijai par kontrindikācijām lietošanai pacientiem ar imūnsistēmas darbības traucējumiem;
- par to, ka pacienti jākonsultē par nozīmīgu risku, kas saistīts ar leflunomīda terapiju, kā arī par atbilstošiem piesardzības pasākumiem šo zāļu lietošanas laikā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS/BLISTERIEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Arava 10 mg apvalkotās tabletes
leflunomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur laktozi (sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪČINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Arava 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arava 10 mg apvalkotās tabletes
leflunomidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Sanofi-Aventis

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS/PUDELE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Arava 10 mg apvalkotās tabletes
leflunomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur laktozi (sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪČINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Arava 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**UZLĪME PUDELEI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Arava 10 mg apvalkotās tabletes
leflunomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 10 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪČINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/118/003 30 tabletes

EU/1/99/118/004 100 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS/BLISTERIEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Arava 20 mg apvalkotās tabletes
leflunomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur laktozi (sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪČINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Arava 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arava 20 mg apvalkotās tabletes
leflunomidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Sanofi-Aventis

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS/PUDELE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Arava 20 mg apvalkotās tabletes
leflunomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur laktozi (sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪČINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Arava 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**UZLĪME PUDELEI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Arava 20 mg apvalkotās tabletes
leflunomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 20 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪČINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS/BLISTERIEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Arava 100 mg apvalkotās tabletes
leflunomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur laktozi (sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

3 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/118/009 3 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Arava 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arava 100 mg apvalkotās tabletes
leflunomidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Sanofi-Aventis

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Arava 10 mg apvalkotās tabletes *leflunomidum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju. Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Arava un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Arava lietošanas
3. Kā lietot Arava
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Arava
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Arava un kādam nolūkam to lieto

Arava pieder zāļu grupai, ko sauc par pretreimatisma zālēm. Arava satur aktīvo vielu leflunomīdu.

Arava lieto, lai ārstētu ar reimatoīdu artrītu vai aktīvu psoriātisku artrītu slimus pieaugušus pacientus.

Reimatoīdā artrīta simptomi ir locītavu iekaisums, pietūkums, grūtības staigāt un sāpes. Citi simptomi, kas skar visu ķermeni, ir apetītes zudums, drudzis, enerģijas zudums un anēmija (sarkano asins šūnu trūkums).

Aktīvā psoriātiskā artrīta simptomi ir locītavu iekaisums, pietūkums, grūtības staigāt, sāpes un sarkani, zvīņaini plankumi uz ādas (ādas bojājumi).

2. Kas Jums jāzina pirms Arava lietošanas

Nelietojiet Arava šādos gadījumos

- ja Jums kādreiz ir bijusi **alerģiska** reakcija pret leflunomīdu (jo īpaši – smaga ādas reakcija, bieži kopā ar drudzi, locītavu sāpēm, sarkaniem ādas plankumiem vai bullām (t.i., Stīvensa-Džonsona sindroms)) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir jebkādi **aknu darbības traucējumi**;
- ja Jums ir vidēji smagi vai smagi **nieru darbības traucējumi**;
- ja Jums ir stipri samazināts **olbaltumu daudzums asinīs** (hipoproteinēmija);
- ja Jums ir jebkādi traucējumi, kas ietekmē Jūsu **imūno sistēmu** (piemēram, AIDS);
- ja Jums ir jebkādi **kaulu smadzeņu darbības traucējumi** vai ja sarkano vai balto šūnu, kā arī trombocītu daudzums Jūsu asinīs ir samazināts;
- ja Jums ir **smaga infekcija**;
- ja esat **grūtniece**, domājat, ka iestājusies grūtniecība, vai zīdāt bērnu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Arava lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums kādreiz ir bijis plaušu iekaisums (**intersticiāla plaušu slimība**);
- ja Jums kādreiz ir bijusi **tuberkuloze** vai esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kam ir tuberkuloze vai kādreiz tā ir bijusi. Jūsu ārsts var veikt izmeklējumus, lai pārliecinātos, vai Jums nav tuberkulozes;

- ja esat **vīriešu dzimuma** pacients un vēlaties kļūt par tēvu. Tā kā nevar izslēgt, ka Arava var nonākt spermā, ārstēšanas ar Arava laikā jālieto droša kontracepcija. Vīrietim, kas vēlas kļūt par tēvu, jākonsultējas ar savu ārstu, kas var ieteikt pārtraukt lietot Arava un izmantot noteiktas zāles, kas izvada Arava ātri un pietiekamā mērā no organisma. Jums būs jāveic asins analīze, lai pārliedzinātos, ka Arava ir pietiekami izvadīts no Jūsu organisma, un pēc tās veikšanas Jums būs jānogaida vēl 3 mēnešus pirms apaugļošanas;
- Jums jāveic specifiska asins analīze (kalcijs līmenis). Var tikt noteikts kļūdains pazemināts kalcijs līmenis;
- ja Jums ir plānota vai jau izdarīta plaša operācija vai ja Jums pēc operācijas joprojām ir nesadzījusī brūce. Arava lietošanas dēļ ir iespējami brūču dzīšanas traucējumi.

Dažkārt Arava var izraisīt asins, aknu, plaušu vai roku un kāju nervu darbības traucējumus. Tas var arī izraisīt nopietnas alerģiskas reakcijas (arī zāļu izraisītu blakusparādības reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]) vai paaugstināt smagas infekcijas risku. Vairāk informācijas par to, lūdz, lasiet apakšpunktā 4 (Iespējamās blakusparādības).

DRESS sākumā izpaužas ar gripai līdzīgiem simptomiem un izsitumiem uz sejas, tad izsitumu apvidus paplašinās un rodas augsta ķermeņa temperatūra, asinsanalīzēs konstatē paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un noteiktu balto asins šūnu skaita palielināšanos (eozinofilija), palielinās limfmezgli.

Lai kontrolētu Jūsu asins šūnu skaitu un aknu darbību, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Arava un tās laikā ar regulāru starplaiku veiks **asins analīzes**. Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs arī Jūsu asinsspiedienu, jo Arava var paaugstināt asinsspiedienu.

Ja Jums ir neskaidras izcelsmes hroniska caureja, pastāstiet par to savam ārstam. Ārsts Jums var veikt papildu analīzes diferenciāldiagnozei.

Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā ar Arava Jums rodas ādas čūla (skatīt arī 4. punktu).

Bērni un pusaudži

Arava nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Arava

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Tas ir īpaši svarīgi, ja Jūs lietojat:

- citas zāles reimatoīdā artrīta ārstēšanai, piemēram, pretmalārijas līdzekļus (piemēram, hlorokvīnu un hidroksihlorokvīnu), intramuskulāri vai perorāli zelta preparātus, D penicilamīnu, azatiopriņu un citas imunitāti nomācošas zāles (piemēram, metotreksātu), jo šīs kombinācijas nav ieteicamas;
- varfarīnu un citas iekšķīgas zāles, ko lieto, lai sašķidrinātu asinis, jo nepieciešama kontrole, lai samazinātu šo zāļu blakusparādību risku;
- teriflunomīdu, ko lieto multiplās sklerozes gadījumā;
- repaglinīdu, pioglitazonu, nateglinīdu vai rosiglitazonu, ko lieto cukura diabēta gadījumā;
- daunorubicīnu, doksorubicīnu, paklitakselu vai topotekānu, ko lieto vēža gadījumā;
- duloksetīnu, ko lieto depresijas, urīna nesaturēšanas vai nieru slimības gadījumā cukura diabēta slimniekiem;
- alosetronu, ko lieto smagas caurejas gadījumā;
- teofilīnu, ko lieto astmas gadījumā;
- tizanidīnu – muskuļu atslābinātāju;
- perorālos kontraceptīvos līdzekļus (kas satur etinilestradiolu un levonorgestrelu);
- cefakloru, benzilpenicilīnu (penicilīnu G), ciprofloksacīnu, ko lieto pret infekcijām;
- indometacīnu, ketoprofēnu, ko lieto pret sāpēm un iekaisumu;
- furosemīdu, ko lieto sirds slimības gadījumā (diurētisks, urīndzenošs līdzeklis);
- zidovudīnu, ko lieto HIV infekcijas gadījumā;

- rosuvastatīnu, simvastatīnu, atorvastatīnu, pravastatīnu, ko lieto hiperholesterinēmijas (augsta holesterīna līmeņa asinīs) gadījumā;
- sulfasalazīnu, ko lieto iekaisīgas zarnu slimības vai reimatoīdā artrīta gadījumā;
- zāles, ko sauc par kolestiramīnu (lieto, lai samazinātu augstu holesterīna līmeni), vai aktivēto ogli, jo šīs zāles samazina Arava daudzumu, kas uzsūcas organismā.

Ja Jūs jau lietojat nesteroīdos **pretiekaisuma** līdzekļus (NPL) un/vai **kortikosteroīdus**, Jūs varat turpināt to lietošanu pēc Arava lietošanas sākšanas.

Vakcinācija

Ja Jums nepieciešama vakcinācija, lūdziet ārstam padomu. Arava lietošanas laikā un noteiktu laiku pēc tās beigām noteiktas vakcīnas nedrīkst ievadīt.

Arava kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Arava var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Arava terapijas laikā nav ieteicams lietot alkoholiskus dzērienus. Alkoholiskie dzērieni Arava lietošanas laikā var paaugstināt aknu bojājuma risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Arava, ja Jums iestājusies **grūtniecība** vai ir aizdomas par to. Ja esat grūtniece vai Jums iestājas grūtniecība Arava lietošanas laikā, palielinās risks, ka Jūsu bērnam var būt nopietni iedzimti defekti. Sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst lietot Arava, nelietojot drošu kontracepciju.

Pastāstiet savam ārstam, ja plānojat grūtniecību pēc ārstēšanas ar Arava pārtraukšanas, jo Jums jāpārlicinās, ka Arava ir pilnīgi izvadīts no organisma pirms mēģiniet panākt grūtniecības iestāšanos. Tam var būt nepieciešami 2 gadi. Šo laiku var saīsināt līdz dažām nedēļām, izmantojot noteiktas zāles, kas paātrina Arava izvadīšanu no Jūsu organisma.

Jebkurā gadījumā ar asins analīzi jāapstiprina, ka Arava ir pietiekami izvadīts, un pirms grūtniecības iestāšanās ne mazāk kā mēnesi vēl jānogaida.

Papildu informāciju par izmeklējumiem laboratorijā jautāriet savam ārstam.

Ja Jums ir aizdomas, ka Arava lietošanas laikā vai divu gadu laikā pēc terapijas beigām iestājusies grūtniecība, Jums **nekavējoties** jāsazinās ar savu ārstu, lai veiktu grūtniecības testu. Ja testa rezultāti apstiprina grūtniecības iestāšanos, Jūsu ārsts var sākt ārstēšanu ar noteiktām zālēm, lai izvadītu Arava ātri un pietiekamā apjomā no organisma, tādējādi samazinot risku Jūsu bērnam.

Nelietojiet Arava **zīdīšanas periodā**, jo leflunomīds nonāk mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Arava var Jums izraisīt reiboni, kas var traucēt Jūsu koncentrācijas un reakcijas spēju. Ja Jums ir šāda ietekme, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

Arava satur laktozi

Ja Jūsu ārsts ir Jums teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, tad pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

3. Kā lietot Arava

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Parastā Arava sākuma deva pirmās trīs dienas ir 100 mg leflunomīda dienā. Pēc tam vairumam pacientu nepieciešams:

- reimatoīdā artrīta gadījumā: 10 vai 20 mg Arava dienā, atkarībā no slimības smaguma;

- psoriātiskā artrīta gadījumā: 20 mg Arava dienā.

Tablete **jānorij vesela**, kopā ar lielu **ūdens** daudzumu.

Līdz brīdim, kad sāksiet sajust sava stāvokļa uzlabojumu, var paiet 4 nedēļas vai ilgāks laiks. Dažiem pacientiem pēc 4 līdz 6 ārstēšanas mēnešiem iespējams turpmāks stāvokļa uzlabojums.

Parastā gadījumā Jums Arava būs jālieto ilgstoši.

Ja esat lietojis Arava vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk Arava nekā noteikts, sazinieties ar savu ārstu vai meklējiet citu medicīnisku konsultāciju. Ja iespējams, paņemiet līdz savas tabletes vai to iepakojumu, lai parādītu ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Arava

Ja esat aizmirsis lietot kārtējo devu, lietojiet to, tiklīdz par to atceraties, ja vien nav aptuveni iestājies laiks nākamajai devai. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam un pārtrauciet Arava lietošanu:

- ja Jums ir **vājums**, līdzsvara traucējumi vai reibonis vai ir **apgrūtināta elpošana**, jo tās var būt nopietnas alerģiskas reakcijas pazīmes,
- ja Jums rodas **izsitumi uz ādas** vai **čūlas mutes dobumā**, jo tas var liecināt par smagām, dažkārt dzīvību apdraudošām reakcijām (piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu, epidermas nekrolīzi, *erythema multiforme*, zāļu izraisītu blakusparādības reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]), skatīt apakšpunktu 2.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir:

- **bāla āda, nogurums vai zilumi**, jo tas var liecināt par asins sastāva pārmaiņām, ko rada traucējumi dažāda veida asins šūnās, kas veido asinis,
- **nogurums, sāpes vēderā vai dzelte** (dzeltenīgs ābols vai āda), jo tas var liecināt par nopietniem stāvokļiem, piemēram, aknu mazspēju, kas var būt letāla,
- jebkādi **infekcijas** simptomi, piemēram, **drudzis, rīkles iekaisums vai klepus**, jo šīs zāles var paaugstināt smagas infekcijas, kas var apdraudēt dzīvību, rašanās risku,
- **klepus vai elpošanas grūtības**, jo tās var liecināt par plaušu darbības traucējumiem (intersticiālu plaušu slimību, plaušu hipertensiju vai plaušu mezgliņu),
- neparasta plaukstu vai pēdu tirpšana, vājums vai sāpes, jo šīs parādības var liecināt par nervu darbības traucējumiem (perifēru neiropātiju).

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- neliela asins balto šūnu skaita samazināšanās (leikopēnija);
- vieglas alerģiskas reakcijas;
- apetītes zudums, svara zudums (parasti nebūtisks);
- nogurums (astēnija);
- galvassāpes, reibonis;
- tirpšanai līdzīgas sajūtas ādā (parestēzija);
- viegla asinsspiediena paaugstināšanās;
- kolīts;
- caureja;
- slikta dūša, vemšana;
- mutes dobuma iekaisums vai čūlas mutē;
- sāpes vēderā;
- aknu funkcionālo rādītāju pieaugums;

- pastiprināta matu izkrišana;
- ekzēma, sausa āda, izsitumi, nieze;
- tendināts (sāpes, ko izraisa ap cīpslām esošo membrānu iekaisums, parasti pēdās vai plaukstās);
- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs (kreatīnfosfokināze);
- roku vai kāju nervu darbības traucējumi (perifēra neiropātija).

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- asins sarkano šūnu skaita samazināšanās (anēmija) un asins trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija);
- kālija līmeņa pazemināšanās asinīs;
- nemiers;
- garšas traucējumi;
- nātrene (nātrenes veida izsitumi);
- cīpslu plīsumi;
- tauku līmeņa paaugstināšanās asinīs (holesterīns un triglicerīdi);
- fosfātu līmeņa pazemināšanās asinīs.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- asins šūnu, ko sauc par eozinofiliem leikocītiem skaita pieaugums (eozinofilija); neliela balto asins šūnu skaita samazināšanās (leikopēnija); visu asins šūnu skaita samazināšanās (pancitopēnija);
- būtiska asinsspiediena paaugstināšanās;
- plaušu iekaisums (intersticiāls plaušu bojājums);
- dažu aknu funkcionālo rādītāju pieaugums, kas var attīstīties par smagiem stāvokļiem kā hepatīts un aknu mazspēja;
- smaga infekcija, ko sauc par sepsi un kas var būt letāla;
- noteiktu enzīmu (laktātdehidrogenāzes) līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- dažu asins balto šūnu skaita nozīmīga samazināšanās (agranulocitoze);
- smagas un iespējami smagas alerģiskas reakcijas;
- asinsvadu iekaisums (vaskulīts, tostarp nekrotizējošs ādas vaskulīts);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts);
- smags aknu bojājums, piemēram, aknu mazspēja vai nekroze, kas var būt letāla;
- smaga, dažkārt dzīvībai bīstama reakcija (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, multiforma eritēma).

Nav zināms citu blakusparādību, piemēram, nieru mazspējas, pazeminātas urīnskābes koncentrācijas asinīs, plaušu hipertensijas, vīriešu neauglības (kas ir atgriezeniska pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas), ādas vilkēdes (raksturīga ar izsitumiem/eritēmu ādas zonās, kas bijušas pakļautas gaismas iedarbībai), psoriāzes (pirmreizējās vai paasinājuma), DRESS un ādas čūlas (apaļa, atvērta čūla uz ādas, caur kuru var redzēt zemāk esošos audus) rašanās biežums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Arava

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Blisteris: Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Pudele: Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Arava satur

- Aktīvā viela ir leflunomīds. Viena apvalkotā tablete satur 10 mg leflunomīda.
- Citas sastāvdaļas ir: kukurūzas ciete, povidons (E1201), krospovidons (E1202), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts (E470b) un laktozes monohidrāts tabletes kodolā, kā arī talks (E553b), hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171) un makrogols 8000 tabletes apvalkā.

Arava ārējais izskats un iepakojums

Arava 10 mg apvalkotās tabletes ir baltā vai gandrīz baltā krāsā, apaļas. Vienā pusē uzraksts: ZBN.

Tabletes iepakotas blisteros vai pudelēs.

Pieejams iepakojums pa 30 un 100 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Beigi/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Arava 20 mg apvalkotās tabletes *leflunomidum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju. Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Arava un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Arava lietošanas
3. Kā lietot Arava
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Arava
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Arava un kādam nolūkam to lieto

Arava pieder zāļu grupai, ko sauc par pretreimatisma zālēm. Arava satur aktīvo vielu leflunomīdu.

Arava lieto, lai ārstētu ar reimatoīdu artrītu vai aktīvu psoriātisku artrītu slimus pieaugušus pacientus.

Reimatoīdā artrīta simptomi ir locītavu iekaisums, pietūkums, grūtības staigāt un sāpes. Citi simptomi, kas skar visu ķermeni, ir apetītes zudums, drudzis, enerģijas zudums un anēmija (sarkano asins šūnu trūkums).

Aktīvā psoriātiskā artrīta simptomi ir locītavu iekaisums, pietūkums, grūtības staigāt, sāpes un sarkani, zvīņaini plankumi uz ādas (ādas bojājumi).

2. Kas Jums jāzina pirms Arava lietošanas

Nelietojiet Arava šādos gadījumos

- ja Jums kādreiz ir bijusi **alerģiska** reakcija pret leflunomīdu (jo īpaši – smaga ādas reakcija, bieži kopā ar drudzi, locītavu sāpēm, sarkaniem ādas plankumiem vai bullām (t.i., Stīvensa-Džonsona sindroms)) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir jebkādi **aknu darbības traucējumi**;
- ja Jums ir vidēji smagi vai smagi **nieru darbības traucējumi**;
- ja Jums ir stipri samazināts **olbaltumu daudzums asinīs** (hipoproteinēmija);
- ja Jums ir jebkādi traucējumi, kas ietekmē Jūsu **imūno sistēmu** (piemēram, AIDS);
- ja Jums ir jebkādi **kaulu smadzeņu darbības traucējumi** vai, ja sarkano vai balto šūnu, kā arī trombocītu daudzums Jūsu asinīs ir samazināts;
- ja Jums ir **smaga infekcija**;
- ja esat **grūtniece**, domājat, ka iestājusies grūtniecība, vai zīdāt bērnu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Arava lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums kādreiz ir bijis plaušu iekaisums (**intersticiāla plaušu slimība**);
- ja Jums kādreiz ir bijusi **tuberkuloze** vai esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kam ir tuberkuloze vai kādreiz tā ir bijusi. Jūsu ārsts var veikt izmeklējumus, lai pārliecinātos, vai Jums nav tuberkulozes;

- ja esat **vīriešu dzimuma** pacients un vēlaties kļūt par tēvu. Tā kā nevar izslēgt, ka Arava var nonākt spermā, ārstēšanas ar Arava laikā jālieto droša kontracepcija. Vīrietim, kas vēlas kļūt par tēvu, jākonsultējas ar savu ārstu, kas var ieteikt pārtraukt lietot Arava un izmantot noteiktas zāles, kas izvada Arava ātri un pietiekamā apjomā no organisma. Jums būs jāveic asins analīze, lai pārlicinātos, ka Arava ir pietiekami izvadīts no Jūsu organisma, un pēc tās veikšanas Jums būs jānogaida vēl 3 mēnešus pirms apaugļošanas;
- Jums jāveic specifiska asins analīze (kalcijs līmenis). Var tikt noteikts kļūdains pazemināts kalcijs līmenis;
- ja Jums ir plānota vai jau izdarīta plaša operācija vai ja Jums pēc operācijas joprojām ir nēsādījusi brūce. Arava lietošanas dēļ ir iespējami brūču dzīšanas traucējumi.

Dažkārt Arava var izraisīt asins, aknu, plaušu vai roku un kāju nervu darbības traucējumus. Tas var arī izraisīt nopietnas alerģiskas reakcijas (arī zāļu izraisītu blakusparādības reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]) vai paaugstināt smagas infekcijas risku. Vairāk informācijas par to, lūdz, lasiet apakšpunktā 4 (Iespējamās blakusparādības).

DRESS sākumā izpaužas ar gripai līdzīgiem simptomiem un izsitumiem uz sejas, tad izsitumu apvidus paplašinās un rodas augsta ķermeņa temperatūra, asinsanalīzēs konstatē paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un noteiktu balto asins šūnu skaita palielināšanos (eozinofilija), palielinās limfmezgli.

Lai kontrolētu Jūsu asins šūnu skaitu un aknu darbību, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Arava un tās laikā ar regulāru starplaiku veiks **asins analīzes**. Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs arī Jūsu asinsspiedienu, jo Arava var paaugstināt asinsspiedienu.

Ja Jums ir neskaidras izcelsmes hroniska caureja, pastāstiet par to savam ārstam. Ārsts Jums var veikt papildu analīzes diferenciāldiagnozei.

Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā ar Arava Jums rodas ādas čūla (skatīt arī 4. punktu).

Bērni un pusaudži

Arava nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Arava

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Tas ir īpaši svarīgi, ja Jūs lietojat:

- citas zāles reimatoīdā artrīta ārstēšanai, piemēram, pretmalārijas līdzekļus (piemēram, hlorokvīnu un hidroksihlorokvīnu), intramuskulāri vai perorāli zelta preparātus, D penicilamīnu, azatiopriņu un citas imunitāti nomācošas zāles (piemēram, metotreksātu), jo šīs kombinācijas nav ieteicamas;
- varfarīnu un citas iekšķīgas zāles, ko lieto, lai sašķidrinātu asinis, jo nepieciešama kontrole, lai samazinātu šo zāļu blakusparādību risku;
- teriflunomīdu, ko lieto multiplās sklerozes gadījumā;
- repaglinīdu, pioglitazonu, nateglinīdu vai rosiglitazonu, ko lieto cukura diabēta gadījumā;
- daunorubicīnu, doksorubicīnu, paklitakselu vai topotekānu, ko lieto vēža gadījumā;
- duloksetīnu, ko lieto depresijas, urīna nesaturēšanas vai nieru slimības gadījumā cukura diabēta slimniekiem;
- alosetronu, ko lieto smagas caurejas gadījumā;
- teofilīnu, ko lieto astmas gadījumā;
- tizanidīnu – muskuļu atslābinātāju;
- perorālos kontraceptīvos līdzekļus (kas satur etinilestradiolu un levonorgestrelu);
- cefakloru, benzilpenicilīnu (penicilīnu G), ciprofloksacīnu, ko lieto pret infekcijām;
- indometacīnu, ketoprofēnu, ko lieto pret sāpēm un iekaisumu;
- furosemīdu, ko lieto sirds slimības gadījumā (diurētisks, urīndzenošs līdzeklis);
- zidovudīnu, ko lieto HIV infekcijas gadījumā;

- rosuvastatīnu, simvastatīnu, atorvastatīnu, pravastatīnu, ko lieto hiperholesterinēmijas (augsta holesterīna līmeņa asinīs) gadījumā;
- sulfasalazīnu, ko lieto iekaisīgas zarnu slimības vai reimatoīdā artrīta gadījumā;
- zāles, ko sauc par kolestiramīnu (lieto, lai samazinātu augstu holesterīna līmeni), vai aktivēto ogli, jo šīs zāles samazina Arava daudzumu, kas uzsūcas organismā.

Ja Jūs jau lietojat nesteroīdos **pretiekaisuma** līdzekļus (NPL) un/vai **kortikosteroīdus**, Jūs varat turpināt to lietošanu pēc Arava lietošanas sākšanas.

Vakcinācija

Ja Jums nepieciešama vakcinācija, lūdziet ārstam padomu. Arava lietošanas laikā un noteiktu laiku pēc tās beigām noteiktas vakcīnas nedrīkst ievadīt.

Arava kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Arava var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Arava terapijas laikā nav ieteicams lietot alkoholiskus dzērienus. Alkoholiskie dzērieni Arava lietošanas laikā var paaugstināt aknu bojājuma risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Arava, ja Jums iestājusies **grūtniecība** vai ir aizdomas par to. Ja esat grūtniece vai Jums iestājas grūtniecība Arava lietošanas laikā, palielinās risks, ka Jūsu bērnam var būt nopietni iedzimti defekti. Sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst lietot Arava, nelietojot drošu kontracepciju.

Pastāstiet savam ārstam, ja plānojat grūtniecību pēc ārstēšanas ar Arava pārtraukšanas, jo Jums jāpārlicinās, ka Arava ir pilnīgi izvadīts no organisma pirms mēģiniet panākt grūtniecības iestāšanos. Tam var būt nepieciešami 2 gadi. Šo laiku var saīsināt līdz dažām nedēļām, izmantojot noteiktas zāles, kas paātrina Arava izvadi no Jūsu organisma.

Jebkurā gadījumā ar asinsanalīzi jāapstiprina, ka Arava ir pietiekami izvadīts un pirms grūtniecības iestāšanās ne mazāk kā mēnesi vēl jānogaida.

Papildu informāciju par izmeklējumiem laboratorijā jautājiēt savam ārstam.

Ja Jums ir aizdomas, ka Arava lietošanas laikā vai divu gadu laikā pēc terapijas beigām iestājusies grūtniecība, Jums **nekavējoties** jāsazinās ar savu ārstu, lai veiktu grūtniecības testu. Ja testa rezultāti apstiprina grūtniecības iestāšanos, Jūsu ārsts var ieteikt ārstēšanu ar noteiktām zālēm, kas izvada Arava ātri un pietiekamā apjomā no organisma, tādējādi samazinot risku Jūsu bērnam.

Nelietojiet Arava **zīdīšanas periodā**, jo leflunomīds nonāk mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Arava var Jums izraisīt reiboni, kas var traucēt Jūsu koncentrācijas un reakcijas spēju. Ja Jums ir šāda ietekme, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

Arava satur laktozi

Ja Jūsu ārsts ir Jums teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, tad pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

3. Kā lietot Arava

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Parastā Arava sākuma deva pirmās trīs dienas ir 100 mg leflunomīda dienā. Pēc tam vairumam pacientu nepieciešams:

- reimatoīdā artrīta gadījumā: 10 vai 20 mg Arava dienā, atkarībā no slimības smaguma;
- psoriātiskā artrīta gadījumā: 20 mg Arava dienā.

Tablete **jānorij vesela**, kopā ar lielu **ūdens** daudzumu.

Līdz brīdim, kad sāksiet sajust sava stāvokļa uzlabojumu, var paiet 4 nedēļas vai ilgāks laiks. Dažiem pacientiem pēc 4 līdz 6 ārstēšanas mēnešiem iespējams turpmāks stāvokļa uzlabojums.

Parastā gadījumā Jums Arava būs jālieto ilgstoši.

Ja esat lietojis Arava vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk Arava nekā noteikts, sazinieties ar savu ārstu vai meklējiet citu medicīnisku konsultāciju. Ja iespējams, paņemiet līdz savas tabletes vai to iepakojumu, lai parādītu ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Arava

Ja esat aizmirsis lietot kārtējo devu, lietojiet to, tiklīdz par to atceraties, ja vien nav aptuveni iestāties laiks nākamajai devai. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam un pārtrauciet Arava lietošanu:

- ja Jums ir **vājums**, līdzsvara traucējumi vai reibonis vai ir **apgrūtināta elpošana**, jo tās var būt nopietnas alerģiskas reakcijas pazīmes,
- ja Jums rodas **izsitumi uz ādas** vai **čūlas mutes dobumā**, jo tas var liecināt par smagām, dažkārt dzīvību apdraudošām reakcijām (piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu, epidermas nekrolīzi, *erythema multiforme*, zāļu izraisītu blakusparādības reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]), skatīt apakšpunktu 2.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir:

- **bāla āda, nogurums** vai **zilumi**, jo tas var liecināt par asins sastāva pārmaiņām, ko rada traucējumi dažāda veida asins šūnās, kas veido asinis,
- **nogurums, sāpes vēderā** vai **dzelte** (dzeltenī acs āboli vai āda), jo tas var liecināt par nopietniem stāvokļiem, piemēram, aknu mazspēju, kas var būt letāla,
- jebkādi **infekcijas** simptomi, piemēram, **drudzis, rīkles iekaisums** vai **klepus**, jo šīs zāles var paaugstināt smagas infekcijas, kas var apdraudēt dzīvību, rašanās risku,
- **klepus** vai **elpošanas grūtības**, jo tās var liecināt par plaušu darbības traucējumiem (intersticiālu plaušu slimību, plaušu hipertensiju vai plaušu mezgliņu),
- neparasta plaukstu vai pēdu tirpšana, vājums vai sāpes, jo šīs parādības var liecināt par nervu darbības traucējumiem (perifēru neiropātiju).

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- neliela asins balto šūnu skaita samazināšanās (leikopēnija);
- vieglas alerģiskas reakcijas;
- apetītes zudums, svara zudums (parasti nebūtisks);
- nogurums (astēnija);
- galvassāpes, reiboni;
- tirpšanai līdzīgas sajūtas ādā (parestēzija);
- viegla asinsspiediena paaugstināšanās;
- kolīts;
- caureja;
- slikta dūša, vemšana;
- mutes dobuma iekaisums vai čūlas mutē;
- sāpes vēderā;
- aknu funkcionālo rādītāju pieaugums;

- pastiprināta matu izkrišana;
- ekzēma, sausa āda, izsitumi, nieze;
- tendināts (sāpes, ko izraisa cīpslām esošo membrānu iekaisums, parasti pēdās un plaukstās);
- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs (kreatīnfosfokināze);
- roku vai kāju nervu darbības traucējumi (perifēra neiropātija).

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- asins sarkano šūnu skaita samazināšanās (anēmija) un asins trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija);
- kālija līmeņa pazemināšanās asinīs;
- nemiers;
- garšas traucējumi;
- nātrene (nātrenes veida izsitumi);
- cīpslu plīsumi;
- tauku līmeņa paaugstināšanās asinīs (holesterīns un triglicerīdi);
- fosfātu līmeņa pazemināšanās asinīs.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- asins šūnu, ko sauc par eozinofiliem leukocītiem skaita pieaugums (eozinofīlija); neliela asins balto šūnu skaita samazināšanās (leikopēnija); visu asins šūnu skaita samazināšanās (pancitopēnija);
- būtiska asinsspiediena paaugstināšanās;
- plaušu iekaisums (intersticiāls plaušu bojājums);
- dažu aknu funkcionālo rādītāju pieaugums, kas var attīstīties par smagiem stāvokļiem kā hepatīts un aknu mazspēja;
- smaga infekcija, ko sauc par sepsi un kas var būt letāla;
- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs (laktātdehidrogenāze).

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- dažu asins balto šūnu skaita nozīmīga samazināšanās (agranulocitoze);
- smagas un iespējami smagas alerģiskas reakcijas;
- asinsvadu iekaisums (vaskulīts, tostarp nekrotizējošs ādas vaskulīts);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts);
- smags aknu bojājums, piemēram, aknu mazspēja vai nekroze, kas var būt letāla;
- smagas, dažkārt dzīvībai bīstamas reakcijas (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, multiforma eritēma).

Nav zināms citu blakusparādību, piemēram, nieru mazspējas, pazeminātas urīnskābes koncentrācijas asinīs, plaušu hipertensijas, vīriešu neauglības (kas ir atgriezeniska pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas), ādas vilkēdes (raksturīga ar izsitumiem/eritēmu ādas zonās, kas bijušas pakļautas gaismas iedarbībai), psoriāzes (pirmreizējas vai paasinājuma), DRESS un ādas čūlas (apaļa, atvērta čūla uz ādas, caur kuru var redzēt zemāk esošos audus) rašanās biežums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Arava

Uzglabāt zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Blisters: Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Pudele: Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Arava satur

- Aktīvā viela ir leflunomīds. Viena tablete satur 20 mg leflunomīda.
- Citas sastāvdaļas ir: kukurūzas ciete, povidons (E1201), kros-povidons (E1202), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts (E470b) un laktozes monohidrāts tabletes kodolā, kā arī talks (E553b), hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), makrogols 8000 un dzeltenais dzelzs oksīds (E172) tabletes apvalkā.

Arava ārējais izskats un iepakojums

Arava 20 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenīgas vai bāli dzeltenbrūnas krāsas trīsstūrveida tabletes. Vienā pusē uzraksts: ZBO.

Tabletes iepakotas blisteros vai pudelēs.

Pieejami iepakojumi pa 30, 50 un 100 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Beigi/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Arava 100 mg apvalkotās tabletes *leflunomidum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju. Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Arava un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Arava lietošanas
3. Kā lietot Arava
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Arava
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Arava un kādam nolūkam to lieto

Arava pieder zāļu grupai, ko sauc par pretreimatisma zālēm. Arava satur aktīvo vielu leflunomīdu.

Arava lieto, lai ārstētu ar reimatoīdu artrītu vai aktīvu psoriātisku artrītu slimus pieaugušus pacientus.

Reimatoīdā artrīta simptomi ir locītavu iekaisums, pietūkums, grūtības staigāt un sāpes. Citi simptomi, kas skar visu ķermeni, ir apetītes zudums, drudzis, enerģijas zudums un anēmija (sarkano asins šūnu trūkums).

Aktīvā psoriātiskā artrīta simptomi ir locītavu iekaisums, pietūkums, grūtības staigāt, sāpes un sarkani, zvīņaini plankumi uz ādas (ādas bojājumi).

2. Kas Jums jāzina pirms Arava lietošanas

Nelietojiet Arava šādos gadījumos

- ja Jums kādreiz ir bijusi **alerģiska** reakcija pret leflunomīdu (jo īpaši – smaga ādas reakcija, bieži kopā ar drudzi, locītavu sāpēm, sarkaniem ādas plankumiem vai bullām (t.i., Stīvensa-Džonsona sindroms)) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir jebkādi **aknu darbības traucējumi**;
- ja Jums ir vidēji smagi vai smagi **nieru darbības traucējumi**;
- ja Jums ir stipri samazināts **olbaltumu daudzums asinīs** (hipoproteinēmija);
- ja Jums ir jebkādi traucējumi, kas ietekmē Jūsu **imūno sistēmu** (piemēram, AIDS);
- ja Jums ir jebkādi **kaulu smadzeņu darbības traucējumi** vai, ja sarkano vai balto šūnu, kā arī trombocītu daudzums Jūsu asinīs ir samazināts;
- ja Jums ir **smaga infekcija**;
- ja esat **grūtniece**, domājat, ka iestājusies grūtniecība, vai zīdāt bērnu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Arava lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums kādreiz ir bijis plaušu iekaisums (**intersticiāla plaušu slimība**);
- ja Jums kādreiz ir bijusi **tuberkuloze** vai esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kam ir tuberkuloze vai kādreiz tā ir bijusi. Jūsu ārsts var veikt izmeklējumus, lai pārliecinātos, vai Jums nav tuberkulozes;

- ja esat **vīriešu dzimuma** pacients un vēlaties kļūt par tēvu. Tā kā nevar izslēgt, ka Arava var nonākt spermā, ārstēšanas ar Arava laikā jālieto droša kontracepcija. Vīrietim, kas vēlas kļūt par tēvu, jākonsultējas ar savu ārstu, kas var ieteikt pārtraukt lietot Arava un izmantot noteiktas zāles, kas izvada Arava ātri un pietiekamā apjomā no organisma. Jums būs jāveic asins analīze, lai pārlicinātos, ka Arava pietiekami izvadīts no Jūsu organisma, un pēc tās veikšanas Jums būs jānogaida vēl 3 mēnešus pirms apaugļošanas;
- Jums jāveic specifiska asins analīze (kalcijs līmenis). Var tikt noteikts kļūdains pazemināts kalcijs līmenis;
- ja Jums ir plānota vai jau izdarīta plaša operācija vai ja Jums pēc operācijas joprojām ir nesadzijusi brūce. Arava lietošanas dēļ ir iespējami brūču dzīšanas traucējumi.

Dažkārt Arava var izraisīt asins, aknu, plaušu vai roku un kāju nervu darbības traucējumus. Tas var arī izraisīt nopietnas alerģiskas reakcijas (arī zāļu izraisītu blakusparādības reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]) vai paaugstināt smagas infekcijas risku. Vairāk informācijas par to, lūdz, lasiet apakšpunktā 4 (Iespējamās blakusparādības).

DRESS sākumā izpaužas ar gripai līdzīgiem simptomiem un izsitumiem uz sejas, tad izsitumu apvidus paplašinās un rodas augsta ķermeņa temperatūra, asinsanalīzēs konstatē paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un noteiktu balto asins šūnu skaita palielināšanos (eozinofilija), palielinās limfmezgli.

Lai kontrolētu Jūsu asins šūnu skaitu un aknu darbību, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Arava un tās laikā ar regulāru starplaiku veiks **asins analīzes**. Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs arī Jūsu asinsspiedienu, jo Arava var paaugstināt asinsspiedienu.

Ja Jums ir neskaidras izcelsmes hroniska caureja, pastāstiet par to savam ārstam. Ārsts Jums var veikt papildu analīzes diferenciāldiagnozei.

Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā ar Arava Jums rodas ādas čūla (skatīt arī 4. punktu).

Bērni un pusaudži

Arava nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Arava

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu būt lietojis. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Tas ir īpaši svarīgi, ja Jūs lietojat:

- citas zāles reimatoīdā artrīta ārstēšanai, piemēram, pretmalārijas līdzekļus (piemēram, hlorokvīnu un hidroksihlorokvīnu), intramuskulāri vai perorāli zelta preparātus, D penicilamīnu, azatiopīnu un citas imūnsupresīvas zāles (piemēram, metotreksātu), jo šīs kombinācijas nav ieteicamas;
- varfarīnu un citas iekšķīgas zāles, ko lieto, lai sašķidrinātu asinis, jo nepieciešama kontrole, lai samazinātu šo zāļu blakusparādību risku;
- teriflunomīdu, ko lieto multiplās sklerozes gadījumā;
- repaglinīdu, pioglitazonu, nateglinīdu vai rosiglitazonu, ko lieto cukura diabēta gadījumā;
- daunorubicīnu, doksorubicīnu, paklitakselu vai topotekānu, ko lieto vēža gadījumā;
- duloksetīnu, ko lieto depresijas, urīna nesaturēšanas vai nieru slimības gadījumā cukura diabēta slimniekiem;
- alosetronu, ko lieto smagas caurejas gadījumā;
- teofilīnu, ko lieto astmas gadījumā;
- tizanidīnu – muskuļu atslābinātāju;
- perorālos kontraceptīvos līdzekļus (kas satur etinilestradiolu un levonorgestrelu);
- cefakloru, benzilpenicilīnu (penicilīnu G), ciprofloksacīnu, ko lieto pret infekcijām;
- indometacīnu, ketoprofēnu, ko lieto pret sāpēm un iekaisumu;
- furosemīdu, ko lieto sirds slimības gadījumā (diurētisks, urīndzenošs līdzeklis);
- zidovudīnu, ko lieto HIV infekcijas gadījumā;
- rosuvastatīnu, simvastatīnu, atorvastatīnu, pravastatīnu, ko lieto hiperholesterinēmijas (augsta holesterīna līmeņa asinīs) gadījumā;

- sulfasalazīnu, ko lieto iekaisīgas zarnu slimības vai reimatoīdā artrīta gadījumā;
- zāles, ko sauc par kolestīramīnu (lieto, lai samazinātu augstu holesterīna līmeni), vai aktivēto ogli, jo šīs zāles samazina Arava daudzumu, kas uzsūcas organismā.

Ja Jūs jau lietojat nesteroīdos **pretiekaisuma** līdzekļus (NPL) un/vai **kortikosteroīdus**, Jūs varat turpināt to lietošanu pēc Arava lietošanas sākšanas.

Vakcinācija

Ja Jums nepieciešama vakcinācija, lūdziet ārstam padomu. Arava lietošanas laikā un noteiktu laiku pēc tās beigām noteiktas vakcīnas nedrīkst ievadīt.

Arava kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Arava var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Arava terapijas laikā nav ieteicams lietot alkoholiskus dzērienus. Alkoholiskie dzērieni Arava lietošanas laikā palielina aknu bojājuma rašanās risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Arava, ja Jums iestājusies **grūtniecība** vai ir aizdomas par to. Ja esat grūtniece vai Jums iestājas grūtniecība Arava lietošanas laikā, palielinās risks, ka Jūsu bērnam var būt nopietni iedzimti defekti. Sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst lietot Arava, nelietojot drošu kontracepciju.

Pastāstiet savam ārstam, ja plānojat grūtniecību pēc ārstēšanas ar Arava pārtraukšanas, jo Jums jāpārlicinās, ka Arava ir pilnīgi izvadīts no organisma pirms mēģiniet panākt grūtniecības iestāšanos. Tam var būt nepieciešami 2 gadi. Šo laiku var saīsināt līdz dažām nedēļām, izmantojot noteiktas zāles, kas paātrina Arava izvadi no Jūsu organisma.

Jebkurā gadījumā ar asinsanalīzi jāapstiprina, ka Arava ir pietiekami izvadīts un pirms grūtniecības iestāšanās ne mazāk kā mēnesi vēl jānogaida.

Papildu informāciju par izmeklējumiem laboratorijā jautājiēt savam ārstam.

Ja Jums ir aizdomas, ka Arava lietošanas laikā vai divu gadu laikā pēc terapijas beigām iestājusies grūtniecība, Jums **nekavējoties** jāsazinās ar savu ārstu, lai veiktu grūtniecības testu. Ja testa rezultāti apstiprina grūtniecības iestāšanos, Jūsu ārsts var ieteikt ārstēšanu ar noteiktām zālēm, kas izvada Arava ātri un pietiekamā mērā no organisma, tādējādi samazinot risku Jūsu bērnam.

Nelietojiet Arava **zīdīšanas periodā**, jo leflunomīds nonāk mātes pienā.

Transportlīdzekļa vadīšana un mehānismu apkalpošana

Arava var Jums izraisīt reiboni, kas var traucēt Jūsu koncentrācijas un reakcijas spēju. Ja Jums ir šāda ietekme, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiēt bīstamus mehānismus.

Arava satur laktozi

Ja Jūsu ārsts ir Jums teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, tad pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

3. Kā lietot Arava

Vienmēr lietojiēt šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Parastā Arava sākuma deva pirmās trīs dienas ir 100 mg leflunomīda dienā. Pēc tam vairumam pacientu nepieciešams:

- reimatoīdā artrīta gadījumā: 10 vai 20 mg Arava dienā, atkarībā no slimības smaguma;
- psoriātiskā artrīta gadījumā: 20 mg Arava dienā.

Tablete **jānorij vesela**, kopā ar lielu **ūdens** daudzumu.

Līdz brīdim, kad sāksiet sajust sava stāvokļa uzlabojumu, var paiet 4 nedēļas vai ilgāks laiks. Dažiem pacientiem pēc 4 līdz 6 ārstēšanas mēnešiem iespējams turpmāks stāvokļa uzlabojums.

Parastā gadījumā Jums Arava būs jālieto ilgstoši.

Ja esat lietojis Arava vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk Arava nekā noteikts, sazinieties ar savu ārstu vai meklējiet citu medicīnisku konsultāciju. Ja iespējams, paņemiet līdz savas tabletes vai to iepakojumu, lai parādītu ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Arava

Ja esat aizmirsis lietot kārtējo devu, lietojiet to, tiklīdz par to atceraties, ja vien nav aptuveni iestājies laiks nākamajai devai. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam un pārtrauciet Arava lietošanu:

- ja Jums ir **vājums**, līdzsvara traucējumi vai reibonis vai ir **apgrūtināta elpošana**, jo tās var būt nopietnas alerģiskas reakcijas pazīmes,
- ja Jums rodas **izsitumi uz ādas** vai **čūlas mutes dobumā**, jo tas var liecināt par smagām, dažkārt dzīvību apdraudošām reakcijām (piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu, epidermas nekrolīzi, *erythema multiforme*, zāļu izraisītu blakusparādības reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]), skatīt apakšpunktu 2.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir:

- **bāla āda, nogurums** vai **zilumi**, jo tas var liecināt par asins sastāva pārmaiņām, ko rada traucējumi dažāda veida asins šūnās, kas veido asinis,
- **nogurums, sāpes vēderā** vai **dzelte** (dzeltenī acs āboli vai āda), jo tas var liecināt par nopietniem stāvokļiem, piemēram, aknu mazspēju, kas var būt letāla,
- jebkādi **infekcijas** simptomi, piemēram, **drudzis, rīkles iekaisums** vai **klepus**, jo šīs zāles var paaugstināt smagas infekcijas, kas var apdraudēt dzīvību, rašanās risku, **klepus** vai **elpošanas grūtības**, jo tās var liecināt par plaušu darbības traucējumiem (intersticiālu plaušu slimību, plaušu hipertensiju vai plaušu mezgliņu),
- neparasta plaukstu vai pēdu tirpšana, vājums vai sāpes, jo šīs parādības var liecināt par nervu darbības traucējumiem (perifēru neiropātiju).

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- neliela asins balto šūnu skaita samazināšanās (leikopēnija);
- vieglas alerģiskas reakcijas;
- apetītes zudums, svara zudums (parasti nebūtisks);
- nogurums (astēnija);
- galvassāpes, reiboni;
- tirpšanai līdzīgas sajūtas ādā (parestēzija);
- viegla asinsspiediena paaugstināšanās;
- kolīts;
- caureja;
- slikta dūša, vemšana;
- mutes dobuma iekaisums vai čūlas mutē;
- sāpes vēderā;
- aknu funkcionālo rādītāju pieaugums;
- pastiprināta matu izkrišana;
- ekzēma, sausa āda, izsitumi, nieze;
- tendinīts (sāpes, ko izraisa ap cīpslām esošo membrānu iekaisums, parasti pēdās vai plaukstās);

- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs (kreatīnfosfokināze);
- roku vai kāju nervu darbības traucējumi (perifēra neiropātija).

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- asins sarkano šūnu skaita samazināšanās (anēmija) un asins trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija);
- kālija līmeņa pazemināšanās asinīs;
- nemiers;
- garšas traucējumi;
- nātrene (nātrenes veida izsitumi);
- cīpslu plīsumi;
- tauku līmeņa paaugstināšanās asinīs (holesterīns un triglicerīdi);
- fosfātu līmeņa pazemināšanās asinīs.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- asins šūnu, ko sauc par eozinofiliem leukocītiem, skaita pieaugums; neliela asins balto šūnu skaita samazināšanās (leikopēnija); visu asins šūnu skaita samazināšanās (pancitopēnija);
- būtiska asinsspiediena paaugstināšanās;
- plaušu iekaisums (intersticiāls plaušu bojājums);
- dažu aknu funkcionālo rādītāju pieaugumu, kas var attīstīties par smagiem stāvokļiem kā hepatīts un aknu mazspēja;
- smaga infekcija, ko sauc par sepsi un kas var būt letāla;
- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs (laktātdehidrogenāze).

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- nozīmīga dažu asins balto šūnu skaita samazināšanās (agranulocitoze);
- smagas un iespējami smagas alerģiskas reakcijas;
- asinsvadu iekaisums (vaskulīts, tostarp nekrotizējošs ādas vaskulīts);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts);
- smags aknu bojājums, piemēram, aknu mazspēja, kas var būt letāla;
- smagas, dažkārt dzīvībai bīstamas reakcijas (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, multiforma eritēma).

Nav zināms citu blakusparādību, piemēram, nieru mazspējas, pazeminātas urīnskābes koncentrācijas asinīs, plaušu hipertensijas, vīriešu neauglības (kas ir atgriezeniska pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas), ādas vilkēdes (raksturīga ar izsitumiem/eritēmu ādas zonās, kas bijušas pakļautas gaismas iedarbībai), psoriāzes (pirmreizējas vai paasinājuma), DRESS un ādas čūlas (apaļa, atvērta čūla uz ādas, caur kuru var redzēt zemāk esošos audus) rašanās biežums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Arava

Uzglabāt zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiет farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Arava satur

- Aktīvā viela ir leflunomīds. Viena apvalkotā tablete satur 100 mg leflunomīda.
- Citas sastāvdaļas ir: kukurūzas ciete, povidons (E1201), krospovidons (E1202), talks (E553b), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts (E470b) un laktozes monohidrāts tabletes kodolā, kā arī talks (E553b), hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171) un makrogols 8000 tabletes apvalkā.

Arava ārējais izskats un iepakojums

Arava 100 mg apvalkotās tabletes ir baltā vai gandrīz baltā krāsā, apaļas. Vienā pusē uzdruka: ZBP

Tabletes iepakotas blisteros.
Pieejams iepakojums pa 3 tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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 ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor 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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.