

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Arava 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 78 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela až takmer biela okrúhla filmom obalená tableta s potlačou ZBN na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Leflunomid je indikovaný dospelým pacientom:

- na liečbu aktívnej reumatoidnej artritídy ako „antireumatikum modifikujúce ochorenie“ (*disease-modifying antirheumatic drug*, DMARD),
- na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy.

Nedávna alebo súbežná liečba hepatotoxickými alebo hematotoxickými DMARD (napr. metotrexát) môže zapríčiniť zvýšenie rizika závažných nežiaducich účinkov; preto je potrebné začatie liečby leflunomidom starostlivo zvážiť z hľadiska pomeru prínosu a rizika.

Navyše, prestavenie liečby z leflunomidu na iný DMARD, bez dodržania postupu zrýchlenej eliminácie (*washout procedure*) môže zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií, aj dlhý čas po prestavení liečby (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať špecialista, ktorý má skúsenosti s liečbou reumatoidnej artritídy a psoriatickej artritídy a liečba má prebiehať pod dohľadom špecialistu.

Alanínaminotransferáza (ALT) alebo sérová glutamopyruvát transferáza (SGPT) a celkový krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek a krvných doštičiek sa musí kontrolovať simultánne a s rovnakou frekvenciou:

- pred začiatkom liečby leflunomidom
- (každé dva týždne) počas prvých šesť mesiacov liečby a
- potom každých 8 týždňov (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

- Pri reumatoidnej artritíde: liečba leflunomidom sa obvykle začína počiatočnou dávkou 100 mg raz za deň počas 3 dní. Vynechanie počiatočnej dávky môže znížiť riziko nežiaducich účinkov (pozri časť 5.1).
Odporúčaná udržiavacia dávka je 10 až 20 mg leflunomidu raz za deň podľa závažnosti (aktivity) ochorenia.
- Pri psoriatickej artritíde: liečba leflunomidom sa začína počiatočnou dávkou 100 mg raz za deň počas 3 dní.
Odporúčaná udržiavacia dávka je 20 mg leflunomidu raz za deň (pozri časť 5.1).

Terapeutický účinok obvykle nastupuje po 4 až 6 týždňoch a ďalej sa môže zlepšovať do 4 až 6 mesiacov.

Neodporúča sa úprava dávok u pacientov s miernou renálnou insuficienciou.

Nepožaduje sa úprava dávok u pacientov vo veku nad 65 rokov.

Pediatrická populácia

Používanie Aravy sa neodporúča u pacientov do 18 rokov, pretože účinnosť a bezpečnosť liečby juvenilnej reumatoidnej artritídy (JRA) sa nepreukázala (pozri časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Tablety Arava sú na perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť dostatočným množstvom tekutiny. Užitie tabliet s jedlom neovplyvní rozsah absorpcie leflunomidu.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť (najmä pri predchádzajúcom Stevensovom-Johnsonovom syndróme, toxickkej epidermálnej nekrolýze, multiformnom erytème) na liečivo, na hlavný aktívny metabolit teriflunomid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti so zhoršenou funkciou pečene.
- Pacienti so závažnou imunodeficienciou, napr. AIDS.
- Pacienti s výrazne zhoršenou funkciou kostnej drene alebo výraznou anémiou, leukopéniou, neutropéniou alebo trombocytopéniou zapríčinenou iným ochorením (nie reumatoidnou alebo psoriatickou artritídou).
- Pacienti so závažnými infekciami, (pozri časť 4.4).
- Pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou renálnou insuficienciou, nakoľko neexistuje dostatok klinickej skúsenosti u tejto skupiny pacientov.
- Pacienti so závažnou hypoproteinémiou, napr. pri nefrotickom syndróme.
- Gravidné ženy, alebo ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu počas liečby leflunomidom a po liečbe, kým sú plazmatické hladiny účinného metabolitu vyššie ako 0,02 mg/l (pozri časť 4.6). Pred začiatkom liečby leflunomidom sa musí vylúčiť gravidita.
- Dojčiace ženy (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súbežné podávanie hepatotoxických alebo hematotoxických DMARD (napr. metotrexát) sa neodporúča.

Účinný metabolit leflunomidu, A771726, má dlhý polčas rozpadu, obvykle 1 až 4 týždne. Dokonca aj po ukončení liečby leflunomidom sa môžu prejavovať závažné nežiaduce účinky (napr. hepatotoxicita, hematotoxicita alebo alergické reakcie, pozri nižšie). Preto, ak sa objavia takéto toxicity, alebo z nejakého iného dôvodu, A771726 je potrebné rýchlo odstrániť z tela použitím postupu zrýchlenej eliminácie (*washout procedure*). Tento postup sa môže opakovať tak dlho, ako je to klinicky potrebné.

Postup zrýchlenej eliminácie a ďalšie odporúčané opatrenia pri želanej alebo neplánovanej gravidite, pozri časť 4.6.

Reakcie pečene

Počas liečby leflunomidom sa pozorovali zriedkavé prípady závažného poškodenia pečene vrátane smrteľných prípadov. Väčšina prípadov sa objavila do 6 mesiacov od začiatku liečby. Často sa na nich spolupodieľala aj súbežná liečba inými hepatotoxickými liekmi. Je veľmi podstatné striktne dodržiavať monitorovacie odporúčania.

ALT (SGPT) sa musí stanoviť pred začiatkom liečby leflunomidom a s tou istou frekvenciou ako celkový krvný obraz (každé dva týždne) počas prvých šiest mesiacov liečby a potom každých 8 týždňov.

Pri zvýšení ALT (SGPT) nad 2- až 3-násobok hornej hranice normy treba zvážiť zníženie dávky z 20 mg na 10 mg a monitorovanie sa musí vykonávať raz za týždeň. Ak zvýšenie ALT (SGPT) nad 2-násobok hornej hranice normy pretrváva alebo ak sa zistí zvýšenie ALT nad 3-násobok hornej hranice normy, musí sa leflunomid vysadiť a začať postup zrýchlenej eliminácie. Po prerušení liečby leflunomidom sa odporúča pokračovať v monitorovaní hladín pečenej enzýmov, až pokiaľ sa hladiny pečenej enzýmov dostanú do normy.

Z dôvodu aditívnych hepatotoxických účinkov sa počas liečby leflunomidom odporúča vylúčiť konzumáciu alkoholu.

Keďže účinný metabolit leflunomidu, A771726, sa výrazne viaže na proteíny a vylučuje sa hepatickým metabolizmom a biliárnou sekréciou, u pacientov s hypoproteinémiou sa očakávajú zvýšené plazmatické hladiny A771726. Arava je kontraindikovaná u pacientov so závažnou hypoproteinémiou alebo závažným poškodením pečenej funkcie (pozri časť 4.3).

Hematologické reakcie

Pred začiatkom liečby, ďalej každé 2 týždne počas prvých 6 mesiacov a potom každých 8 týždňov sa musí stanoviť spolu s ALT celkový krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek a krvných doštičiek.

U pacientov s anémiou, leukopéniou a/alebo trombocytopéniou, ako aj u pacientov so zhoršenou funkciou kostnej drene, ako aj u tých s rizikom útlmu tvorby kostnej drene, sa zvyšuje riziko hematologických porúch. Ak sa vyskytnú takéto účinky, treba zvážiť vymytie (pozri nižšie) na zníženie plazmatických hladín A771726.

V prípade závažných hematologických reakcií, vrátane pancytopenie, sa musí Arava a akýkoľvek iný myelosupresívny liek vysadiť a začať postup zrýchlenej eliminácie.

Kombinácie s inou liečbou

Doposiaľ sa neskúmalo užívanie leflunomidu spolu s antimalarikami, ktoré sa používajú pri reumatických ochoreniach (napr. chlorochín a hydroxychlorochín), intramuskulárnym alebo

perorálnym zlatom, D-penicilamínom, azatioprínom a inými imunosupresívami (s výnimkou metotrexátu, pozri časť 4.5). Riziko spojené s kombinovanou, najmä dlhodobou, liečbou nie je známe. Keďže takáto liečba môže spôsobiť aditívnu alebo dokonca synergickú toxicitu (napr. hepato- alebo hematotoxicita), kombinácia s inými DMARD (napr. metotrexát) sa neodporúča.

Súbežné podávanie teriflunomidu s leflunomidom sa neodporúča, pretože leflunomid je materskou zlúčeninou pre teriflunomid.

Prechod na inú liečbu

Keďže leflunomid v tele pretrváva dlho, prechod na iný DMARD (napr. metotrexát) bez toho, aby sa vykonal postup zrýchlenej eliminácie (pozri nižšie), môže zvýšiť pravdepodobnosť aditívneho rizika ešte dlho po jeho uskutočnení (t.j. kinetické interakcie, orgánová toxicita).

Podobne môže nedávna liečba hepatotoxickými a hematotoxickými liekmi (napr. metotrexátom) zapríčiniť zvýšenie nežiaducich účinkov; preto treba z hľadiska pomeru prínosu a rizika starostlivo zvážiť začatie liečby leflunomidom a v počiatočnej fáze po prechode na inú liečbu sa odporúča dôslednejšie sledovanie pacienta.

Kožné reakcie

Pri ulceróznej stomatitíde sa má podávanie leflunomidu prerušiť.

U pacientov liečených leflunomidom sa zaznamenali veľmi zriedkavé prípady výskytu Stevensovho-Johnsonovho syndrómu alebo toxickej epidermálnej nekrolýzy a DRESS syndrómu (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozinofíliou a systémovými príznakmi). Bezprostredne po spozorovaní kožných alebo sliznicových reakcií s podozrením na takéto závažné reakcie sa musí Arava a akýkoľvek iný pridružený liek vysadiť a okamžite začať postup zrýchlenej eliminácie. V takýchto prípadoch je celkové vymytie nevyhnutné. Opätovné nasadenie leflunomidu je v týchto prípadoch kontraindikované (pozri časť 4.3).

Po použití leflunomidu bola hlásená pustulárna psoriáza a zhoršenie psoriázy. S prihliadnutím na ochorenie pacienta a jeho anamnézu je možné zvážiť ukončenie liečby.

Počas liečby leflunomidom sa môžu u pacientov vyskytnúť vredy na koži. Pri podozrení možného súvisu kožných vredov s podaním leflunomidu, alebo ak napriek vhodnej liečbe kožné vredy pretrvávajú, je potrebné zvážiť prerušenie liečby leflunomidom a celkový postup zrýchlenej eliminácie. Rozhodnutie pokračovať v liečbe leflunomidom po objavení sa kožných vredov má vychádzať z klinického posúdenia primeraného hojenia rán.

Počas liečby leflunomidom sa u pacientov môže vyskytnúť zhoršené hojenie rán po operácii. Na základe individuálneho posúdenia sa môže zvážiť prerušenie liečby leflunomidom v perioperačnom období a začatie postupu zrýchlenej eliminácie, ktorý je opísaný nižšie. V prípade prerušenia liečby sa má rozhodnutie o obnovení liečby leflunomidom zakladať na klinickom posúdení primeraného hojenia rán.

Infekcie

Je známe, že lieky s imunosupresívnymi vlastnosťami - ako napr. leflunomid - môžu zvýšiť vnímavosť pacientov na infekcie, vrátane oportúnnych infekcií. Infekcie môžu byť vo svojej podstate závažnejšie a preto si môžu vyžadovať včasnú a dôkladnú liečbu. V prípade, že sa vyskytnú závažné neovládateľné infekcie, môže byť nevyhnutné prerušenie liečby leflunomidom a začatie postupu zrýchlenej eliminácie podľa nižšie uvedeného popisu.

U pacientov, ktorí užívali leflunomid spolu s inými imunosupresívami, sa zriedkavo vyskytli prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML).

V súlade s národnými odporúčaniami majú byť všetci pacienti pred začatím liečby vyšetrení na prítomnosť aktívnej a neaktívnej („latentnej“) tuberkulózy. Vyšetrenie môže zahŕňať lekársku anamnézu, možný predchádzajúci kontakt s tuberkulózou a/alebo vhodný skrining ako napr. röntgen pľúc, tuberkulínový test a/alebo skúška na uvoľnený gama-interferón (interferon-gamma release assay, IGRA test). Predpisujúci lekár musí mať na pamäti riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínových kožných testov, najmä u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov. Kvôli pravdepodobnosti reaktivácie infekcie majú byť pacienti s anamnézou tuberkulózy starostlivo monitorovaní.

Respiračné reakcie

Počas liečby leflunomidom boli hlásené intersticiálne ochorenie pľúc, ako aj zriedkavé prípady pľúcnej hypertenzie a pľúcnych uzlíkov (pozri časť 4.8). Riziko výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc a pľúcnej hypertenzie môže byť zvýšené u pacientov, ktorí majú v anamnéze intersticiálne ochorenie pľúc. Intersticiálne ochorenie pľúc je potenciálne smrteľná porucha, ktorá sa môže vyskytnúť akútne počas liečby. Pľúcne symptómy, ako sú kašeľ a dyspnoe, môžu byť dôvodom na ukončenie liečby a v prípade potreby na ďalšie vyšetrenia.

Periférna neuropatia

U pacientov užívajúcich Aravu boli hlásené prípady periférnej neuropatie. U väčšiny pacientov sa po ukončení užívania Aravy stav zlepšil, avšak výsledky štúdie preukázali širokú variabilitu t.j. u niektorých pacientov neuropatia ustúpila a u niektorých pacientov príznaky pretrvávali. Vek nad 60 rokov, sprievodná neurotoxická medikácia, diabetes môžu zvyšovať riziko periférnej neuropatie. Ak sa u pacienta užívajúceho Aravu objaví periférna neuropatia, treba zvážiť ukončenie liečby Aravou a vykonanie postupu na vylúčenie lieku z tela (pozri časť 4.4).

Kolitída

U pacientov liečených leflunomidom bola hlásená kolitída vrátane mikroskopickej kolitídy. U pacientov liečených leflunomidom, u ktorých sa vyskytla nevysvetlená chronická hnačka, sa majú vykonať príslušné diagnostické postupy.

Krvný tlak

Pred začiatkom a pravidelne počas liečby sa musí sledovať krvný tlak.

Pohlavné rozmnožovanie (odporúčania pre mužov)

Muži majú byť upozornení na možný prenos toxicity na plod. Počas liečby leflunomidom sa má tiež zabezpečiť spoľahlivá antikoncepcia.

Neexistujú žiadne špecifické údaje o toxicite na plod pri liečbe muža. Avšak zvieracie štúdie na vyhodnotenie tohto špecifického rizika sa neuskutočnili. Na minimalizáciu akéhokoľvek možného rizika sa odporúča mužom želajúcim si splodiť dieťa, aby prerušili užívanie leflunomidu a užívali 8 g cholestyramínu 3-krát za deň počas 11 dní, alebo 50 g aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia 4-krát za deň počas 11 dní.

V oboch prípadoch sa potom prvýkrát zmeria plazmatická koncentrácia A771726. Ďalej sa musí plazmatická koncentrácia A77172 opäť stanoviť po uplynutí aspoň 14 dní. Ak sú obidve plazmatické koncentrácie pod 0,02 mg/l a už uplynula čakacia doba aspoň 3 mesiace, riziko plodovej toxicity je veľmi nízke.

Postup zrýchlenej eliminácie (washout procedure)

3-krát za deň sa podáva 8 g cholestyramínu alebo 4-krát za deň 50 g aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia. Úplné vymytie trvá obvykle 11 dní. Tento čas sa môže meniť podľa klinických alebo laboratórnych premenných.

Laktóza

Arava obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

Interferencia so stanovením hladiny ionizovaného vápnika

Meranie hladiny ionizovaného vápnika môže ukázať falošne znížené hodnoty pri liečbe leflunomidom a/alebo teriflunomidom (aktívnym metabolitom leflunomidu) v závislosti od použitého typu analyzátora ionizovaného vápnika (napr. analyzátor krvného plynu). Hodnovernosť pozorovanej zníženej hladiny ionizovaného vápnika preto treba spochybníť u pacientov podrobujúcich sa liečbe leflunomidom alebo teriflunomidom. V prípade diskutabilných meraní sa odporúča stanoviť celkovú koncentráciu vápnika v sére upravenú vzhľadom na albumín.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Ak sa leflunomid podáva súbežne s hepatotoxickými alebo hematotoxickými liekmi, alebo sa také lieky začnú užívať po leflunomide bez doby zrýchlenej eliminácie, môže sa zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov (pozri tiež upozornenie týkajúce sa kombinácie s inou liečbou, časť 4.4). V počiatočnej fáze po prechode na inú liečbu sa preto odporúča pozornejšie monitorovať pečeňové enzýmy a hematologické parametre.

Metotrexát

V malej štúdii (n=30) sa u 5 z 30 pacientov zistilo dvoj- až 3-násobné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov pri súbežnom užívaní leflunomidu (10 až 20 mg za deň) a metotrexátu (10 až 25 mg za týždeň). Všetky zvýšené hladiny pečeňových enzýmov sa upravili, u 2 pacientov pri pokračujúcom užívaní oboch liekov a u 3 pacientov po vysadení leflunomidu. U ďalších 5 pacientov sa pozorovalo viac než 3-násobné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov. Aj všetky tieto sa upravili, u 2 pacientov pri pokračujúcom užívaní oboch liekov a u 3 pacientov po vysadení leflunomidu.

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa neprejavili žiadne farmakokinetické interakcie medzi leflunomidom (10 až 20 mg za deň) a metotrexátom (10 až 25 mg za týždeň).

Vakcinácie

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti vakcinácie počas liečby leflunomidom. Avšak vakcinácia so živými oslabenými vakcínami sa neodporúča. Pri uvažovaní o podaní živej oslabenej vakcíny po ukončení liečby Aravou sa má vziať do úvahy dlhý polčas leflunomidu.

Warfarín a iné kumarínové antikoagulanciá

Pri súbežnom podávaní leflunomidu a warfarínu boli zaznamenané prípady zvýšeného protrombínového času. V klinickej farmakologickej štúdii (pozri nižšie) bola pozorovaná farmakodynamická interakcia s warfarínom a A771726. Preto pri súbežnom podávaní warfarínu a iných kumarínových antikoagulancií sa odporúča dôkladné vyšetrenie medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio, INR) a sledovanie.

NSAIDs/Kortikosteroidy

Ak už pacient užíva nesteroidové protizápalové lieky (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) a/alebo kortikosteroidy, môže pokračovať v ich užívaní aj po začatí liečby leflunomidom.

Účinok iných liekov na leflunomid:

Cholestyramín alebo aktívne uhlie

Pacientom užívajúcim leflunomid sa neodporúča súbežná liečba cholestyramínom alebo aktívnym práškovým živočíšnym uhlím, pretože spôsobuje rýchly a výrazný pokles plazmatickej koncentrácie A771726 (účinný metabolit leflunomidu, pozri taktiež časť 5). Predpokladaným mechanizmom je prerušenie enterohepatickej recyklácie a/alebo gastrointestinálnej dialýzy A771726.

Inhibítory a induktory CYP450

In vitro inhibičné štúdie na pečňových mikrozómoch u ľudí naznačujú, že cytochrómy P450 (CYP) 1A2, 2C19 a 3A4 sú zapojené do metabolizmu leflunomidu. Štúdia interakcií s leflunomidom a cimetidínom (nešpecifický slabý inhibítor cytochrómu P450 (CYP)) *in vivo* preukázala nedostatok významného účinku na vystavenie A771726. Nasledovné súbežné podávanie jedinej dávky leflunomidu jedincom užívajúcim viacnásobné dávky rifampicínu (nešpecifický induktor cytochrómu P450) sa zvýšili maximálne hladiny A771726 približne o 40 %, kým AUC sa výrazne nezmenilo. Mechanizmus tohto účinku nie je jasný.

Účinok leflunomidu na iné lieky:

Perorálna antikoncepcia

V štúdiu, kde sa súbežne podával leflunomid a trojfázové perorálne antikoncepčné tablety s obsahom 30 µg etinylestradiolu zdravým dobrovoľníckam, sa nezistilo zníženie antikoncepčného účinku tabliet. Farmakokinetika A771726 bola v predpokladanom rozsahu. Farmakokinetická interakcia s perorálnou antikoncepciou bola pozorovaná s A771726 (pozri nižšie).

Nasledovné farmakokinetické a farmakodynamické interakčné štúdie boli vykonané s A771726 (hlavný aktívny metabolit leflunomidu). Keďže nemožno vylúčiť podobné liekové interakcie pre leflunomid pri odporúčaných dávkach, u pacientov liečených leflunomidom sa majú zväžiť nasledovné výsledky štúdie a odporúčania:

Účinok na repaglinid (CYP2C8 substrát)

Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej C_{max} repaglinidu (1,7-násobný) a AUC (2,4-násobný), čo naznačuje, že A771726 je inhibítorom CYP2C8 *in vivo*. Preto sa odporúča monitorovanie pacientov, u ktorých sa súbežne používajú lieky metabolizované CYP2C8, ako napr. repaglinid, paklitaxel, pioglitazón alebo rosiglitazón, keďže môžu mať vyššiu expozíciu.

Účinok na kofeín (CYP1A2 substrát)

Opakované dávky A771726 znížili priemerné C_{max} kofeínu (CYP1A2 substrát) o 18 % a AUC o 55 %, čo naznačuje, že A771726 je slabým induktorom CYP1A2 *in vivo*. Preto lieky metabolizované CYP1A2 (ako napr. duloxetín, alosetrón, teofilín a tizanidín) sa majú počas liečby užívať s opatrnosťou, keďže to môže viesť k zníženiu účinnosti týchto liekov.

Účinok na substráty organického aniónového transportéru 3 (organic anion transporter 3, OAT3)

Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej C_{max} cefaklóru (1,43-násobný) a AUC (1,54-násobný), čo naznačuje, že A771726 je inhibítorom OAT3 *in vivo*. Preto sa pri súbežnom podávaní substrátov OAT3, ako napr. cefaklór, benzylpenicilín, ciprofloxacín, indometacín, ketoprofén, furosemid, cimetidín, metotrexát a zidovudín odporúča opatrnosť.

Účinnok na proteín rezistentný na rakovinu prsníka (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein) a/alebo substráty organického anión transportujúceho polypeptidu B1 a B3 (organic anion transporting polypeptide B1 and B3, OATP1B1/B3)

Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej $C_{\max}$ rosuvastatínu (2,65-násobný) a AUC (2,51- násobný). Napriek tomu, vplyv zvýšenia expozície rosuvastatínu v plazme na HMG-CoA reduktázovú aktivitu nebol zjavný. Ak sa užívajú spolu, dávka rosuvastatínu nemá prekročiť 10 mg denne. Pre iné substráty BCRP (napr. metotrexát, topotekan, sulfasalazín, daunorubicín, doxorubicín) a skupinu OATP, najmä inhibítory HMG-CoA reduktázy (napr. simvastatín, atorvastatín, pravastatín, metotrexát, nateglinid, repaglinid, rifampicín), sa má zaručiť opatrné súbežné podávanie. Pacienti majú byť dôkladne monitorovaní na príznaky a symptómy nadmerného vystavenia liekom a má sa zvážiť zníženie dávky týchto liekov.

Účinnok na perorálnu antikoncepciu (0,03 mg etinylestradiolu a 0,15 mg levonorgestrelu)

Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej $C_{\max}$ etinylestradiolu (1,58-násobný) a AUC₀₋₂₄ (1,54- násobný) a $C_{\max}$ levonorgestrelu (1,33- násobný) a AUC₀₋₂₄ (1,41-násobný). Aj keď sa neočakáva, že účinnosť perorálnej antikoncepcie bude touto interakciou nepriaznivo ovplyvnená, je potrebné zvážiť typ perorálnej antikoncepcie.

Účinnok na warfarín (CYP2C9 substrát)

Opakované dávky A771726 nemajú vplyv na farmakokinetiku S-warfarínu, pretože sa ukazuje, že A771726 nie je ani inhibítorom a ani induktorom CYP2C9. Napriek tomu, pri súbežnom podávaní A771726 a warfarínu sa pozoroval 25 %- ný pokles maxima medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio, INR), v porovnaní so samotným warfarínom. Z tohto dôvodu sa pri súbežnom podávaní warfarínu odporúča dôkladné vyšetrenie medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio, INR) a sledovanie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Účinný metabolit leflunomidu A771726 môže spôsobiť závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Arava je kontraindikovaná počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a do 2 rokov po liečbe (pozri nižšie „čakacia doba“) alebo do 11 dní po liečbe (pozri nižšie skrátený „postup zrýchlenej eliminácie“)

Pacientka musí byť poučená, že oneskorenie menštruácie alebo akékoľvek iné podozrenie na graviditu musí okamžite oznámiť lekárovi, aby sa mohli vykonať testy na graviditu. Pri pozitívnom výsledku musia lekár aj pacient prediskutovať riziko pre graviditu. Je možné, že rýchle zníženie krvnej hladiny účinného metabolitu pomocou nižšie uvedeného postupu eliminácie lieku môže znížiť riziko ohrozenia plodu leflunomidom pri prvom oneskorení menštruácie.

V malej prospektívnej štúdii u žien (n = 64), ktoré neplánovane otehotneli počas užívania leflunomidu a v liečbe nevedome pokračovali najdlhšie tri týždne po počatí, neboli pozorované žiadne významné rozdiely (p = 0,13) v celkovom rozsahu závažných štrukturálnych porúch (5,4 %) v porovnaní s obidvomi skupinami (4,2 % v skupine s ochorením [n = 108] a 4,2 % u zdravých tehotných žien [n = 78]).

Ženám, ktoré sa liečia leflunomidom a plánujú mať dieťa, sa odporúča jeden z nasledujúcich postupov, za účelom presvedčenia sa, že plod nebude vystavený toxickým koncentráciám A771726 (cieľová koncentrácia pod 0,02 mg/l):

Čakacia doba (waiting period)

Dá sa očakávať, že plazmatické hladiny A771726 budú dlhšiu dobu nad 0,02 mg/l. Pokles koncentrácie pod 0,02 mg/l možno očakávať asi za 2 roky po ukončení liečby leflunomidom.

Po dvojročnej čakacej dobe sa zmeria plazmatická koncentrácia A771726 prvýkrát. Potom sa musí plazmatická koncentrácia A771726 zmerať opäť po uplynutí najmenej 14 dní. Ak sú obidve plazmatické koncentrácie pod 0,02 mg/l, neočakáva sa žiadne teratogénne riziko.

Ak potrebujete ďalšie informácie o testovaní vzorky kontaktujte, prosím, držiteľa rozhodnutia o registrácii alebo jeho miestneho zástupcu (pozri časť 7).

Postup zrýchlenej eliminácie

Po ukončení liečby leflunomidom:

- 3-krát za deň podávať 8 g cholestyramínu počas 11 dní
- alebo 4-krát za deň 50 g aktivovaného práškového živočíšneho uhlia počas 11 dní

Aj dodržiavanie ktorýchkoľvek postupov zrýchlenej eliminácie vyžaduje verifikáciu dvomi separátnymi testami s časovým odstupom najmenej 14 dní a dodržanie čakacej doby jeden a pol mesiaca medzi prvým poklesom plazmatickej koncentrácie pod 0,02 mg/l a fertilizáciou.

Ženy vo fertilnom veku majú byť upovedomené, že po ukončení liečby sa vyžaduje čakacia doba 2 roky, kým môžu otehotnieť. Ak je čakacia doba za spoľahlivej antikoncepcie približne 2 roky nepraktizovateľná, možno poradiť profylaktické začatie postupu zrýchlenej eliminácie.

Ako cholestyramín, tak aj aktívne práškové živočíšne uhlie môžu ovplyvniť absorpciu estrogénov a progestagénov, takže počas postupu zrýchlenej eliminácie cholestyramínom alebo aktívnym práškovým živočíšnym uhlím nemusí byť zaručená spoľahlivosť perorálnej antikoncepcie. Odporúča sa používať alternatívne antikoncepcčné metódy.

Dojčenie

Zo štúdií na zvieratách vyplýva, že leflunomid a jeho metabolity prechádzajú do materského mlieka. Dojčiace ženy preto nesmú užívať leflunomid.

Fertilita

Výsledky štúdií plodnosti zvierat nepreukázali účinok na plodnosť mužov a žien ale v štúdiách toxicity po opakovanom podaní boli pozorované nežiaduce účinky na mužské reprodukčné orgány (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri nežiaducich účinkoch, ako je napr. závrat, sa môže zhoršiť schopnosť pacienta sústrediť sa a primerane reagovať. V takých prípadoch sa musia pacienti zdržať vedenia motorového vozidla a obsluhy strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) hlásené všeobecne s leflunomidom sú: mierne zvýšenie krvného tlaku, leukopénia, parestézia, bolesť hlavy, závrat, hnačka, nevoľnosť, vracanie, ochorenia ústnej sliznice (napr. aftózna stomatitída, vredy v ústach), abdominálna bolesť, zvýšené vypadávanie vlasov, ekzém, vyrážka (vrátane makulopapulárnej vyrážky), pruritus, suchá pokožka, tenosynovitída, zvýšená CK - kreatínkináza, anorexia, strata hmotnosti (obvykle nevýznamná), asténia, mierne alergické reakcie a zvýšenie pečeňových parametrov (transaminázy (najmä ALT), menej často gamaglutamyltransferáza, alkalická fosfatáza, bilirubín)).

Klasifikácia podľa očakávanej frekvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nie je možné určiť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy

Zriedkavé: závažné infekcie vrátane sepsy, ktorá môže byť smrteľná.

Tak ako aj iné lieky s imunosupresívnym účinkom, môže leflunomid zvýšiť vnímavosť na infekcie, vrátane oportúnnych infekcií (pozri tiež časť 4.4). Môže sa tak zvýšiť celkový výskyt infekcií (najmä rinitídy, bronchitídy a pneumónie).

Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Riziko malignity, najmä lymfoproliferatívnych porúch, je vyššie pri použití niektorých imunosupresívnych látok.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: leukopénia (leukocyty $> 2 \times 10^9/l$)

Menej časté: anémia, mierna trombocytopénia (krvné doštičky $< 100 \times 10^9/l$)

Zriedkavé: pancytopenia (pravdepodobne antiproliferatívnym mechanizmom), leukopénia (leukocyty $< 2 \times 10^9/l$), eozinofília

Veľmi zriedkavé: agranulocytóza

Nedávne, konkomitantné alebo konzekutívne užitie potenciálne myelotoxických látok môže byť spojené s vyšším rizikom hematologických účinkov.

Poruchy imunitného systému

Časté: mierne alergické reakcie

Veľmi zriedkavé: závažné anafylaktické/anafylaktoidné reakcie, vaskulitída, vrátane kožnej nekrotizujúcej vaskulitídy

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: zvýšená hodnota CK - kreatínkinázy

Menej časté: hypokaliémia, hyperlipidémia, hypofosfatémia

Zriedkavé: zvýšená hodnota LDH

Neznáme: hypourikémia

Psychické poruchy

Menej časté : úzkosť

Poruchy nervového systému

Časté: parestézia, bolesť hlavy, závrat, periférna neuropatia

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: mierne zvýšenie krvného tlaku

Zriedkavé: závažné zvýšenie krvného tlaku

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: intersticiálne ochorenie pľúc (vrátane intersticiálnej pneumonitídy), ktoré môže byť smrteľné

Neznáme: pľúcna hypertenzia, pľúcny uzlík

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: kolitída, vrátane mikroskopickej kolitídy, ako je lymfocytická kolitída, kolagenózna kolitída, hnačka, nevoľnosť, vracanie, orálne mukózne poruchy (napr. aftózna stomatitída, vredy v ústach), abdominálna bolesť

Menej časté: poruchy chuti do jedla

Veľmi zriedkavé: pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté: zvýšenie pečeňových parametrov (transaminázy [najmä ALT], menej často gamaglutamyltransferázy, alkalické fosfatázy, bilirubínu)

Zriedkavé: hepatitída, žltacka/cholestáza

Veľmi zriedkavé: závažné ochorenie pečene ako napr. zlyhanie pečene a akútna nekróza pečene, ktoré môžu byť smrteľné

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: zvýšené vypadávanie vlasov, ekzém, vyrážka (vrátane makulopapulárnej vyrážky), pruritus, suchá pokožka

Menej časté: žihľavka

Veľmi zriedkavé: toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém

Neznáme: kožný lupus erythematosus, pustulárna psoriáza alebo zhoršenie psoriázy, DRESS syndróm (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozinofíliou a systémovými príznakmi), vredy na koži

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: tenosynovitída

Menej časté: ruptúra šľachy

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme: zlyhanie obličiek

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Neznáme: marginálny (reverzibilný) pokles koncentrácie spermií, celkového počtu spermií a rýchlej progresívnej motility

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: anorexia, strata hmotnosti (obvykle nevýznamná), asténia

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Zaznamenalo sa chronické predávkovanie u pacientov, ktorí užívali Aravu do päťnásobku odporúčenej dennej dávky a akútne predávkovanie u dospelých a u detí. Vo väčšine týchto prípadov predávkovania sa nezaznamenali žiadne nežiaduce účinky. Nežiaduce účinky v súlade s profilom bezpečnosti leflunomidu boli: abdominálna bolesť, nevoľnosť, hnačka, zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, anémia, leukopénia, svrbenie a vyrážka.

Liečba

V prípade predávkovania alebo toxicity sa na urýchlenie eliminácie odporúča podať cholestyramín alebo aktivované práškové živočíšne uhlie. Perorálne podávaný cholestyramín trom zdravým

dobrovoľníkom v dávkach 8 g trikrát za deň znížil za 24 hodín plazmatické hladiny A771726 približne o 40 % a za 48 hodín o 49-65 %.

Ukázalo sa, že perorálne alebo nazogastrické podávanie aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia (z prášku pripravená suspenzia) (50 g každých 6 hodín počas 24 hodín) znižuje plazmatické koncentrácie účinného metabolitu A771726 o 37 % za 24 hodín a o 48 % za 48 hodín.

V prípade klinickej potreby sa tieto postupy zrýchlenej eliminácie môžu opakovať.

Štúdie s hemodialýzou a CAPD (chronická ambulančná peritoneálna dialýza) ukazujú, že A771726, primárny metabolit leflunomidu, je nedialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AK01.

Farmakológia u ľudí

Leflunomid je ochorenie modifikujúce antireumatikum s antiproliferatívnymi vlastnosťami.

Farmakológia u zvierat

Leflunomid je účinný u zvieracích modelov artritídy a iných autoimúnnych ochorení a transplantácie, najmä ak sa podáva počas senzibilizačnej fázy. Má imunomodulačné/imunosupresívne vlastnosti, pôsobí ako antiproliferatívna látka a má protizápalové vlastnosti. Najlepší ochranný účinok leflunomidu sa na zvieracích modeloch s autoimúnymi ochoreniami prejavuje vtedy, ak sa podáva v skorej fáze progresie ochorenia. *In vivo* sa rýchlo a takmer úplne metabolizuje na A771726, ktorý je aktívny *in vitro* a predpokladá sa, že je zodpovedný za terapeutický účinok.

Mechanizmus účinku

A771726, účinný metabolit leflunomidu, inhibuje ľudský enzým dihydroorotát dehydrogenázu (DHODH) a má antiproliferatívny účinok.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída

Účinnosť Aravy pri liečbe reumatoidnej artritídy sa preukázala v 4 kontrolovaných štúdiách (1 vo fáze II a 3 vo fáze III). Štúdia fázy II, YU203, randomizovala 402 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na placebo (n=102), leflunomid 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) alebo 25 mg/deň (n=104). Liečba trvala 6 mesiacov.

V štúdií fázy III užívali všetci pacienti počiatočnú dávku leflunomidu 100 mg počas 3 dní.

Štúdia MN301 randomizovala 358 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na leflunomid 20 mg za deň (n=133), sulfasalazín 2 g za deň (n=133) alebo placebo (n=92). Liečba trvala 6 mesiacov.

Štúdia MN303 bola dobrovoľným 6-mesačným zaslepeným pokračovaním MN301 bez ramena placebo a výsledkom bolo 12-mesačné porovnanie leflunomidu a sulfasalazínu.

Štúdia MN302 randomizovala 999 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na leflunomid 20 mg za deň (n=501) alebo metotrexát 7,5 mg za týždeň so zvýšením na 15 mg za týždeň (n=498).

Dopĺňanie folátov bolo dobrovoľné a použilo sa len u 10 % pacientov. Liečba trvala 12 mesiacov.

Štúdia US301 randomizovala 482 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na leflunomid 20 mg za deň (n=182), metotrexát 7,5 mg za týždeň so zvýšením na 15 mg za týždeň (n=182) alebo placebo (n=118). Všetci pacienti dostali 1 mg folátu 2-krát za deň. Liečba trvala 12 mesiacov.

Leflunomid v denných dávkach najmenej 10 mg (10 až 25 mg v štúdií YU203, 20 mg v štúdiách MN301 a US301) bol štatisticky významne lepší než placebo v znížení znakov a príznakov

reumatoidnej artritídy vo všetkých troch placebom kontrolovaných štúdiách. Pomery odpovedí ACR (American College of Rheumatology) v štúdii YU203 boli 27,7 % pre placebo, 31,9 % pre 5 mg, 50,5 % pre 10 mg a 54,5 % pre 25 mg za deň. V štúdiách fázy III boli pomery odpovedí ACR 54,6 % pre leflunomid 20 mg za deň a 28,6 % pre placebo (štúdia MN301) a 49,4 % versus 26,3 % (štúdia US301). Po 12 mesiacoch aktívnej liečby boli pomery odpovedí ACR u pacientov užívajúcich leflunomid 52,3 % (štúdie MN301/303), 50,5 % (štúdia MN302) a 49,4 % (štúdia US301) v porovnaní s 53,8 % u pacientov užívajúcich sulfasalazín (štúdie MN301/303), 64,8 % (štúdia MN302) a 43,9 % (štúdia US301) u pacientov užívajúcich metotrexát. V štúdii MN302 bol leflunomid výrazne menej účinný ako metotrexát. Avšak v štúdii US301 sa medzi leflunomidom a metotrexátom nepozorovali žiadne výrazné rozdiely v primárnych parametroch účinnosti. Medzi leflunomidom a sulfasalazínom (štúdia MN301) sa nepozorovali žiadne rozdiely. Účinok liečby leflunomidom sa prejavil za jeden mesiac, stabilizoval sa za 3 až 6 mesiacov a pokračoval v priebehu liečby.

Randomizovaná, dvojito zaslepená, neinferiorna štúdia paralelnej skupiny porovnávala relatívnu účinnosť dvoch rozdielnych denných udržiavacích dávok leflunomidu: 10 mg a 20 mg. Z jej výsledkov vyplýva, že účinnosť udržiavacej dávky 20 mg je priaznivejšia, na druhej strane z hľadiska bezpečnosti je výhodnejšia udržiavacia denná dávka 10 mg.

Pediatrická populácia

Leflunomid sa skúmal v jednej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdii u 94 pacientov (47 pacientov v jednom ramene) s polyartikulárnym priebehom juvenilnej reumatoidnej artritídy. Pacienti boli vo veku od 3 do 17 rokov s aktívnym polyartikulárnym priebehom JRA bez ohľadu na to, či boli alebo neboli liečení metotrexátom alebo leflunomidom. V tejto štúdii veľkosť počiatočnej a udržiavacej dávky bola rozdelená do troch hmotnostných kategórií: <20 kg, 20-40 kg a >40 kg. Po 16 týždňoch liečby, rozdiel v podiele odpovedi bol štatisticky významný v prospech metotrexátu u JRA, definícia zlepšenia (DOI) ≥ 30 % ($p=0,02$). U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, odpoveď trvala 48 týždňov (pozri časť 4.2). Zdá sa, že schéma nežiaducich účinkov u leflunomidu a metotrexátu je podobná, ale dávka použitá u ľahších pacientov sa prejavila relatívne nižšou expozíciou (pozri časť 5.2). Podľa týchto údajov nemožno stanoviť účinné a bezpečné odporúčanie dávky.

Psoriatická artritída

Účinnosť Aravy sa preukázala v jednej kontrolovanej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii 3L01 u 188 pacientov s psoriatickou artritídou, ktorí boli liečení dávkami 20 mg/deň. Liečba trvala 6 mesiacov.

V znižovaní symptómov artritídy u pacientov s psoriatickou artritídou bol leflunomid v dávkach 20 mg/deň výrazne lepší v porovnaní s placebo: 59 % odpovedí PsARC (kritériá odpovede na liečbu psoriatickej artritídy) v skupine s leflunomidom a 29,7 % v skupine s placebo do 6 mesiacov ($p < 0,0001$). Účinok leflunomidu na zlepšenie funkcie a na redukciu kožných lézií bol mierny.

Štúdie po uvedení lieku na trh

V randomizovanej štúdii sa vyhodnocoval v rámci klinickej účinnosti pomer odpovedí u DMARD-naivných pacientov ($n=121$) so skorou RA, ktorí dostávali buď 20 mg alebo 100 mg leflunomidu v dvoch paralelných skupinách počas úvodného trojdňového dvojito zaslepeného časového obdobia. Po úvodnom časovom období nasledovalo otvorené udržiavacie obdobie troch mesiacov, počas ktorých obidve skupiny dostávali 20 mg leflunomidu denne. Pri použití úvodného dávkového režimu sa v skúmanej populácii nepozoroval žiadny prírastok celkového prínosu. Bezpečnostné údaje získané z obidvoch liečených skupín boli konzistentné so známym bezpečnostným profilom leflunomidu, výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov a zvýšených hladín pečeňových enzýmov však mal tendenciu byť vyšší u pacientov dostávajúcich úvodnú dávku 100 mg leflunomidu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Leflunomid rýchlo konvertuje na aktívny metabolit A771726 first-pass metabolizmom (otvorenie kruhu) v stenách čriev a v pečeni. V štúdií s rádioaktívne označeným ^{14}C -leflunomidom u troch zdravých dobrovoľníkov sa nenašiel žiadny nezmenený leflunomid ani v plazme, ani v moči, ani v stolici. V iných štúdiách sa zriedkavo namerali plazmatické hladiny nezmeneného leflunomidu, avšak v ng/ml. Jediný rádioaktívne označený metabolit zistený v plazme bol A771726. Tento metabolit je v podstate zodpovedný za celý účinok Aravy *in vivo*.

Absorpcia

Údaje o exkrécii zo štúdie ^{14}C preukázali, že najmenej 82 až 95 % dávky sa absorbuje. Čas, za ktorý sa dosiahnu vrcholové plazmatické koncentrácie A771726, je veľmi premenlivý; maximálne plazmatické hladiny sa môžu dosiahnuť od 1 hodiny do 24 hodín po jedinom podaní. Leflunomid možno podávať s jedlom, keďže rozsah absorpcie v stave hladu a nasýtenia je porovnateľný. Kvôli veľmi dlhému polčasu A771726 (približne 2 týždne) sa v klinických štúdiách použila prvá zaťažujúca dávka 100 mg počas 3 dní, aby sa rýchlo dosiahli rovnovážne hladiny A771726. Odhaduje sa, že bez prvej zaťažujúcej dávky by si dosiahnutie stabilných plazmatických koncentrácií vyžadovalo približne dvojmesačné dávkovanie. V štúdiách s viacnásobnými dávkami u pacientov s reumatoidnou artritídou boli farmakokinetické parametre A771726 lineárne v dávkovacom rozsahu 5 – 25 mg. Klinický účinok v týchto štúdiách úzko súvisel s plazmatickou koncentráciou A771726 a dennou dávkou leflunomidu. Pri dávke 20 mg/deň je priemerná plazmatická koncentrácia A771726 v rovnovážnom stave približne 35 $\mu\text{g/ml}$. V rovnovážnom stave sa plazmatické hladiny približujú 33 až 35-násobku v porovnaní s jednorazovou dávkou.

Distribúcia

V ľudskej plazme sa A771726 masívne viaže na proteín (albumín). Nenaviazaný podiel A771726 je len 0,62 %. Väzbovosť A771726 je v rozsahu terapeutickkej koncentrácie lineárne. V plazme pacientov s reumatoidnou artritídou alebo chronickou renálnou insuficienciou je väzbovosť A771726 nepatrne znížená a variabilnejšia. Výrazná väzbovosť A771726 na proteín môže spôsobiť vytesnenie iných vysoko väzbových liekov. Interakčné štúdie väzbovosti na plazmatický proteín *in vitro* s warfarínom v klinicky významných koncentráciách však nepreukázali žiadne interakcie. Podobné štúdie ukázali, že ibuprofén a diklofenak nevytesnili A771726, zatiaľ čo v prítomnosti tolbutamidu vzrástol nenaviazaný podiel A771726 2 až 3-násobne. A771726 vytesnil ibuprofén, diklofenak a tolbutamid, ale nenaviazaný podiel týchto liekov vzrástol len o 10 % až 50 %. Nejestvuje dôkaz, že tieto účinky majú klinický význam. Výraznej väzbovosti A771726 na proteín zodpovedá malý zdanlivý distribučný objem (približne 11 litrov). Niet prednostného vychytávania erytrocytmi.

Biotransformácia

Leflunomid sa metabolizuje na jeden primárny (A771726) a veľa minoritných metabolitov vrátane TFMA (4-trifluorometylanilín). Metabolická biotransformácia leflunomidu na A771726 a následný metabolizmus A771726 nie je riadený jediným enzýmom a uskutočňuje sa v mikrozomálnych a cytosólových bunkových frakciách. Interakčné štúdie s cimetidínom (nešpecifický inhibítor cytochrómu P450) a rifampicínom (nešpecifický induktor cytochrómu P450) ukazujú, že *in vivo* sa CYP enzýmy zapájajú do metabolizmu leflunomidu len v malom rozsahu.

Eliminácia

Eliminácia A771726 je pomalá a charakterizuje ju zdanlivý klírens okolo 31 ml/hod. Polčas eliminácie je u pacientov približne 2 týždne. Po podaní rádioaktívne označenej dávky leflunomidu sa rádioaktivita rovnako vylúčila stolicou, pravdepodobne biliárnou elimináciou a močom. A771726 sa stále dal zistiť v moči a v stolici 36 dní po jednorazovom podaní dávky. Hlavnými močovými metabolitmi boli glukuronidy odvodené od leflunomidu (najmä vo vzorkách hodiny 0 až 24) a derivát kyseliny oxanilovej A771726. Základnou zložkou v stolici bol A771726.

Ukázalo sa, že u človeka vedie podávanie perorálnej suspenzie aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia alebo cholestyramínu k rýchlemu a výraznému zvýšeniu rýchlosti eliminácie A771726 a poklesu plazmatických koncentrácií (pozri časť 4.9). Pripisuje sa to mechanizmu gastrointestinálnej dialýzy a/alebo prerušeniu enterohepatickej recyklácie.

Porucha funkcie obličiek

Leflunomid sa podával ako jediná perorálna dávka 100 mg trom hemodialyzovaným pacientom a trom pacientom počas kontinuálnej peritoneálnej dialýzy (CAPD). Farmakokinetika A771726 u jedincov s CAPD sa javí podobne ako u zdravých dobrovoľníkov. Rýchlejšia eliminácia A771726 sa pozorovala u hemodialyzovaných jedincov, ktorá nebola spôsobená extrakciou lieku v dialyzáte.

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa liečby pacientov s poškodenou funkciou pečene. Účinný metabolit A771726 sa výrazne viaže na proteín a vylučuje sa hepatickým metabolizmom a biliárnou sekréciou. Hepatická dysfunkcia môže ovplyvniť tieto procesy.

Pediatrická populácia

Po perorálnom podaní leflunomidu bola farmakokinetika A771726 preskúmaná u 73 pediatrických pacientov s polyartikulárnym priebehom juvenilnej reumatoidnej artritídy (JRA) v rozmedzí vo veku od 3 do 17 rokov. V týchto štúdiách, výsledky farmakokinetickej analýzy dokázali, že deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg majú zníženú systémovú expozíciu (meranú pomocou C_{os}) A771726 v porovnaní s dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou (pozri časť 4.2).

Starší pacienti

Údaje o farmakokinetike starších pacientov (> 65 rokov) sú obmedzené, ale zhodujú sa s farmakokinetikou mladších dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách akútnej toxicity sa u myší a potkanov skúmalo perorálne a intraperitoneálne podávanie leflunomidu. Opakovaným perorálnym podávaním leflunomidu myšiam počas 3 mesiacov, potkanom a psoom počas 6 mesiacov a opiciam počas 1 mesiaca sa zistilo, že hlavné cieľové orgány toxicity sú kostná dreň, krv, gastrointestinálny trakt, koža, slezina, týmus a lymfatické uzliny. Hlavnými účinkami boli anémia, leukopénia, pokles počtu krvných doštičiek a panmyelopatia a odrážali základný spôsob účinku látky (inhibícia syntézy DNK). U potkanov a psov sa našli Heinzove telieska a/alebo Howell-Jollyho telieska. Ďalšie zistené účinky na srdce, pečeň, rohovku a dýchaciu sústavu možno vysvetliť infekciami spôsobenými imunosupresiou. U zvierat sa zistila toxicita pri dávkach, ktoré sú ekvivalentné terapeutickým dávkam u ľudí.

Leflunomid nebol mutagénny. Avšak minoritný metabolit TFMA (4-trifluórometylanilín) spôsoboval klastogenitu a bodové mutácie *in vitro*, kým na potvrdenie tohto účinku *in vivo* nie sú dostatočné informácie.

V štúdií kancerogenity u potkanov leflunomid nepreukázal kancerogénny potenciál. V štúdií kancerogenity u myší sa vyskytli v skupine s najvyššími dávkami maligne lymfómy u samcov, čo sa pripisuje imunosupresívnemu účinku leflunomidu. U samic sa zaznamenal zvýšený výskyt bronchiolo-alveolárnych adenómov a karcinómov pľúc v závislosti od dávky. Význam týchto zistení u myší vzhľadom ku klinickému používaniu leflunomidu je neistý.

Na zvieracích modeloch nebol leflunomid antigénny.

Leflunomid bol u potkanov a králikov embryotoxický a teratogénny pri dávkach v humánnom terapeutickom rozsahu a mal nežiaduce účinky na mužské reprodukčné orgány v štúdiách toxicity po opakovanom podaní. Fertilita sa neznižila.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

kukuričný škrob
polyvidón (E1201)
krospovidón (E1202)
bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý (E470b)
monohydrát laktózy

Filmová vrstva:

mastenec (E553b)
hypromelóza (E 464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 8000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister: Uchovávajte v pôvodnom obale.

Fľaša: Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister: Al/Al blister. Veľkosť balenia: 30 a 100 filmom obalených tabliet.

Fľaša: 100 ml HDPE fľaša so širokým hrdlom, so skrutkovacím uzáverom a vysúšadlom, obsahujúca 30 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/118/001-004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 02. septembra 1999

Dátum posledného predĺženia: 01. júla 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Arava 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 72 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žltkastá až okrová a trojuholníková filmom obalená tableta s potlačou ZBO na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Leflunomid je indikovaný dospelým pacientom na liečbu:

- aktívnej reumatoidnej artritídy ako „antireumatikum modifikujúce ochorenie“ (*disease-modifying antirheumatic drug*, DMARD),
- aktívnej psoriatickej artritídy.

Nedávna alebo súbežná liečba hepatotoxickými alebo hematotoxickými DMARD (napr. metotrexát) môže zapríčiniť zvýšenie rizika závažných nežiaducich účinkov; preto je potrebné začatie liečby leflunomidom starostlivo zvážiť z hľadiska pomeru prínosu a rizika.

Navyše, prestavenie liečby z leflunomidu na iný DMARD, bez dodržania postupu zrýchlenej eliminácie (*washout procedure*) môže zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií, aj dlhý čas po prestavení liečby (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať špecialista, ktorý má skúsenosti s liečbou reumatoidnej artritídy a psoriatickej artritídy a liečba má prebiehať pod dohľadom špecialistu.

Alanín aminotransferáza ALT (alebo sérová glutamopyruvát transferáza SGPT) a celkový krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek a krvných doštičiek sa musí kontrolovať simultánne a s rovnakou frekvenciou:

- pred začiatkom liečby leflunomidom
- (každé dva týždne) počas prvých šesť mesiacov liečby a
- potom každých 8 týždňov (pozri tiež časť 4.4).

Dávkovanie

- Pri reumatoidnej artritíde: liečba leflunomidom sa obvykle začína počiatočnou dávkou 100 mg raz za deň počas 3 dní. Vynechanie počiatočnej dávky môže znížiť riziko nežiaducich účinkov (pozri časť 5.1).
Odporúčaná udržiavacia dávka je 10 až 20 mg leflunomidu raz za deň podľa závažnosti (aktivity) ochorenia.
- Pri psoriatickej artritíde: liečba leflunomidom sa začína počiatočnou dávkou 100 mg raz za deň počas 3 dní.
Odporúčaná udržiavacia dávka je 20 mg leflunomidu raz za deň (pozri časť 5.1).

Terapeutický účinok obvykle nastupuje po 4 až 6 týždňoch a ďalej sa môže zlepšovať do 4 až 6 mesiacov.

Neodporúča sa úprava dávok u pacientov s miernou renálnou insuficienciou.

Nepožaduje sa úprava dávok u pacientov vo veku nad 65 rokov.

Pediatrická populácia:

Používanie Aravy sa neodporúča u pacientov do 18 rokov, pretože účinnosť a bezpečnosť liečby juvenilnej reumatoidnej artritídy (JRA) sa nepreukázala (pozri časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Tablety Arava sú na perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť dostatočným množstvom tekutiny. Užitie tablet s jedlom neovplyvní rozsah absorpcie leflunomidu.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť (najmä pri predchádzajúcom Stevensovom-Johnsonovom syndróme, toxickkej epidermálnej nekrolýze, multiformnom erytème) na liečivo, na hlavný aktívny metabolit teriflunomid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti so zhoršenou funkciou pečene.
- Pacienti so závažnou imunodeficienciou, napr. AIDS.
- Pacienti s výrazne zhoršenou funkciou kostnej drene alebo výraznou anémiou, leukopéniou, neutropéniou alebo trombocytopéniou zapríčinenou iným ochorením (nie reumatoidnou alebo psoriatickou artritídou).
- Pacienti so závažnými infekciami (pozri časť 4.4).
- Pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou renálnou insuficienciou, nakoľko neexistuje dostatok klinickej skúsenosti u tejto skupiny pacientov.
- Pacienti so závažnou hypoproteinémiou, napr. pri nefrotickom syndróme.
- Gravidné ženy, alebo ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu počas liečby leflunomidom a po liečbe, kým sú plazmatické hladiny účinného metabolitu vyššie ako 0,02 mg/l (pozri tiež časť 4.6). Pred začiatkom liečby leflunomidom sa musí vylúčiť gravidita.
- Dojčiace ženy (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súbežné podávanie hepatotoxických alebo hematotoxických DMARD (napr. metotrexát) sa neodporúča.

Účinný metabolit leflunomidu, A771726, má dlhý polčas rozpadu, obvykle 1 až 4 týždne. Dokonca aj po ukončení liečby leflunomidom sa môžu prejaviť závažné nežiaduce účinky (napr. hepatotoxicita, hematotoxicita alebo alergické reakcie, pozri nižšie). Preto, ak sa objavia takéto toxicity, alebo z nejakého iného dôvodu, A771726 je potrebné rýchlo odstrániť z tela použitím postupu zrýchlenej eliminácie (*washout procedure*). Tento postup sa môže opakovať tak dlho, ako je to klinicky potrebné.

Postup zrýchlenej eliminácie a ďalšie odporúčané opatrenia pri želanej alebo neplánovanej gravidite, pozri časť 4.6.

Reakcie pečene

Počas liečby leflunomidom sa pozorovali zriedkavé prípady závažného poškodenia pečene vrátane smrteľných prípadov. Väčšina prípadov sa objavila do 6 mesiacov od začiatku liečby. Často sa na nich spolupodieľala aj súbežná liečba inými hepatotoxickými liekmi. Je veľmi podstatné striktne dodržiavať monitorovacie odporúčania.

ALT (SGPT) sa musí stanoviť pred začiatkom liečby leflunomidom a s tou istou frekvenciou ako celkový krvný obraz (každé dva týždne) počas prvých šesť mesiacov liečby a potom každých 8 týždňov.

Pri zvýšení ALT (SGPT) nad 2- až 3-násobok hornej hranice normy treba zvážiť zníženie dávky z 20 mg na 10 mg a monitorovanie sa musí vykonávať raz za týždeň. Ak zvýšenie ALT (SGPT) nad 2-násobok hornej hranice normy pretrváva alebo ak sa zistí zvýšenie ALT nad 3-násobok hornej hranice normy, musí sa leflunomid vysadiť a začať postup zrýchlenej eliminácie. Po prerušení liečby leflunomidom sa odporúča pokračovať v monitorovaní hladín pečenej enzýmov, až pokiaľ sa hladiny pečenej enzýmov dostanú do normy.

Z dôvodu aditívnych hepatotoxických účinkov sa počas liečby leflunomidom odporúča vylúčiť konzumáciu alkoholu.

Keďže účinný metabolit leflunomidu, A771726, sa výrazne viaže na proteíny a vylučuje sa hepatickým metabolizmom a biliárnou sekréciou, u pacientov s hypoproteinémiou sa očakávajú zvýšené plazmatické hladiny A771726. Arava je kontraindikovaná u pacientov so závažnou hypoproteinémiou alebo závažným poškodením pečenej funkcie (pozri časť 4.3).

Hematologické reakcie

Pred začiatkom liečby, ďalej každé 2 týždne počas prvých 6 mesiacov a potom každých 8 týždňov sa musí stanoviť spolu s ALT celkový krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek a krvných doštičiek.

U pacientov s anémiou, leukopéniou a/alebo trombocytopéniou, ako aj u pacientov so zhoršenou funkciou kostnej drene, ako aj u tých s rizikom útlmu tvorby kostnej drene, sa zvyšuje riziko hematologických porúch. Ak sa vyskytnú takéto účinky, treba zvážiť vymytie (pozri nižšie) na zníženie plazmatických hladín A771726.

V prípade závažných hematologických reakcií, vrátane pancytopenie, sa musí Arava a akýkoľvek iný myelosupresívny liek vysadiť a začať postup zrýchlenej eliminácie.

Kombinácie s inou liečbou

Doposiaľ sa neskúmalo užívanie leflunomidu spolu s antimalarikami, ktoré sa používajú pri reumatických ochoreniach (napr. chlorochín a hydroxychlorochín), intramuskulárnym alebo

perorálnym zlatom, D-penicilamínom, azatioprínom a inými imunosupresívami (s výnimkou metotrexátu, pozri časť 4.5). Riziko spojené s kombinovanou, najmä dlhodobou, liečbou nie je známe. Keďže takáto liečba môže spôsobiť aditívnu alebo dokonca synergickú toxicitu (napr. hepato- alebo hematotoxicita), kombinácia s inými DMARD (napr. metotrexát) sa neodporúča.

Súbežné podávanie teriflunomidu s leflunomidom sa neodporúča, pretože leflunomid je materskou zlúčeninou pre teriflunomid.

Prechod na inú liečbu

Keďže leflunomid v tele pretrváva dlho, prechod na iný DMARD (napr. metotrexát) bez toho, aby sa vykonal postup zrýchlenej eliminácie (pozri nižšie), môže zvýšiť pravdepodobnosť aditívneho rizika ešte dlho po jeho uskutočnení (t.j. kinetické interakcie, orgánová toxicita).

Podobne môže nedávna liečba hepatotoxickými a hematotoxickými liekmi (napr. metotrexátom) zapríčiniť zvýšenie nežiaducich účinkov; preto treba z hľadiska pomeru prínosu a rizika starostlivo zvážiť začatie liečby leflunomidom a v počiatočnej fáze po prechode na inú liečbu sa odporúča dôslednejšie sledovanie pacienta.

Kožné reakcie

Pri ulceróznej stomatitíde sa má podávanie leflunomidu prerušiť.

U pacientov liečených leflunomidom sa zaznamenali veľmi zriedkavé prípady výskytu Stevensovho-Johnsonovho syndrómu alebo toxickej epidermálnej nekrolýzy a DRESS syndrómu (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozinofíliou a systémovými príznakmi). Bezprostredne po spozorovaní kožných alebo sliznicových reakcií s podozrením na takéto závažné reakcie sa musí Arava a akýkoľvek iný pridružený liek vysadiť a okamžite začať postup zrýchlenej eliminácie. V takýchto prípadoch je celkové vymytie nevyhnutné. Opätovné nasadenie leflunomidu je v týchto prípadoch kontraindikované (pozri časť 4.3).

Po použití leflunomidu bola hlásená pustulárna psoriáza a zhoršenie psoriázy. S prihliadnutím na ochorenie pacienta a jeho anamnézu je možné zvážiť ukončenie liečby.

Počas liečby leflunomidom sa môžu u pacientov vyskytnúť vredy na koži. Pri podozrení možného súvisu kožných vredov s podaním leflunomidu, alebo ak napriek vhodnej liečbe kožné vredy pretrvávajú, je potrebné zvážiť prerušenie liečby leflunomidom a celkový postup zrýchlenej eliminácie. Rozhodnutie pokračovať v liečbe leflunomidom po objavení sa kožných vredov má vychádzať z klinického posúdenia primeraného hojenia rán.

Počas liečby leflunomidom sa u pacientov môže vyskytnúť zhoršené hojenie rán po operácii. Na základe individuálneho posúdenia sa môže zvážiť prerušenie liečby leflunomidom v perioperačnom období a začatie postupu zrýchlenej eliminácie, ktorý je opísaný nižšie. V prípade prerušenia liečby sa má rozhodnutie o obnovení liečby leflunomidom zakladať na klinickom posúdení primeraného hojenia rán.

Infekcie

Je známe, že lieky s imunosupresívnymi vlastnosťami - ako napr. leflunomid - môžu zvýšiť vnímavosť pacientov na infekcie, vrátane oportúnnych infekcií. Infekcie môžu byť vo svojej podstate závažnejšie a preto si môžu vyžadovať včasnú a dôkladnú liečbu. V prípade, že sa vyskytnú závažné nezávládnuteľné infekcie, môže byť nevyhnutné prerušenie liečby leflunomidom a začatie postupu zrýchlenej eliminácie podľa nižšie uvedeného popisu.

U pacientov, ktorí užívali leflunomid spolu s inými imunosupresívami, sa zriedkavo vyskytli prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML).

V súlade s národnými odporúčaniami majú byť všetci pacienti pred začatím liečby vyšetrení na

prítomnosť aktívnej a neaktívnej („latentnej“) tuberkulózy. Vyšetrenie môže zahŕňať lekársku anamnézu, možný predchádzajúci kontakt s tuberkulózou a/alebo vhodný skrining ako napr. röntgen pľúc, tuberkulínový test a/alebo skúška na uvoľnený gama-interferón (interferon-gamma release assay, IGRA test). Predpisujúci lekár musí mať na pamäti riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínových kožných testov, najmä u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov. Kvôli pravdepodobnosti reaktívácie infekcie majú byť pacienti s anamnézou tuberkulózy starostlivo monitorovaní.

Respiračné reakcie

Počas liečby leflunomidom boli hlásené intersticiálne ochorenie pľúc, ako aj zriedkavé prípady pľúcnej hypertenzie a pľúcnych uzlíkov ((pozri časť 4.8). Riziko výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc a pľúcnej hypertenzie môže byť zvýšené u pacientov, ktorí majú v anamnéze intersticiálne ochorenie pľúc. Intersticiálne ochorenie pľúc je potenciálne smrteľná porucha, ktorá sa môže vyskytnúť akútne počas liečby. Pľúcne symptómy, ako sú kašeľ a dyspnoe, môžu byť dôvodom na ukončenie liečby a v prípade potreby na ďalšie vyšetrenia.

Periférna neuropatia

U pacientov užívajúcich Aravu boli hlásené prípady periférnej neuropatie. U väčšiny pacientov sa po ukončení užívania Aravy stav zlepšil, avšak výsledky štúdie preukázali širokú variabilitu t.j. u niektorých pacientov neuropatia ustúpila a u niektorých pacientov príznaky pretrvávali a u niektorých pacientov príznaky pretrvávali. Vek nad 60 rokov, sprievodná neurotoxická medikácia, diabetes môžu zvyšovať riziko periférnej neuropatie. Ak sa u pacienta užívajúceho Aravu objaví periférna neuropatia, treba zvážiť ukončenie liečby Aravou a vykonanie postupu na vylúčenie lieku z tela (pozri časť 4.4).

Kolitída

U pacientov liečených leflunomidom bola hlásená kolitída vrátane mikroskopickej kolitídy. U pacientov liečených leflunomidom, u ktorých sa vyskytla nevysvetlená chronická hnačka, sa majú vykonať príslušné diagnostické postupy.

Krvný tlak

Pred začiatkom a pravidelne počas liečby sa musí sledovať krvný tlak.

Pohlavné rozmnožovanie (odporúčania pre mužov)

Muži majú byť upozornení na možný prenos toxicity na plod (pozri tiež časť 4.4). Počas liečby leflunomidom sa má tiež zabezpečiť spoľahlivá antikoncepcia.

Neexistujú žiadne špecifické údaje o toxicite na plod pri liečbe muža. Avšak zvieracie štúdie na vyhodnotenie tohto špecifického rizika sa však neuskutočnili. Na minimalizáciu akéhokoľvek možného rizika sa odporúča mužom želajúcim si splodiť dieťa, aby prerušili užívanie leflunomidu a užívali 8 g cholestyramínu 3-krát za deň počas 11 dní, alebo 50 g aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia 4-krát za deň počas 11 dní.

V oboch prípadoch sa potom prvýkrát zmeria plazmatická koncentrácia A771726. Ďalej sa musí plazmatická koncentrácia A77172 opäť stanoviť po uplynutí aspoň 14 dní. Ak sú obidve plazmatické koncentrácie pod 0,02 mg/l a už uplynula čakacia doba aspoň 3 mesiace, riziko plodovej toxicity je veľmi nízke.

Postup zrýchlenej eliminácie (washout procedure)

3-krát za deň sa podáva 8 g cholestyramínu alebo 4-krát za deň 50 g aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia. Úplné vymytie trvá obvykle 11 dní. Tento čas sa môže meniť podľa klinických alebo laboratórnych premenných.

Laktóza

Arava obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

Interferencia so stanovením hladiny ionizovaného vápnika

Meranie hladiny ionizovaného vápnika môže ukázať falošne znížené hodnoty pri liečbe leflunomidom a/alebo teriflunomidom (aktívnym metabolitom leflunomidu) v závislosti od použitého typu analyzátora ionizovaného vápnika (napr. analyzátor krvného plynu). Hodnovernosť pozorovanej zníženej hladiny ionizovaného vápnika preto treba spochybniť u pacientov podrobujúcich sa liečbe leflunomidom alebo teriflunomidom. V prípade diskutabilných meraní sa odporúča stanoviť celkovú koncentráciu vápnika v sére upravenú vzhľadom na albumín.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Ak sa leflunomid podáva súbežne s hepatotoxickými alebo hematotoxickými liekmi, alebo sa také lieky začnú užívať po leflunomide bez doby zrýchlenej eliminácie, môže sa zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov (pozri tiež upozornenie týkajúce sa kombinácie s inou liečbou, časť 4.4). V počiatočnej fáze po prechode na inú liečbu sa preto odporúča pozornejšie monitorovať pečeňové enzýmy a hematologické parametre.

Metotrexát

V malej štúdii (n=30) sa u 5 z 30 pacientov zistilo dvoj- až 3-násobné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov pri súbežnom užívaní leflunomidu (10 až 20 mg za deň) a metotrexátu (10 až 25 mg za týždeň). Všetky zvýšené hladiny pečeňových enzýmov sa upravili, u 2 pacientov pri pokračujúcom užívaní oboch liekov a u 3 pacientov po vysadení leflunomidu. U ďalších 5 pacientov sa pozorovalo viac než 3-násobné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov. Aj všetky tieto sa upravili, u 2 pacientov pri pokračujúcom užívaní oboch liekov a u 3 pacientov po vysadení leflunomidu.

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa neprejavili žiadne farmakokinetické interakcie medzi leflunomidom (10 až 20 mg za deň) a metotrexátom (10 až 25 mg za týždeň).

Vakcinácie

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti vakcinácie počas liečby leflunomidom. Avšak vakcinácia so živými oslabenými vakcínami sa neodporúča. Pri uvažovaní o podaní živej oslabenej vakcíny po ukončení liečby Aravou sa má vziať do úvahy dlhý polčas leflunomidu.

Warfarín a iné kumarínové antikoagulanciá

Pri súbežnom podávaní leflunomidu a warfarínu boli zaznamenané prípady zvýšeného protrombínového času. V klinickej farmakologickej štúdii (pozri nižšie) bola pozorovaná farmakodynamická interakcia s warfarínom a A771726. Preto pri súbežnom podávaní warfarínu a iných kumarínových antikoagulancií sa odporúča dôkladné vyšetrenie medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio, INR) a sledovanie.

NSAIDs/Kortikosteroidy

Ak už pacient užíva nesteroidové protizápalové lieky (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) a/alebo kortikosteroidy, môže pokračovať v ich užívaní aj po začatí liečby leflunomidom.

Účinok iných liekov na leflunomid:

Cholestyramín alebo aktívne uhlie

Pacientom užívajúcim leflunomid sa neodporúča súbežná liečba cholestyramínom alebo aktívnym práškovým živočíšnym uhlím, pretože spôsobuje rýchly a výrazný pokles plazmatickej koncentrácie A771726 (účinný metabolit leflunomidu, pozri taktiež časť 5). Predpokladaným mechanizmom je prerušenie enterohepatickej recyklácie a/alebo gastrointestinálnej dialýzy A771726.

Inhibítory a induktory CYP450

In vitro inhibičné štúdie na pečevných mikrozómoch u ľudí naznačujú, že cytochrómy P450 (CYP) 1A2, 2C19 a 3A4 sú zapojené do metabolizmu leflunomidu. Štúdia interakcií s leflunomidom a cimetidínom (nešpecifický slabý inhibítor cytochrómu P450 (CYP)) *in vivo* preukázala nedostatok významného účinku na vystavenie A771726. Nasledovné súbežné podávanie jedinej dávky leflunomidu jedincom užívajúcim viacnásobné dávky rifampicínu (nešpecifický induktor cytochrómu P450) sa zvýšili maximálne hladiny A771726 približne o 40 %, kým AUC sa výrazne nezmenilo. Mechanizmus tohto účinku nie je jasný.

Účinok leflunomidu na iné lieky:

Perorálna antikoncepcia

V štúdiu, kde sa súbežne podával leflunomid a trojfázové perorálne antikoncepčné tablety s obsahom 30 µg etinylestradiolu zdravým dobrovoľníckam, sa nezistilo zníženie antikoncepčného účinku tabliet. Farmakokinetika A771726 bola v predpokladanom rozsahu. Farmakokinetická interakcia s perorálnou antikoncepciou bola pozorovaná s A771726 (pozri nižšie).

Nasledovné farmakokinetické a farmakodynamické interakčné štúdie boli vykonané s A771726 (hlavný aktívny metabolit leflunomidu). Keďže nemožno vylúčiť podobné liekové interakcie pre leflunomid pri odporúčaných dávkach, u pacientov liečených leflunomidom sa majú zväžiť nasledovné výsledky štúdie a odporúčania:

Účinok na repaglinid (CYP2C8 substrát)

Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej C_{max} repaglinidu (1,7-násobný) a AUC (2,4-násobný), čo naznačuje, že A771726 je inhibítorom CYP2C8 *in vivo*. Preto sa odporúča monitorovanie pacientov, u ktorých sa súbežne používajú lieky metabolizované CYP2C8, ako napr. repaglinid, paklitaxel, pioglitazón alebo rosiglitazón, keďže môžu mať vyššiu expozíciu.

Účinok na kofeín (CYP1A2 substrát)

Opakované dávky A771726 znížili priemerné C_{max} kofeínu (CYP1A2 substrát) o 18 % a AUC o 55 %, čo naznačuje, že A771726 je slabým induktorom CYP1A2 *in vivo*. Preto lieky metabolizované CYP1A2 (ako napr. duloxetín, alosetrón, teofilín a tizanidín) sa majú počas liečby užívať s opatrnosťou, keďže to môže viesť k zníženiu účinnosti týchto liekov.

Účinok na substráty organického aniónového transportéru 3 (organic anion transporter 3, OAT3)

Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej C_{max} cefaklóru (1,43-násobný) a AUC (1,54-násobný), čo naznačuje, že A771726 je inhibítorom OAT3 *in vivo*. Preto sa pri súbežnom podávaní substrátov OAT3, ako napr. cefaklór, benzylpenicilín, ciprofloxacín, indometacín, ketoprofén, furosemid, cimetidín, metotrexát a zidovudín odporúča opatrnosť.

Účinnok na proteín rezistentný na rakovinu prsníka (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein) a/alebo substráty organického anión transportujúceho polypeptidu B1 a B3 (organic anion transporting polypeptide B1 and B3, OATP1B1/B3)

Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej $C_{\max}$ rosuvastatínu (2,65-násobný) a AUC (2,51- násobný). Napriek tomu, vplyv zvýšenia expozície rosuvastatínu v plazme na HMG-CoA reduktázovú aktivitu nebol zjavný. Ak sa užívajú spolu, dávka rosuvastatínu nemá prekročiť 10 mg denne. Pre iné substráty BCRP (napr. metotrexát, topotekan, sulfasalazín, daunorubicín, doxorubicín) a skupinu OATP, najmä inhibítory HMG-CoA reduktázy (napr. simvastatín, atorvastatín, pravastatín, metotrexát, nateglinid, repaglinid, rifampicín), sa má zaručiť opatrné súbežné podávanie. Pacienti majú byť dôkladne monitorovaní na príznaky a symptómy nadmerného vystavenia liekom a má sa zvážiť zníženie dávky týchto liekov.

Účinnok na perorálnu antikoncepciu (0,03 mg etinylestradiolu a 0,15 mg levonorgestrelu)

Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej $C_{\max}$ etinylestradiolu (1,58-násobný) a AUC_{0-24} (1,54- násobný) a $C_{\max}$ levonorgestrelu (1,33- násobný) a AUC_{0-24} (1,41-násobný). Aj keď sa neočakáva, že účinnosť perorálnej antikoncepcie bude touto interakciou nepriaznivo ovplyvnená, je potrebné zvážiť typ perorálnej antikoncepcie.

Účinnok na warfarín (CYP2C9 substrát)

Opakované dávky A771726 nemajú vplyv na farmakokinetiku S-warfarínu, pretože sa ukazuje, že A771726 nie je ani inhibítorom a ani induktorom CYP2C9. Napriek tomu, pri súbežnom podávaní A771726 a warfarínu sa pozoroval 25 %- ný pokles maxima medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio, INR), v porovnaní so samotným warfarínom. Z tohto dôvodu sa pri súbežnom podávaní warfarínu odporúča dôkladné vyšetrenie medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio, INR) a sledovanie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Účinný metabolit leflunomidu A771726 môže spôsobiť závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Arava je kontraindikovaná počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a do 2 rokov po liečbe (pozri nižšie „čakacia doba“) alebo do 11 dní po liečbe (pozri nižšie skrátený „postup zrýchlenej eliminácie“)

Pacientka musí byť poučená, že oneskorenie menštruácie alebo akékoľvek iné podozrenie na graviditu musí okamžite oznámiť lekárovi, aby sa mohli vykonať testy na graviditu. Pri pozitívnom výsledku musia lekár aj pacient prediskutovať riziko pre graviditu. Je možné, že rýchle zníženie krvnej hladiny účinného metabolitu pomocou nižšie uvedeného postupu eliminácie lieku môže znížiť riziko ohrozenia plodu leflunomidom pri prvom oneskorení menštruácie.

V malej prospektívnej štúdii u žien ($n = 64$), ktoré neplánovane otehotneli počas užívania leflunomidu a v liečbe nevedome pokračovali najdlhšie tri týždne po počatí, neboli pozorované žiadne významné rozdiely ($p = 0,13$) v celkovom rozsahu závažných štrukturálnych porúch (5,4 %) v porovnaní s obidvomi skupinami (4,2 % v skupine s ochorením [$n = 108$] a 4,2 % u zdravých tehotných žien [$n = 78$]).

Ženám, ktoré sa liečia leflunomidom a plánujú mať dieťa, sa odporúča jeden z nasledujúcich postupov, za účelom presvedčenia sa, že plod nebude vystavený toxickým koncentráciám A771726 (cieľová koncentrácia pod 0,02 mg/l):

Čakacia doba (waiting period)

Dá sa očakávať, že plazmatické hladiny A771726 budú dlhšiu dobu nad 0,02 mg/l. Pokles koncentrácie pod 0,02 mg/l možno očakávať asi za 2 roky po ukončení liečby leflunomidom.

Po dvojročnej čakacej dobe sa zmeria plazmatická koncentrácia A771726 prvýkrát. Potom sa musí plazmatická koncentrácia A771726 zmerať opäť po uplynutí najmenej 14 dní. Ak sú obidve plazmatické koncentrácie pod 0,02 mg/l, neočakáva sa žiadne teratogénne riziko.

Ak potrebujete ďalšie informácie o testovaní vzorky kontaktujte, prosím, držiteľa rozhodnutia o registrácii alebo jeho miestneho zástupcu (pozri časť 7).

Postup zrýchlenej eliminácie

Po ukončení liečby leflunomidom:

- 3-krát za deň podávať 8 g cholestyramínu počas 11 dní
- alebo 4-krát za deň 50 g aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia počas 11 dní

Aj dodržiavanie ktorýchkoľvek postupov zrýchlenej eliminácie vyžaduje verifikáciu dvomi separátnymi testami s časovým odstupom najmenej 14 dní a dodržanie čakacej doby jeden a pol mesiaca medzi prvým poklesom plazmatickej koncentrácie pod 0,02 mg/l a fertilizáciou.

Ženy vo fertilnom veku majú byť upovedomené, že po ukončení liečby sa vyžaduje čakacia doba 2 roky, kým môžu otehotnieť. Ak je čakacia doba za spoľahlivej antikoncepcie približne 2 roky nepraktizovateľná, možno poradiť profylaktické začatie postupu zrýchlenej eliminácie.

Ako cholestyramín, tak aj aktivované práškové živočíšne uhlie môžu ovplyvniť absorpciu estrogénov a progestagénov, takže počas postupu zrýchlenej eliminácie cholestyramínom alebo aktívnym práškovým živočíšnym uhlím nemusí byť zaručená spoľahlivosť perorálnej antikoncepcie. Odporúča sa používať alternatívne antikoncepcné metódy.

Dojčenie

Zo štúdií na zvieratách vyplýva, že leflunomid a jeho metabolity prechádzajú do materského mlieka. Dojčiace ženy preto nesmú užívať leflunomid.

Fertilita

Výsledky štúdií plodnosti zvierat nepreukázali účinok na plodnosť mužov a žien ale v štúdiách toxicity po opakovanom podaní boli pozorované nežiaduce účinky na mužské reprodukčné orgány (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri nežiaducich účinkoch, ako je napr. závrat, sa môže zhoršiť schopnosť pacienta sústrediť sa a primerane reagovať. V takých prípadoch sa musia pacienti zdržať vedenia motorového vozidla a obsluhy strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) hlásené všeobecne s leflunomidom sú: mierne zvýšenie krvného tlaku, leukopénia, parestézia, bolesť hlavy, závrat, hnačka, nevoľnosť, vracanie, ochorenia ústnej sliznice (napr. aftózna stomatitída, vredy v ústach), abdominálna bolesť, zvýšené vypadávanie vlasov, ekzém, vyrážka (vrátane makulopapulárnej vyrážky), pruritus, suchá pokožka, tenosynovitída, zvýšená CK - kreatínkináza, anorexia, strata hmotnosti (obvykle nevýznamná), asténia, mierne alergické reakcie a zvýšenie pečeňových parametrov (transaminázy (najmä ALT), menej často gamaglutamyltransferáza, alkalická fosfatáza, bilirubín)).

Klasifikácia podľa očakávanej frekvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nie je možné určiť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy

Zriedkavé: závažné infekcie vrátane sepsy, ktorá môže byť smrteľná.

Tak ako aj iné lieky s imunosupresívnym účinkom, môže leflunomid zvýšiť vnímavosť na infekcie, vrátane oportúnnych infekcií (pozri tiež časť 4.4). Môže sa tak zvýšiť celkový výskyt infekcií (najmä rinitídy, bronchitídy a pneumónie).

Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Riziko malignity, najmä lymfoproliferatívnych porúch, je vyššie pri použití niektorých imunosupresívnych látok.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: leukopénia (leukocyty $> 2 \times 10^9/l$)

Menej časté: anémia, mierna trombocytopénia (krvné doštičky $< 100 \times 10^9/l$)

Zriedkavé: pancytopénia (pravdepodobne antiproliferatívnym mechanizmom), leukopénia (leukocyty $< 2 \times 10^9/l$), eozinofília

Veľmi zriedkavé: agranulocytóza

Nedávne, konkomitantné alebo konzekutívne užitie potenciálne myelotoxických látok môže byť spojené s vyšším rizikom hematologických účinkov.

Poruchy imunitného systému

Časté: mierne alergické reakcie

Veľmi zriedkavé: závažné anafylaktické/anafylaktoidné reakcie, vaskulitída, vrátane kožnej nekrotizujúcej vaskulitídy

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: zvýšená hodnota CK - kreatínkinázy

Menej časté: hypokaliémia, hyperlipidémia, hypofosfatémia

Zriedkavé: zvýšená hodnota LDH

Neznáme: hypourikémia

Psychické poruchy

Menej časté : úzkosť

Poruchy nervového systému

Časté: parestézia, bolesť hlavy, závrat, periférna neuropatia

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: mierne zvýšenie krvného tlaku

Zriedkavé: závažné zvýšenie krvného tlaku

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: intersticiálne ochorenie pľúc (vrátane intersticiálnej pneumonitídy), ktoré môže byť smrteľné

Neznáme: pľúcna hypertenzia, pľúcny uzlík

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté:	kolitída, vrátane mikroskopickej kolitídy, ako je lymfocytická kolitída, kolagenózna kolitída, hnačka, nevoľnosť, vracanie, orálne mukózne poruchy (napr. aftózna stomatitída, vredy v ústach), abdominálna bolesť
Menej časté:	poruchy chuti do jedla
Veľmi zriedkavé:	pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté:	zvýšenie pečeňových parametrov (transaminázy [najmä ALT], menej často gamaglutamyltransferázy, alkalické fosfatázy, bilirubínu)
Zriedkavé:	hepatitída, žltacka/cholestáza
Veľmi zriedkavé:	závažné ochorenie pečene ako napr. zlyhanie pečene a akútna nekróza pečene, ktoré môžu byť smrteľné

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté:	zvýšené vypadávanie vlasov, ekzém, vyrážka (vrátane makulopapulárnej vyrážky), pruritus, suchá pokožka
Menej časté:	žihľavka
Veľmi zriedkavé:	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém
Neznáme:	kožný lupus erythematosus, pustulárna psoriáza alebo zhoršenie psoriázy, DRESS syndróm (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozinofíliou a systémovými príznakmi), vredy na koži

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté:	tenosynovitída
Menej časté:	ruptúra šľachy

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme:	zlyhanie obličiek
----------	-------------------

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Neznáme:	marginálny (reverzibilný) pokles koncentrácie spermií, celkového počtu spermií a rýchlej progresívnej motility
----------	--

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté:	anorexia, strata hmotnosti (obvykle nevýznamná), asténia
--------	--

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Zaznamenalo sa chronické predávkovanie u pacientov, ktorí užívali Aravu do päťnásobku odporúčenej dennej dávky a akútne predávkovanie u dospelých a u detí. Vo väčšine týchto prípadov predávkovania sa nezaznamenali žiadne nežiaduce účinky. Nežiaduce účinky v súlade s profilom bezpečnosti leflunomidu boli: abdominálna bolesť, nevoľnosť, hnačka, zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, anémia, leukopénia, pruritus a vyrážka.

Liečba

V prípade predávkovania alebo toxicity sa na urýchlenie eliminácie odporúča podať cholestyramín alebo aktivované práškové živočíšne uhlie. Perorálne podávaný cholestyramín trom zdravým

dobrovoľníkom v dávkach 8 g trikrát za deň znížil za 24 hodín plazmatické hladiny A771726 približne o 40 % a za 48 hodín o 49-65 %.

Ukázalo sa, že perorálne alebo nazogastrické podávanie aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia (z prášku pripravená suspenzia) (50 g každých 6 hodín počas 24 hodín) znižuje plazmatické koncentrácie účinného metabolitu A771726 o 37 % za 24 hodín a o 48 % za 48 hodín.

V prípade klinickej potreby sa tieto postupy zrýchlenej eliminácie môžu opakovať.

Štúdie s hemodialýzou a CAPD (chronická ambulančná peritoneálna dialýza) ukazujú, že A771726, primárny metabolit leflunomidu, je nedialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AK01.

Farmakológia u ľudí

Leflunomid je ochorenie modifikujúce antireumatikum s antiproliferatívnymi vlastnosťami.

Farmakológia u zvierat

Leflunomid je účinný u zvieracích modelov artritídy a iných autoimúnnych ochorení a transplantácie, najmä ak sa podáva počas senzibilizačnej fázy. Má imunomodulačné/imunosupresívne vlastnosti, pôsobí ako antiproliferatívna látka a má protizápalové vlastnosti. Najlepší ochranný účinok leflunomidu sa na zvieracích modeloch s autoimúnymi ochoreniami prejavuje vtedy, ak sa podáva v skorej fáze progresie ochorenia. *In vivo* sa rýchlo a takmer úplne metabolizuje na A771726, ktorý je aktívny *in vitro* a predpokladá sa, že je zodpovedný za terapeutický účinok.

Mechanizmus účinku

A771726, účinný metabolit leflunomidu, inhibuje ľudský enzým dihydroorotát dehydrogenázu (DHODH) a má antiproliferatívny účinok.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída

Účinnosť Aravy pri liečbe reumatoidnej artritídy sa preukázala v 4 kontrolovaných štúdiách (1 vo fáze II a 3 vo fáze III). Štúdia fázy II, YU203, randomizovala 402 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na placebo (n=102), leflunomid 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) alebo 25 mg/deň (n=104). Liečba trvala 6 mesiacov.

V štúdií fázy III užívali všetci pacienti počiatočnú dávku leflunomidu 100 mg počas 3 dní. Štúdia MN301 randomizovala 358 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na leflunomid 20 mg za deň (n=133), sulfasalazín 2 g za deň (n=133) alebo placebo (n=92). Liečba trvala 6 mesiacov. Štúdia MN303 bola dobrovoľným 6-mesačným zaslepeným pokračovaním MN301 bez ramena placeba a výsledkom bolo 12-mesačné porovnanie leflunomidu a sulfasalazínu.

Štúdia MN302 randomizovala 999 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na leflunomid 20 mg za deň (n=501) alebo metotrexát 7,5 mg za týždeň so zvýšením na 15 mg za týždeň (n=498).

Dopĺňanie folátov bolo dobrovoľné a použilo sa len u 10 % pacientov. Liečba trvala 12 mesiacov.

Štúdia US301 randomizovala 482 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na leflunomid 20 mg za deň (n=182), metotrexát 7,5 mg za týždeň so zvýšením na 15 mg za týždeň (n=182) alebo placebo (n=118). Všetci pacienti dostali 1 mg folátu 2-krát za deň. Liečba trvala 12 mesiacov.

Leflunomid v denných dávkach najmenej 10 mg (10 až 25 mg v štúdií YU203, 20 mg v štúdiách MN301 a US301) bol štatisticky významne lepší než placebo v znížení znakov a príznakov

reumatoidnej artritídy vo všetkých troch placebom kontrolovaných štúdiách. Pomery odpovedí ACR (American College of Rheumatology) v štúdii YU203 boli 27,7 % pre placebo, 31,9 % pre 5 mg, 50,5 % pre 10 mg a 54,5 % pre 25 mg za deň. V štúdiách fázy III boli pomery odpovedí ACR 54,6 % pre leflunomid 20 mg za deň a 28,6 % pre placebo (štúdia MN301) a 49,4 % versus 26,3 % (štúdia US301). Po 12 mesiacoch aktívnej liečby boli pomery odpovedí ACR u pacientov užívajúcich leflunomid 52,3 % (štúdie MN301/303), 50,5 % (štúdia MN302) a 49,4 % (štúdia US301) v porovnaní s 53,8 % u pacientov užívajúcich sulfasalazín (štúdie MN301/303), 64,8 % (štúdia MN302) a 43,9 % (štúdia US301) u pacientov užívajúcich metotrexát. V štúdii MN302 bol leflunomid výrazne menej účinný ako metotrexát. Avšak v štúdii US301 sa medzi leflunomidom a metotrexátom nepozorovali žiadne výrazné rozdiely v primárnych parametroch účinnosti. Medzi leflunomidom a sulfasalazínom (štúdia MN301) sa nepozorovali žiadne rozdiely. Účinok liečby leflunomidom sa prejavil za jeden mesiac, stabilizoval sa za 3 až 6 mesiacov a pokračoval v priebehu liečby.

Randomizovaná, dvojito zaslepená, neinferiorna štúdia paralelnej skupiny porovnávala relatívnu účinnosť dvoch rozdielnych denných udržiavacích dávok leflunomidu: 10 mg a 20 mg. Z jej výsledkov vyplýva, že účinnosť udržiavacej dávky 20 mg je priaznivejšia, na druhej strane z hľadiska bezpečnosti je výhodnejšia udržiavacia denná dávka 10 mg.

Pediatrická populácia

Leflunomid sa skúmal v jednej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdii u 94 pacientov (47 pacientov v jednom ramene) s polyartikulárnym priebehom juvenilnej reumatoidnej artritídy. Pacienti boli vo veku od 3 do 17 rokov s aktívnym polyartikulárnym priebehom JRA bez ohľadu na to, či boli alebo neboli liečení metotrexátom alebo leflunomidom. V tejto štúdii veľkosť počiatočnej a udržiavacej dávky bola rozdelená do troch hmotnostných kategórií: <20 kg, 20-40 kg a >40 kg. Po 16 týždňoch liečby, rozdiel v podiele odpovedí bol štatisticky významný v prospech metotrexátu u JRA, definícia zlepšenia (DOI) ≥ 30 % ($p=0,02$). U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, odpoveď trvala 48 týždňov (pozri časť 4.2). Zdá sa, že schéma nežiaducich účinkov u leflunomidu a metotrexátu je podobná, ale dávka použitá u ľahších pacientov sa prejavila relatívne nižšou expozíciou (pozri časť 5.2). Podľa týchto údajov nemožno stanoviť účinné a bezpečné odporúčanie dávky.

Psoriatická artritída

Účinnosť Aravy sa preukázala v jednej kontrolovanej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii 3L01 u 188 pacientov s psoriatickou artritídou, ktorí boli liečení dávkami 20 mg/deň. Liečba trvala 6 mesiacov.

V znižovaní symptómov artritídy u pacientov s psoriatickou artritídou bol leflunomid v dávkach 20 mg/deň výrazne lepší v porovnaní s placebo: 59 % odpovedí PsARC (kritériá odpovede na liečbu psoriatickej artritídy) v skupine s leflunomidom a 29,7 % v skupine s placebo do 6 mesiacov ($p < 0,0001$). Účinok leflunomidu na zlepšenie funkcie a na redukciu kožných lézií bol mierny.

Štúdie po uvedení lieku na trh

V randomizovanej štúdii sa vyhodnocoval v rámci klinickej účinnosti pomer odpovedí u DMARD-naivných pacientov ($n=121$) so skorou RA, ktorí dostávali buď 20 mg alebo 100 mg leflunomidu v dvoch paralelných skupinách počas úvodného trojdňového dvojito zaslepeného časového obdobia. Po úvodnom časovom období nasledovalo otvorené udržiavacie obdobie troch mesiacov, počas ktorých obidve skupiny dostávali 20 mg leflunomidu denne. Pri použití úvodného dávkového režimu sa v skúmanej populácii nepozoroval žiadny prírastok celkového prínosu. Bezpečnostné údaje získané z obidvoch liečených skupín boli konzistentné so známym bezpečnostným profilom leflunomidu, výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov a zvýšených hladín pečeňových enzýmov však mal tendenciu byť vyšší u pacientov dostávajúcich úvodnú dávku 100 mg leflunomidu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Leflunomid rýchlo konvertuje na aktívny metabolit A771726 first-pass metabolizmom (otvorenie kruhu) v stenách čriev a v pečeni. V štúdií s rádioaktívne označeným ^{14}C -leflunomidom u troch zdravých dobrovoľníkov sa nenašiel žiadny nezmenený leflunomid ani v plazme, ani v moči, ani v stolici. V iných štúdiách sa zriedkavo namerali plazmatické hladiny nezmeneného leflunomidu, avšak v ng/ml. Jediný rádioaktívne označený metabolit zistený v plazme bol A771726. Tento metabolit je v podstate zodpovedný za celý účinok Aravy *in vivo*.

Absorpcia

Údaje o exkrécii zo štúdie ^{14}C preukázali, že najmenej 82 až 95 % dávky sa absorbuje. Čas, za ktorý sa dosiahnu vrcholové plazmatické koncentrácie A771726, je veľmi premenlivý; maximálne plazmatické hladiny sa môžu dosiahnuť od 1 hodiny do 24 hodín po jedinom podaní. Leflunomid možno podávať s jedlom, keďže rozsah absorpcie v stave hladu a nasýtenia je porovnateľný. Kvôli veľmi dlhému polčasu A771726 (približne 2 týždne) sa v klinických štúdiách použila prvá zaťažujúca dávka 100 mg počas 3 dní, aby sa rýchlo dosiahli rovnovážne hladiny A771726. Odhaduje sa, že bez prvej zaťažujúcej dávky by si dosiahnutie stabilných plazmatických koncentrácií vyžadovalo približne dvojmesačné dávkovanie. V štúdiách s viacnásobnými dávkami u pacientov s reumatoidnou artritídou boli farmakokinetické parametre A771726 lineárne v dávkovacom rozsahu 5 – 25 mg. Klinický účinok v týchto štúdiách úzko súvisel s plazmatickou koncentráciou A771726 a dennou dávkou leflunomidu. Pri dávke 20 mg/deň je priemerná plazmatická koncentrácia A771726 v rovnovážnom stave približne 35 $\mu\text{g/ml}$. V rovnovážnom stave sa plazmatické hladiny približujú 33 až 35-násobku v porovnaní s jednorazovou dávkou.

Distribúcia

V ľudskej plazme sa A771726 masívne viaže na proteín (albumín). Nenaviazaný podiel A771726 je len 0,62 %. Väzbovosť A771726 je v rozsahu terapeutickkej koncentrácie lineárne. V plazme pacientov s reumatoidnou artritídou alebo chronickou renálnou insuficienciou je väzbovosť A771726 nepatrne znížená a variabilnejšia. Výrazná väzbovosť A771726 na proteín môže spôsobiť vytesnenie iných vysoko väzbových liekov. Interakčné štúdie väzbovosti na plazmatický proteín *in vitro* s warfarínom v klinicky významných koncentráciách však nepreukázali žiadne interakcie. Podobné štúdie ukázali, že ibuprofén a diklofenak nevytesnili A771726, zatiaľ čo v prítomnosti tolbutamidu vzrástol nenaviazaný podiel A771726 2 až 3-násobne. A771726 vytesnil ibuprofén, diklofenak a tolbutamid, ale nenaviazaný podiel týchto liekov vzrástol len o 10 % až 50 %. Nejestvuje dôkaz, že tieto účinky majú klinický význam. Výraznej väzbovosti A771726 na proteín zodpovedá malý zdanlivý distribučný objem (približne 11 litrov). Niet prednostného vychytávania erytrocytmi.

Biotransformácia

Leflunomid sa metabolizuje na jeden primárny (A771726) a veľa minoritných metabolitov vrátane TFMA (4-trifluorometylanilín). Metabolická biotransformácia leflunomidu na A771726 a následný metabolizmus A771726 nie je riadený jediným enzýmom a uskutočňuje sa v mikrozomálnych a cytosólových bunkových frakciách. Interakčné štúdie s cimetidínom (nešpecifický inhibítor cytochrómu P450) a rifampicínom (nešpecifický induktor cytochrómu P450) ukazujú, že *in vivo* sa CYP enzýmy zapájajú do metabolizmu leflunomidu len v malom rozsahu.

Eliminácia

Eliminácia A771726 je pomalá a charakterizuje ju zdanlivý klírens okolo 31 ml/hod. Polčas eliminácie je u pacientov približne 2 týždne. Po podaní rádioaktívne označenej dávky leflunomidu sa rádioaktivita rovnako vylúčila stolicou, pravdepodobne biliárnou elimináciou a močom. A771726 sa stále dal zistiť v moči a v stolici 36 dní po jednorazovom podaní dávky. Hlavnými močovými metabolitmi boli glukuronidy odvodené od leflunomidu (najmä vo vzorkách hodiny 0 až 24) a derivát kyseliny oxanilovej A771726. Základnou zložkou v stolici bol A771726.

Ukázalo sa, že u človeka vedie podávanie perorálnej suspenzie aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia alebo cholestyramínu k rýchlemu a výraznému zvýšeniu rýchlosti eliminácie A771726 a poklesu plazmatických koncentrácií (pozri časť 4.9). Pripisuje sa to mechanizmu gastrointestinálnej dialýzy a/alebo prerušeniu enterohepatickej recyklácie.

Porucha funkcie obličiek

Leflunomid sa podával ako jediná perorálna dávka 100 mg trom hemodialyzovaným pacientom a trom pacientom počas kontinuálnej peritoneálnej dialýzy (CAPD). Farmakokinetika A771726 u jedincov s CAPD sa javí podobne ako u zdravých dobrovoľníkov. Rýchlejšia eliminácia A771726 sa pozorovala u hemodialyzovaných jedincov, ktorá nebola spôsobená extrakciou lieku v dialyzáte.

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa liečby pacientov s poškodenou funkciou pečene. Účinný metabolit A771726 sa výrazne viaže na proteín a vylučuje sa hepatickým metabolizmom a biliárnou sekréciou. Hepatická dysfunkcia môže ovplyvniť tieto procesy.

Pediatrická populácia

Po perorálnom podaní leflunomidu bola farmakokinetika A771726 preskúmaná u 73 pediatrických pacientov s polyartikulárnym priebehom juvenilnej reumatoidnej artritídy (JRA) v rozmedzí vo veku od 3 do 17 rokov. V týchto štúdiách, výsledky farmakokinetickej analýzy dokázali, že deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg majú zníženú systémovú expozíciu (meranú pomocou C_{os}) A771726 v porovnaní s dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou (pozri časť 4.2).

Starší pacienti

Údaje o farmakokinetike starších pacientov (>65 rokov) sú obmedzené, ale zhodujú sa s farmakokinetikou mladších dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách akútnej toxicity sa u myší a potkanov skúmalo perorálne a intraperitoneálne podávanie leflunomidu. Opakovaným perorálnym podávaním leflunomidu myšiam počas 3 mesiacov, potkanom a psom počas 6 mesiacov a opiciam počas 1 mesiaca sa zistilo, že hlavné cieľové orgány toxicity sú kostná dreň, krv, gastrointestinálny trakt, koža, slezina, týmus a lymfatické uzliny. Hlavnými účinkami boli anémia, leukopénia, pokles počtu krvných doštičiek a panmyelopatia a odrážali základný spôsob účinku látky (inhibícia syntézy DNK). U potkanov a psov sa našli Heinzove telieska a/alebo Howell-Jollyho telieska. Ďalšie zistené účinky na srdce, pečeň, rohovku a dýchaciu sústavu možno vysvetliť infekciami spôsobenými imunosupresiou. U zvierat sa zistila toxicita pri dávkach, ktoré sú ekvivalentné terapeutickým dávkam u ľudí.

Leflunomid nebol mutagénny. Avšak minoritný metabolit TFMA (4-trifluórometylanilín) spôsoboval klastogenitu a bodové mutácie *in vitro*, kým na potvrdenie tohto účinku *in vivo* nie sú dostatočné informácie.

V štúdiu kancerogenity u potkanov leflunomid nepreukázal kancerogénny potenciál. V štúdiu kancerogenity u myší sa vyskytli v skupine s najvyššími dávkami malígne lymfómy u samcov, čo sa pripisuje imunosupresívnemu účinku leflunomidu. U samic sa zaznamenal zvýšený výskyt bronchiolo-alveolárných adenómov a karcinómov pľúc v závislosti od dávky. Význam týchto zistení u myší vzhľadom ku klinickému používaniu leflunomidu je neistý.

Na zvieracích modeloch nebol leflunomid antigénny.

Leflunomid bol u potkanov a králikov embryotoxický a teratogénny pri dávkach v humánnom terapeutickom rozsahu a mal nežiaduce účinky na mužské reprodukčné orgány v štúdiách toxicity po opakovanom podaní. Fertilita sa neznižila.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

kukuričný škrob
polyvidón (E1201)
krospovidón(E1202)
bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý (E470b)
monohydrát laktózy

Filmová vrstva:

mastenec (E553b)
hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 8000
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister: Uchovávať v pôvodnom obale.

Fľaša: Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister: Al/Al blister. Veľkosť balenia: 30 a 100 filmom obalených tabliet.
Fľaša: 100 ml HDPE fľaša so širokým hrdlom so skrutkovacím uzáverom a vysúšadlom, obsahujúca 30, 50 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 02. septembra 1999
Dátum posledného predĺženia: 01. júla 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Arava 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 100 mg leflunomidu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 138,42 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela až takmer biela, okrúhla filmom obalená tableta s potlačou ZBP na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Leflunomid je indikovaný dospelým pacientom:

- na liečbu aktívnej reumatoidnej artritídy ako „antireumatikum modifikujúce ochorenie“ (*disease-modifying antirheumatic drug*, DMARD).
- na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy.

Nedávna alebo súbežná liečba hepatotoxickými alebo hematotoxickými DMARD (napr. metotrexát) môže zapríčiniť zvýšenie rizika závažných nežiaducich účinkov; preto je potrebné začatie liečby leflunomidom starostlivo zvážiť z hľadiska pomeru prínosu a rizika.

Navyše, prestavenie liečby z leflunomidu na iný DMARD, bez dodržania postupu zrýchlenej eliminácie (*washout procedure*) môže zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií, aj dlhý čas po prestavení liečby (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať špecialista, ktorý má skúsenosti s liečbou reumatoidnej artritídy a psoriatickej artritídy a liečba má prebiehať pod dohľadom špecialistu.

Alanín aminotransferáza (ALT) (alebo sérová glutamopyruvát transferáza SGPT) a celkový krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek a krvných doštičiek sa musí kontrolovať simultánne a s rovnakou frekvenciou:

- pred začiatkom liečby leflunomidom
- (každé dva týždne) počas prvých šesť mesiacov liečby a
- potom každých 8 týždňov (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

- Pri reumatoidnej artritíde: liečba leflunomidom sa obvykle začína počiatočnou dávkou 100 mg raz za deň počas 3 dní. Vynechanie počiatočnej dávky môže znížiť riziko nežiaducich účinkov (pozri časť 5.1).
Odporúčaná udržiavacia dávka je 10 až 20 mg leflunomidu raz za deň podľa závažnosti (aktivity) ochorenia.
- Pri psoriatickej artritíde: liečba leflunomidom sa začína počiatočnou dávkou 100 mg raz za deň počas 3 dní.
Odporúčaná udržiavacia dávka je 20 mg leflunomidu raz za deň (pozri časť 5.1).

Terapeutický účinok obvykle nastupuje pod 4 až 6 týždňoch a ďalej sa môže zlepšovať do 4 až 6 mesiacov.

Neodporúča sa úprava dávok u pacientov s miernou renálnou insuficienciou.

Nepožaduje sa úprava dávok u pacientov vo veku nad 65 rokov.

Pediatrická populácia

Používanie Aravy sa neodporúča u pacientov do 18 rokov, pretože účinnosť a bezpečnosť liečby juvenilnej reumatoidnej artritídy (JRA) sa nepreukázala (pozri časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Tablety Arava sú na perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť dostatočným množstvom tekutiny. Užitie tabliet s jedlom neovplyvní rozsah absorpcie leflunomidu.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť (najmä pri predchádzajúcom Stevensovom-Johnsonovom syndróme, toxickéj epidermálnej nekrolýze, multiformnom erytème) na liečivo, na hlavný aktívny metabolit teriflunomid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti so zhoršenou funkciou pečene.
- Pacienti so závažnou imunodeficienciou, napr. AIDS.
- Pacienti s výrazne zhoršenou funkciou kostnej drene alebo výraznou anémiou, leukopéniou, neutropéniou alebo trombocytopéniou zapríčinenou iným ochorením (nie reumatoidnou alebo psoriatickou artritídou).
- Pacienti so závažnými infekciami, (pozri časť 4.4).
- Pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou renálnou insuficienciou, nakoľko neexistuje dostatok klinickej skúsenosti u tejto skupiny pacientov.
- Pacienti so závažnou hypoproteinémiou, napr. pri nefrotickom syndróme.
- Gravidné ženy, alebo ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu počas liečby leflunomidom a po liečbe, kým sú plazmatické hladiny účinného metabolitu vyššie ako 0,02 mg/l (pozri tiež časť 4.6). Pred začiatkom liečby leflunomidom sa musí vylúčiť gravidita.
- Dojčiace ženy (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súbežné podávanie hepatotoxických alebo hematotoxických DMARD (napr. metotrexát) sa neodporúča.

Účinný metabolit leflunomidu, A771726, má dlhý polčas rozpadu, obvykle 1 až 4 týždne. Dokonca aj po ukončení liečby leflunomidom sa môžu prejaviť závažné nežiaduce účinky (napr. hepatotoxicita, hematotoxicita alebo alergické reakcie, pozri nižšie). Preto, ak sa objavia takéto toxicity, alebo z nejakého iného dôvodu, A771726 je potrebné rýchlo odstrániť z tela použitím postupu zrýchlenej eliminácie (*washout procedure*). Tento postup sa môže opakovať tak dlho, ako je to klinicky potrebné.

Postup zrýchlenej eliminácie a ďalšie odporúčané opatrenia pri želanej alebo neplánovanej gravidite, pozri časť 4.6.

Reakcie pečene

Počas liečby leflunomidom sa pozorovali zriedkavé prípady závažného poškodenia pečene vrátane smrteľných prípadov. Väčšina prípadov sa objavila do 6 mesiacov od začiatku liečby. Často sa na nich spolupodieľala aj súbežná liečba inými hepatotoxickými liekmi. Je veľmi podstatné striktne dodržiavať monitorovacie odporúčania.

ALT (SGPT) sa musí stanoviť pred začiatkom liečby leflunomidom a s tou istou frekvenciou ako celkový krvný obraz (každé dva týždne) počas prvých šesť mesiacov liečby a potom každých 8 týždňov.

Pri zvýšení ALT (SGPT) nad 2- až 3-násobok hornej hranice normy treba zvážiť zníženie dávky z 20 mg na 10 mg a monitorovanie sa musí vykonávať raz za týždeň. Ak zvýšenie ALT (SGPT) nad 2-násobok hornej hranice normy pretrváva alebo ak sa zistí zvýšenie ALT nad 3-násobok hornej hranice normy, musí sa leflunomid vysadiť a začať postup zrýchlenej eliminácie. Po prerušení liečby leflunomidom sa odporúča pokračovať v monitorovaní hladín pečeňových enzýmov, až pokiaľ sa hladiny pečeňových enzýmov dostanú do normy.

Z dôvodu aditívnych hepatotoxických účinkov sa počas liečby leflunomidom odporúča vylúčiť konzumáciu alkoholu.

Keďže účinný metabolit leflunomidu, A771726, sa výrazne viaže na proteíny a vylučuje sa hepatickým metabolizmom a biliárnou sekréciou, u pacientov s hypoproteinémiou sa očakávajú zvýšené plazmatické hladiny A771726. Arava je kontraindikovaná u pacientov so závažnou hypoproteinémiou alebo závažným poškodením pečenevej funkcie (pozri časť 4.3).

Hematologické reakcie

Pred začiatkom liečby, ďalej každé 2 týždne počas prvých 6 mesiacov a potom každých 8 týždňov sa musí stanoviť spolu s ALT celkový krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek a krvných doštičiek.

U pacientov s anémiou, leukopéniou a/alebo trombocytopéniou, ako aj u pacientov so zhoršenou funkciou kostnej drene, ako aj u tých s rizikom útlmu tvorby kostnej drene, sa zvyšuje riziko hematologických porúch. Ak sa vyskytnú takéto účinky, treba zvážiť vymytie (pozri nižšie) na zníženie plazmatických hladín A771726.

V prípade závažných hematologických reakcií, vrátane pancytopenie, sa musí Arava a akýkoľvek iný myelosupresívny liek vysadiť a začať postup zrýchlenej eliminácie.

Kombinácie s inou liečbou

Doposiaľ sa neskúmalo užívanie leflunomidu spolu s antimalarikami, ktoré sa používajú pri reumatických ochoreniach (napr. chlorochín a hydroxychlorochín), intramuskulárnym alebo

perorálnym zlatom, D-penicilamínom, azatioprínom a inými imunosupresívami (s výnimkou metotrexátu, pozri časť 4.5). Riziko spojené s kombinovanou, najmä dlhodobou, liečbou nie je známe. Keďže takáto liečba môže spôsobiť aditívnu alebo dokonca synergickú toxicitu (napr. hepato- alebo hematotoxicita), kombinácia s inými DMARD (napr. metotrexát) sa neodporúča.

Súbežné podávanie teriflunomidu s leflunomidom sa neodporúča, pretože leflunomid je materskou zlúčeninou pre teriflunomid.

Prechod na inú liečbu

Keďže leflunomid v tele pretrváva dlho, prechod na iný DMARD (napr. metotrexát) bez toho, aby sa vykonal postup zrýchlenej eliminácie (pozri nižšie), môže zvýšiť pravdepodobnosť aditívneho rizika ešte dlho po jeho uskutočnení (t.j. kinetické interakcie, orgánová toxicita).

Podobne môže nedávna liečba hepatotoxickými a hematotoxickými liekmi (napr. metotrexátom) zapríčiniť zvýšenie nežiaducich účinkov; preto treba z hľadiska pomeru prínosu a rizika starostlivo zvážiť začatie liečby leflunomidom a v počiatočnej fáze po prechode na inú liečbu sa odporúča dôslednejšie sledovanie pacienta.

Kožné reakcie

Pri ulceróznej stomatitíde sa má podávanie leflunomidu prerušiť.

U pacientov liečených leflunomidom sa zaznamenali veľmi zriedkavé prípady výskytu Stevensovho-Johnsonovho syndrómu alebo toxickej epidermálnej nekrolýzy a DRESS syndrómu (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozinofíliou a systémovými príznakmi). Bezprostredne po spozorovaní kožných alebo sliznicových reakcií s podozrením na takéto závažné reakcie sa musí Arava a akýkoľvek iný pridružený liek vysadiť a okamžite začať postup zrýchlenej eliminácie. V takýchto prípadoch je celkové vymytie nevyhnutné. Opätovné nasadenie leflunomidu je v týchto prípadoch kontraindikované (pozri časť 4.3).

Po použití leflunomidu bola hlásená pustulárna psoriáza a zhoršenie psoriázy. S prihliadnutím na ochorenie pacienta a jeho anamnézu je možné zvážiť ukončenie liečby.

Počas liečby leflunomidom sa môžu u pacientov vyskytnúť vredy na koži. Pri podozrení možného súvisu kožných vredov s podaním leflunomidu, alebo ak napriek vhodnej liečbe kožné vredy pretrvávajú, je potrebné zvážiť prerušenie liečby leflunomidom a celkový postup zrýchlenej eliminácie. Rozhodnutie pokračovať v liečbe leflunomidom po objavení sa kožných vredov má vychádzať z klinického posúdenia primeraného hojenia rán.

Počas liečby leflunomidom sa u pacientov môže vyskytnúť zhoršené hojenie rán po operácii. Na základe individuálneho posúdenia sa môže zvážiť prerušenie liečby leflunomidom v perioperačnom období a začatie postupu zrýchlenej eliminácie, ktorý je opísaný nižšie. V prípade prerušenia liečby sa má rozhodnutie o obnovení liečby leflunomidom zakladať na klinickom posúdení primeraného hojenia rán.

Infekcie

Je známe, že lieky s imunosupresívnymi vlastnosťami - ako napr. leflunomid - môžu zvýšiť vnímavosť pacientov na infekcie, vrátane oportúnnych infekcií. Infekcie môžu byť vo svojej podstate závažnejšie a preto si môžu vyžadovať včasnú a dôkladnú liečbu. V prípade, že sa vyskytnú závažné neovládateľné infekcie, môže byť nevyhnutné prerušenie liečby leflunomidom a začatie postupu zrýchlenej eliminácie podľa nižšie uvedeného popisu.

U pacientov, ktorí užívali leflunomid spolu s inými imunosupresívami, sa zriedkavo vyskytli prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML).

V súlade s národnými odporúčaniami majú byť všetci pacienti pred začatím liečby vyšetrení na prítomnosť aktívnej a neaktívnej („latentnej“) tuberkulózy. Vyšetrenie môže zahŕňať lekársku

anamnézu, možný predchádzajúci kontakt s tuberkulózou a/alebo vhodný skrining ako napr. röntgen pľúc, tuberkulínový test a/alebo skúška na uvoľnený gama-interferón (interferon-gamma release assay, IGRA test). Predpisujúci lekár musí mať na pamäti riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínových kožných testov, najmä u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov. Kvôli pravdepodobnosti reaktívácie infekcie majú byť pacienti s anamnézou tuberkulózy starostlivo monitorovaní.

Respiračné reakcie

Počas liečby leflunomidom boli hlásené intersticiálne pľúcne ochorenie, ako aj zriedkavé prípady pľúcnej hypertenzie a pľúcnych uzlíkov (pozri časť 4.8). Riziko výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc a pľúcnej hypertenzie môže byť zvýšené u pacientov, ktorí majú v anamnéze intersticiálne ochorenie pľúc. Intersticiálne ochorenie pľúc je potenciálne smrteľná porucha, ktorá sa môže vyskytnúť akútne počas liečby. Pľúcne symptómy, ako sú kašeľ a dyspnoe, môžu byť dôvodom na ukončenie liečby a v prípade potreby na ďalšie primerané vyšetrenia.

Periférna neuropatia

U pacientov užívajúcich Aravu boli hlásené prípady periférnej neuropatie. U väčšiny pacientov sa po ukončení užívania Aravy stav zlepšil, avšak výsledky štúdie preukázali širokú variabilitu t.j. u niektorých pacientov neuropatia ustúpila a u niektorých pacientov príznaky pretrvávali a u niektorých pacientov príznaky pretrvávali. Vek nad 60 rokov, sprievodná neurotoxická medikácia, diabetes môžu zvyšovať riziko periférnej neuropatie. Ak sa u pacienta užívajúceho Aravu objaví periférna neuropatia, treba zvážiť ukončenie liečby Aravou a vykonanie postupu na vylúčenie lieku z tela (pozri časť 4.4).

Kolitída

U pacientov liečených leflunomidom bola hlásená kolitída vrátane mikroskopickej kolitídy. U pacientov liečených leflunomidom, u ktorých sa vyskytla nevysvetlená chronická hnačka, sa majú vykonať príslušné diagnostické postupy.

Krvný tlak

Pred začiatkom a pravidelne počas liečby sa musí sledovať krvný tlak.

Pohlavné rozmnožovanie (odporúčania pre mužov)

Muži majú byť upozornení na možný prenos toxicity na plod (pozri tiež časť 4.4). Počas liečby leflunomidom sa má tiež zabezpečiť spoľahlivá antikoncepcia.

Neexistujú žiadne špecifické údaje o toxicite na plod pri liečbe muža. Avšak zvieracie štúdie na vyhodnotenie tohto špecifického rizika sa neuskutočnili. Na minimalizáciu akéhokoľvek možného rizika sa odporúča mužom želajúcim si splodiť dieťa, aby prerušili užívanie leflunomidu a užívali 8 g cholestyramínu 3-krát za deň počas 11 dní, alebo 50 g aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia 4-krát za deň počas 11 dní.

V oboch prípadoch sa potom prvýkrát zmeria plazmatická koncentrácia A771726. Ďalej sa musí plazmatická koncentrácia A77172 opäť stanoviť po uplynutí aspoň 14 dní. Ak sú obidve plazmatické koncentrácie pod 0,02 mg/l a už uplynula čakacia doba aspoň 3 mesiace, riziko plodovej toxicity je veľmi nízke.

Postup zrýchlenej eliminácie (*washout procedure*)

3-krát za deň sa podáva 8 g cholestyramínu alebo 4-krát za deň 50 g aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia. Úplné vymytie trvá obvykle 11 dní. Tento čas sa môže meniť podľa klinických alebo laboratórnych premenných.

Laktóza

Arava obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

Interferencia so stanovením hladiny ionizovaného vápnika

Meranie hladiny ionizovaného vápnika môže ukázať falošne znížené hodnoty pri liečbe leflunomidom a/alebo teriflunomidom (aktívnym metabolitom leflunomidu) v závislosti od použitého typu analyzátora ionizovaného vápnika (napr. analyzátor krvného plynu). Hodnovernosť pozorovanej zníženej hladiny ionizovaného vápnika preto treba spochybniť u pacientov podrobujúcich sa liečbe leflunomidom alebo teriflunomidom. V prípade diskutabilných meraní sa odporúča stanoviť celkovú koncentráciu vápnika v sére upravenú vzhľadom na albumín.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Ak sa leflunomid podáva súbežne s hepatotoxickými alebo hematotoxickými liekmi, alebo sa také lieky začnú užívať po leflunomide bez doby zrýchlenej eliminácie, môže sa zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov (pozri tiež upozornenie týkajúce sa kombinácie s inou liečbou, časť 4.4). V počiatočnej fáze po prechode na inú liečbu sa preto odporúča pozornejšie monitorovať pečeňové enzýmy a hematologické parametre.

Metotrexát

V malej štúdii (n=30) sa u 5 z 30 pacientov zistilo dvoj- až 3-násobné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov pri súbežnom užívaní leflunomidu (10 až 20 mg za deň) a metotrexátu (10 až 25 mg za týždeň). Všetky zvýšené hladiny pečeňových enzýmov sa upravili, u 2 pacientov pri pokračujúcom užívaní oboch liekov a u 3 pacientov po vysadení leflunomidu. U ďalších 5 pacientov sa pozorovalo viac než 3-násobné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov. Aj všetky tieto sa upravili, u 2 pacientov pri pokračujúcom užívaní oboch liekov a u 3 pacientov po vysadení leflunomidu.

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa neprejavili žiadne farmakokinetické interakcie medzi leflunomidom (10 až 20 mg za deň) a metotrexátom (10 až 25 mg za týždeň).

Vakcinácie

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti vakcinácie počas liečby leflunomidom. Avšak vakcinácia so živými oslabenými vakcínami sa neodporúča. Pri uvažovaní o podaní živej oslabenej vakcíny po ukončení liečby Aravou sa má vziať do úvahy dlhý polčas leflunomidu.

Warfarín a iné kumarínové antikoagulancia

Pri súbežnom podávaní leflunomidu a warfarínu boli zaznamenané prípady zvýšeného protrombínového času. V klinickej farmakologickej štúdii (pozri nižšie) bola pozorovaná farmakodynamická interakcia s warfarínom a A771726. Preto pri súbežnom podávaní warfarínu a iných kumarínových antikoagulancií sa odporúča dôkladné vyšetrenie medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio, INR) a sledovanie.

NSAIDs/Kortikosteroidy

Ak už pacient užíva nesteroidové protizápalové lieky (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) a/alebo kortikosteroidy, môže pokračovať v ich užívaní aj po začatí liečby leflunomidom.

Účinok iných liekov na leflunomid:

Cholestyramín alebo aktívne uhlie

Pacientom užívajúcim leflunomid sa neodporúča súbežná liečba cholestyramínom alebo aktívnym práškovým živočišným uhlím, pretože spôsobuje rýchly a výrazný pokles plazmatickej koncentrácie A771726 (účinný metabolit leflunomidu, pozri taktiež časť 5). Predpokladaným mechanizmom je prerušenie enterohepatickej recyklácie a/alebo gastrointestinálnej dialýzy A771726.

Inhibítory a induktory CYP450

In vitro inhibičné štúdie na pečenných mikrozómoch u ľudí naznačujú, že cytochrómy P450 (CYP) 1A2, 2C19 a 3A4 sú zapojené do metabolizmu leflunomidu.

Štúdia interakcií s leflunomidom a cimetidínom (nešpecifický slabý inhibítor cytochrómu P450 (CYP)) *in vivo* preukázala nedostatok významného účinku na vystavenie A771726. Nasledovné súbežné podávanie jedinej dávky leflunomidu jedincom užívajúcim viacnásobné dávky rifampicínu (nešpecifický induktor cytochrómu P450) sa zvýšili maximálne hladiny A771726 približne o 40 %, kým AUC sa výrazne nezmenilo. Mechanizmus tohto účinku nie je jasný.

Účinok leflunomidu na iné lieky:

Perorálna antikoncepcia

V štúdií, kde sa súbežne podával leflunomid a trojfázové perorálne antikoncepčné tablety s obsahom 30 µg etinylestradiolu zdravým dobrovoľníckam, sa nezistilo zníženie antikoncepčného účinku tabliet. Farmakokinetika A771726 bola v predpokladanom rozsahu. Farmakokinetická interakcia s perorálnou antikoncepciou bola pozorovaná s A771726 (pozri nižšie).

Nasledovné farmakokinetické a farmakodynamické interakčné štúdie boli vykonané s A771726 (hlavný aktívny metabolit leflunomidu). Keďže nemožno vylúčiť podobné liekové interakcie pre leflunomid pri odporúčaných dávkach, u pacientov liečených leflunomidom sa majú zväžiť nasledovné výsledky štúdie a odporúčania:

Účinok na repaglinid (CYP2C8 substrát)

Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej C_{max} repaglinidu (1,7-násobný) a AUC (2,4-násobný), čo naznačuje, že A771726 je inhibítorom CYP2C8 *in vivo*. Preto sa odporúča monitorovanie pacientov, u ktorých sa súbežne používajú lieky metabolizované CYP2C8, ako napr. repaglinid, paklitaxel, pioglitazón alebo rosiglitazón, keďže môžu mať vyššiu expozíciu.

Účinok na kofeín (CYP1A2 substrát)

Opakované dávky A771726 znížili priemerné C_{max} kofeínu (CYP1A2 substrát) o 18 % a AUC o 55 %, čo naznačuje, že A771726 je slabým induktorom CYP1A2 *in vivo*. Preto lieky metabolizované CYP1A2 (ako napr. duloxetín, alosetrón, teofilín a tizanidín) sa majú počas liečby užívať s opatrnosťou, keďže to môže viesť k zníženiu účinnosti týchto liekov.

Účinok na substráty organického aniónového transportéru 3 (organic anion transporter 3, OAT3)

Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej C_{max} cefaklóru (1,43-násobný) a AUC (1,54-násobný), čo naznačuje, že A771726 je inhibítorom OAT3 *in vivo*. Preto sa pri súbežnom podávaní substrátov OAT3, ako napr. cefaklór, benzylpenicilín, ciprofloxacín, indometacín, ketoprofén, furosemid, cimetidín, metotrexát a zidovudín odporúča opatrnosť.

Účinok na proteín rezistentný na rakovinu prsníka (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein) a/alebo substráty organického anión transportujúceho polypeptidu B1 a B3 (organic anion transporting polypeptide B1 and B3, OATP1B1/B3).

Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej C_{max} rosuvastatínu (2,65-násobný) a AUC (2,51-násobný). Napriek tomu, vplyv zvýšenia expozície rosuvastatínu v plazme na HMG-CoA reduktázovú aktivitu nebol zjavný. Ak sa užívajú spolu, dávka rosuvastatínu nemá prekročiť 10 mg denne. Pre iné substráty BCRP (napr. metotrexát, topotekan, sulfasalazín, daunorubicín, doxorubicín) a skupinu OATP, najmä inhibítory HMG-CoA reduktázy (napr. simvastatín, atorvastatín, pravastatín, metotrexát, nateglinid, repaglinid, rifampicín), sa má zaručiť

opatrné súbežné podávanie. Pacienti majú byť dôkladne monitorovaní na príznaky a symptómy nadmerného vystavenia liekom a má sa zvážiť zníženie dávky týchto liekov.

Účinok na perorálnu antikoncepciu (0,03 mg etinylestradiolu a 0,15 mg levonorgestrelu)

Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej $C_{\max}$ etinylestradiolu (1,58-násobný) a AUC_{0-24} (1,54-násobný) a $C_{\max}$ levonorgestrelu (1,33-násobný) a AUC_{0-24} (1,41-násobný). Aj keď sa neočakáva, že účinnosť perorálnej antikoncepcie bude touto interakciou nepriaznivo ovplyvnená, je potrebné zvážiť typ perorálnej antikoncepcie.

Účinok na warfarín (CYP2C9 substrát)

Opakované dávky A771726 nemajú vplyv na farmakokinetiku S-warfarínu, pretože sa ukazuje, že A771726 nie je ani inhibítorom a ani induktorom CYP2C9. Napriek tomu, pri súbežnom podávaní A771726 a warfarínu sa pozoroval 25 %-ný pokles maxima medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio, INR), v porovnaní so samotným warfarínom. Z tohto dôvodu sa pri súbežnom podávaní warfarínu odporúča dôkladné vyšetrenie medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio, INR) a sledovanie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Účinný metabolit leflunomidu A771726 môže spôsobiť závažné vrodené chyby, keď je podávané počas gravidity. Arava je kontraindikovaná - počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a do 2 rokov po liečbe (pozri nižšie „čakacia doba“) alebo do 11 dní po liečbe (pozri nižšie skrátený „postup zrýchlenej eliminácie“).

Pacientka musí byť poučená, že oneskorenie menštruácie alebo akékoľvek iné podozrenie na graviditu musí okamžite oznámiť lekárovi, aby sa mohli vykonať testy na graviditu. Pri pozitívnom výsledku musia lekár aj pacient prediskutovať riziko pre graviditu. Je možné, že rýchle zníženie krvnej hladiny účinného metabolitu pomocou nižšie uvedeného postupu eliminácie lieku môže znížiť riziko ohrozenia plodu leflunomidom pri prvom oneskorení menštruácie.

V malej prospektívnej štúdii u žien ($n = 64$), ktoré neplánovane otehotneli počas užívania leflunomidu a v liečbe nevedome pokračovali najdlhšie tri týždne po počatí, neboli pozorované žiadne významné rozdiely ($p = 0,13$) v celkovom rozsahu závažných štrukturálnych porúch (5,4 %) v porovnaní s obidvomi skupinami (4,2 % v skupine s ochorením [$n = 108$] a 4,2 % u zdravých tehotných žien [$n = 78$]).

Ženám, ktoré sa liečia leflunomidom a plánujú mať dieťa, sa odporúča jeden z nasledujúcich postupov, za účelom presvedčenia sa, že plod nebude vystavený toxickým koncentráciám A771726 (cieľová koncentrácia pod 0,02 mg/l):

Čakacia doba (waiting period)

Dá sa očakávať, že plazmatické hladiny A771726 budú dlhšiu dobu nad 0,02 mg/l. Pokles koncentrácie pod 0,02 mg/l možno očakávať asi za 2 roky po ukončení liečby leflunomidom.

Po dvojročnej čakacej dobe sa zmeria plazmatická koncentrácia A771726 prvýkrát. Potom sa musí plazmatická koncentrácia A771726 zmerať opäť po uplynutí najmenej 14 dní. Ak sú obidve plazmatické koncentrácie pod 0,02 mg/l, neočakáva sa žiadne teratogénne riziko.

Ak potrebujete ďalšie informácie o testovaní vzorky kontaktujte, prosím, držiteľa rozhodnutia o registrácii alebo jeho miestneho zástupcu (pozri časť 7).

Postup zrýchlenej eliminácie

Po ukončení liečby leflunomidom:

- 3-krát za deň podávať 8 g cholestyramínu počas 11 dní
- alebo 4-krát za deň 50 g aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia počas 11 dní

Aj dodržiavanie ktorýchkoľvek postupov zrýchlenej eliminácie vyžaduje verifikáciu dvomi separátnymi testami s časovým odstupom najmenej 14 dní a dodržanie čakacej doby jeden a pol mesiaca medzi prvým poklesom plazmatickej koncentrácie pod 0,02 mg/l a fertilizáciou.

Ženy vo fertilnom veku majú byť upovedomené, že po ukončení liečby sa vyžaduje čakacia doba 2 roky, kým môžu otehotnieť. Ak je čakacia doba za spoľahlivej antikoncepcie približne 2 roky nepraktizovateľná, možno poradiť profylaktické začatie postupu zrýchlenej eliminácie.

Ako cholestyramín, tak aj aktivované práškove živočíšne uhlie môžu ovplyvniť absorpciu estrogénov a progestagénov, takže počas postupu zrýchlenej eliminácie cholestyramínom alebo aktívnym práškovým živočíšnym uhlím nemusí byť zaručená spoľahlivosť perorálnej antikoncepcie. Odporúča sa používať alternatívne antikoncepčné metódy.

Dojčenie

Zo štúdií na zvieratách vyplýva, že leflunomid a jeho metabolity prechádzajú do materského mlieka. Dojčiace ženy preto nesmú užívať leflunomid.

Fertilita

Výsledky štúdií plodnosti zvierat nepreukázali účinok na plodnosť mužov a žien ale v štúdiách toxicity po opakovanom podaní boli pozorované nežiaduce účinky na mužské reprodukčné orgány (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri nežiaducich účinkoch, ako je napr. závrat, sa môže zhoršiť schopnosť pacienta sústrediť sa a primerane reagovať. V takých prípadoch sa musia pacienti zdržať vedenia motorového vozidla a obsluhy strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) hlásené všeobecne s leflunomidom sú: mierne zvýšenie krvného tlaku, leukopénia, parestézia, bolesť hlavy, závrat, hnačka, nevoľnosť, vracanie, ochorenia ústnej sliznice (napr. aftózna stomatitída, vredy v ústach), abdominálna bolesť, zvýšené vypadávanie vlasov, ekzém, vyrážka (vrátane makulopapulárnej vyrážky), pruritus, suchá pokožka, tenosynovitída, zvýšená CK - kreatínkináza, anorexia, strata hmotnosti (obvykle nevýznamná), asténia, mierne alergické reakcie a zvýšenie pečeňových parametrov (transaminázy (najmä ALT), menej často gamaglutamyltransferáza, alkalická fosfatáza, bilirubín).

Klasifikácia podľa očakávanej frekvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nie je možné určiť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy

Zriedkavé: závažné infekcie vrátane sepsy, ktorá môže byť smrteľná.

Tak ako aj iné lieky s imunosupresívnym účinkom, môže leflunomid zvýšiť vnímavosť na infekcie, vrátane oportúnnych infekcií (pozri tiež časť 4.4). Môže sa tak zvýšiť celkový výskyt infekcií (najmä rinitídy, bronchitídy a pneumónie).

Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Riziko malignity, najmä lymfoproliferatívnych porúch, je vyššie pri použití niektorých imunosupresívnych látok.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: leukopénia (leukocyty $>2 \times 10^9/l$)
Menej časté: anémia, mierna trombocytopenia (krvné doštičky $<100 \times 10^9/l$)
Zriedkavé: pancytopenia (pravdepodobne antiproliferatívnym mechanizmom), leukopénia (leukocyty $<2 \times 10^9/l$), eozinofília
Veľmi zriedkavé: agranulocytóza

Nedávne, konkomitantné alebo konzekutívne užitie potenciálne myelotoxických látok môže byť spojené s vyšším rizikom hematologických účinkov.

Poruchy imunitného systému

Časté: mierne alergické reakcie
Veľmi zriedkavé: závažné anafylaktické/anafylaktoidné reakcie, vaskulitída, vrátane kožnej nekrotizujúcej vaskulitídy

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: zvýšená hodnota CK - kreatínkinázy
Menej časté: hypokaliémia, hyperlipidémia, hypofosfatémia
Zriedkavé: zvýšená hodnota LDH
Neznáme: hypourikémia

Psychické poruchy

Menej časté : úzkosť

Poruchy nervového systému

Časté: parestézia, bolesť hlavy, závrat, periférna neuropatia

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: mierne zvýšenie krvného tlaku
Zriedkavé: závažné zvýšenie krvného tlaku

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: intersticiálne ochorenie pľúc (vrátane intersticiálnej pneumonitídy), ktoré môže byť smrteľné
Neznáme: pľúcna hypertenzia, pľúcny uzlík

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: kolitída, vrátane mikroskopickej kolitídy, ako je lymfocytická kolitída, kolagenózna kolitída, hnačka, nevoľnosť, vracanie, orálne mukózne poruchy (napr. aftózna stomatitída, vredy v ústach), abdominálna bolesť
Menej časté: poruchy chuti do jedla
Veľmi zriedkavé: pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté: zvýšenie pečeňových parametrov (transaminázy [najmä ALT], menej často gamaglutamyltransferázy, alkalické fosfatázy, bilirubínu)

Zriedkavé: hepatitída, žltacka/cholestáza
Veľmi zriedkavé: závažné ochorenie pečene ako napr. zlyhanie pečene a akútna nekróza pečene, ktoré môžu byť smrteľné

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: zvýšené vypadávanie vlasov, ekzém, vyrážka (vrátane makulopapulárnej vyrážky), pruritus, suchá pokožka
Menej časté: žihľavka
Veľmi zriedkavé: toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém
Neznáme: kožný lupus erythematosus, pustulárna psoriáza alebo zhoršenie psoriázy, DRESS syndróm (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozinofíliou a systémovými príznakmi), vredy na koži

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: tenosynovitída
Menej časté: ruptúra šľachy

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme: zlyhanie obličiek

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Neznáme: marginálny (reverzibilný) pokles koncentrácie spermií, celkového počtu spermií a rýchlej progresívnej motility

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: anorexia, strata hmotnosti (obvykle nevýznamná), asténia

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Zaznamenalo sa chronické predávkovanie u pacientov, ktorí užívali Aravu do päťnásobku odporúčenej dennej dávky a akútne predávkovanie u dospelých a u detí. Vo väčšine týchto prípadov predávkovania sa nezaznamenali žiadne nežiaduce účinky. Nežiaduce účinky v súlade s profilom bezpečnosti leflunomidu boli: abdominálna bolesť, nevoľnosť, hnačka, zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, anémia, leukopénia, svrbenie a vyrážka.

Liečba

V prípade predávkovania alebo toxicity sa na urýchlenie eliminácie odporúča podať cholestyramín alebo aktivované práškové živočíšne uhlie. Perorálne podávaný cholestyramín trom zdravým dobrovoľníkom v dávkach 8 g trikrát za deň znížil za 24 hodín plazmatické hladiny A771726 približne o 40 % a za 48 hodín o 49-65 %.

Ukázalo sa, že perorálne alebo nazogastrické podávanie aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia (z prášku pripravená suspenzia) (50 g každých 6 hodín počas 24 hodín) znižuje plazmatické koncentrácie účinného metabolitu A771726 o 37 % za 24 hodín a o 48 % za 48 hodín.

V prípade klinickej potreby sa tieto postupy zrýchlenej eliminácie môžu opakovať.

Štúdie s hemodialýzou a CAPD (chronická ambulančná peritoneálna dialýza) ukazujú, že A771726, primárny metabolit leflunomidu, je nedialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AK01.

Farmakológia u ľudí

Leflunomid je ochorenie modifikujúce antireumatikum s antiproliferatívnymi vlastnosťami.

Farmakológia u zvierat

Leflunomid je účinný u zvieracích modelov artritídy a iných autoimúnnych ochorení a transplantácie, najmä ak sa podáva počas senzibilizačnej fázy. Má imunomodulačné/imunosupresívne vlastnosti, pôsobí ako antiproliferatívna látka a má protizápalové vlastnosti. Najlepší ochranný účinok leflunomidu sa na zvieracích modeloch s autoimúnymi ochoreniami prejavuje vtedy, ak sa podáva v skorej fáze progresie ochorenia. *In vivo* sa rýchlo a takmer úplne metabolizuje na A771726, ktorý je aktívny *in vitro* a predpokladá sa, že je zodpovedný za terapeutický účinok.

Mechanizmus účinku

A771726, účinný metabolit leflunomidu, inhibuje ľudský enzým dihydroorotát dehydrogenázu (DHODH) a má antiproliferatívny účinok.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída

Účinnosť Aravy pri liečbe reumatoidnej artritídy sa preukázala v 4 kontrolovaných štúdiách (1 vo fáze II a 3 vo fáze III). Štúdia fázy II, YU203, randomizovala 402 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na placebo (n=102), leflunomid 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) alebo 25 mg/deň (n=104). Liečba trvala 6 mesiacov.

V štúdií fázy III užívali všetci pacienti počiatočnú dávku leflunomidu 100 mg počas 3 dní. Štúdia MN301 randomizovala 358 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na leflunomid 20 mg za deň (n=133), sulfasalazín 2 g za deň (n=133) alebo placebo (n=92). Liečba trvala 6 mesiacov. Štúdia MN303 bola dobrovoľným 6-mesačným zaslepeným pokračovaním MN301 bez ramena placebo a výsledkom bolo 12-mesačné porovnanie leflunomidu a sulfasalazínu.

Štúdia MN302 randomizovala 999 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na leflunomid 20 mg za deň (n=501) alebo metotrexát 7,5 mg za týždeň so zvýšením na 15 mg za týždeň (n=498).

Dopĺňanie folátov bolo dobrovoľné a použilo sa len u 10 % pacientov. Liečba trvala 12 mesiacov.

Štúdia US301 randomizovala 482 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na leflunomid 20 mg za deň (n=182), metotrexát 7,5 mg za týždeň so zvýšením na 15 mg za týždeň (n=182) alebo placebo (n=118). Všetci pacienti dostali 1 mg folátu 2-krát za deň. Liečba trvala 12 mesiacov.

Leflunomid v denných dávkach najmenej 10 mg (10 až 25 mg v štúdií YU203, 20 mg v štúdiách MN301 a US301) bol štatisticky významne lepší než placebo v znížení znakov a príznakov reumatoidnej artritídy vo všetkých troch placebom kontrolovaných štúdiách. Pomery odpovedí ACR (American College of Rheumatology) v štúdií YU203 boli 27,7 % pre placebo, 31,9 % pre 5 mg, 50,5 % pre 10 mg a 54,5 % pre 25 mg za deň. V štúdiách fázy III boli pomery odpovedí ACR 54,6 % pre leflunomid 20 mg za deň a 28,6 % pre placebo (štúdia MN301) a 49,4 % versus 26,3 % (štúdia US301). Po 12 mesiacoch aktívnej liečby boli pomery odpovedí ACR u pacientov užívajúcich leflunomid 52,3 % (štúdie MN301/303), 50,5 % (štúdia MN302) a 49,4 % (štúdia US301) v porovnaní s 53,8 % u pacientov užívajúcich sulfasalazín (štúdie MN301/303), 64,8 % (štúdia MN302) a 43,9 % (štúdia US301) u pacientov užívajúcich metotrexát. V štúdií MN302 bol leflunomid výrazne menej

účinný ako metotrexát. Avšak v štúdií US301 sa medzi leflunomidom a metotrexátom nepozorovali žiadne výrazné rozdiely v primárnych parametroch účinnosti. Medzi leflunomidom a sulfasalazínom (štúdia MN301) sa nepozorovali žiadne rozdiely. Účinok liečby leflunomidom sa prejavil za jeden mesiac, stabilizoval sa za 3 až 6 mesiacov a pokračoval v priebehu liečby.

Randomizovaná, dvojito zaslepená, neinferiórna štúdia paralelnej skupiny porovnávala relatívnu účinnosť dvoch rozdielnych denných udržiavacích dávok leflunomidu: 10 mg a 20 mg. Z jej výsledkov vyplýva, že účinnosť udržiavacej dávky 20 mg je priaznivejšia, na druhej strane z hľadiska bezpečnosti je výhodnejšia udržiavacia denná dávka 10 mg.

Pediatrická populácia

Leflunomid sa skúmal v jednej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdií u 94 pacientov (47 pacientov v jednom ramene) s polyartikulárnym priebehom juvenilnej reumatoidnej artritídy. Pacienti boli vo veku od 3 do 17 rokov s aktívnym polyartikulárnym priebehom JRA bez ohľadu na to, či boli alebo neboli liečení metotrexátom alebo leflunomidom. V tejto štúdií veľkosť počiatočnej a udržiavacej dávky bola rozdelená do troch hmotnostných kategórií: <20 kg, 20-40 kg a >40 kg. Po 16 týždňoch liečby, rozdiel v podiele odpovedi bol štatisticky významný v prospech metotrexátu u JRA, definícia zlepšenia (DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, odpoveď trvala 48 týždňov (pozri časť 4.2). Zdá sa, že schéma nežiaducich účinkov u leflunomidu a metotrexátu je podobná, ale dávka použitá u ľahších pacientov sa prejavila relatívne nižšou expozíciou (pozri časť 5.2). Podľa týchto údajov nemožno stanoviť účinné a bezpečné odporúčanie dávky.

Psoriatická artritída

Účinnosť Aravy sa preukázala v jednej kontrolovanej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií 3L01 u 188 pacientov s psoriatickou artritídou, ktorí boli liečení dávkami 20 mg/deň. Liečba trvala 6 mesiacov.

V znižovaní symptómov artritídy u pacientov s psoriatickou artritídou bol leflunomid v dávkach 20 mg/deň výrazne lepší v porovnaní s placebo: 59 % odpovedí PsARC (kritériá odpovede na liečbu psoriatickej artritídy) v skupine s leflunomidom a 29,7 % v skupine s placebo do 6 mesiacov ($p < 0,0001$). Účinok leflunomidu na zlepšenie funkcie a na redukciu kožných lézií bol mierny.

Štúdie po uvedení lieku na trh

V randomizovanej štúdií sa vyhodnocoval v rámci klinickej účinnosti pomer odpovedí u DMARD-naivných pacientov ($n=121$) so skorou RA, ktorí dostávali buď 20 mg alebo 100 mg leflunomidu v dvoch paralelných skupinách počas úvodného trojdňového dvojito zaslepeného časového obdobia. Po úvodnom časovom období nasledovalo otvorené udržiavacie obdobie troch mesiacov, počas ktorých obidve skupiny dostávali 20 mg leflunomidu denne. Pri použití úvodného dávkového režimu sa v skúmanej populácii nepozoroval žiadny prírastok celkového prínosu. Bezpečnostné údaje získané z obidvoch liečených skupín boli konzistentné so známym bezpečnostným profilom leflunomidu, výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov a zvýšených hladín pečeňových enzýmov však mal tendenciu byť vyšší u pacientov dostávajúcich úvodnú dávku 100 mg leflunomidu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Leflunomid rýchlo konvertuje na aktívny metabolit A771726 first-pass metabolizmom (otvorenie kruhu) v stenách čriev a v pečeni. V štúdií s rádioaktívne označeným ^{14}C -leflunomidom u troch zdravých dobrovoľníkov sa nenašiel žiadny nezmenený leflunomid ani v plazme, ani v moči, ani v stolici. V iných štúdiách sa zriedkavo namerali plazmatické hladiny nezmeneného leflunomidu, avšak v ng/ml. Jediný rádioaktívne označený metabolit zistený v plazme bol A771726. Tento metabolit je v podstate zodpovedný za celý účinok Aravy *in vivo*.

Absorpcia

Údaje o exkrécii zo štúdie ^{14}C preukázali, že najmenej 82 až 95 % dávky sa absorbuje. Čas, za ktorý sa dosiahnu vrcholové plazmatické koncentrácie A771726, je veľmi premenlivý; maximálne plazmatické hladiny sa môžu dosiahnuť od 1 hodiny do 24 hodín po jedinom podaní. Leflunomid možno podávať s jedlom, keďže rozsah absorpcie v stave hladu a nasýtenia je porovnateľný. Kvôli veľmi dlhému polčasu A771726 (približne 2 týždne) sa v klinických štúdiách použila prvá zaťažujúca dávka 100 mg počas 3 dní, aby sa rýchlo dosiahli rovnovážne hladiny A771726. Odhaduje sa, že bez prvej zaťažujúcej dávky by si dosiahnutie stabilných plazmatických koncentrácií vyžadovalo približne dvojmesačné dávkovanie. V štúdiách s viacnásobnými dávkami u pacientov s reumatoidnou artritídou boli farmakokinetické parametre A771726 lineárne v dávkovacom rozsahu 5 – 25 mg. Klinický účinok v týchto štúdiách úzko súvisel s plazmatickou koncentráciou A771726 a dennou dávkou leflunomidu. Pri dávke 20 mg/deň je priemerná plazmatická koncentrácia A771726 v rovnovážnom stave približne 35 $\mu\text{g/ml}$. V rovnovážnom stave sa plazmatické hladiny približujú 33 až 35-násobku v porovnaní s jednorazovou dávkou.

Distribúcia

V ľudskej plazme sa A771726 masívne viaže na proteín (albumín). Nenaviazaný podiel A771726 je len 0,62 %. Väzbovosť A771726 je v rozsahu terapeutickkej koncentrácie lineárne. V plazme pacientov s reumatoidnou artritídou alebo chronickou renálnou insuficienciou je väzbovosť A771726 nepatrne znížená a variabilnejšia. Výrazná väzbovosť A771726 na proteín môže spôsobiť vytesnenie iných vysoko väzbových liekov. Interakčné štúdie väzbovosti na plazmatický proteín *in vitro* s warfarínom v klinicky významných koncentráciách však nepreukázali žiadne interakcie. Podobné štúdie ukázali, že ibuprofén a diklofenak nevytesnili A771726, zatiaľ čo v prítomnosti tolbutamidu vzrástol nenaviazaný podiel A771726 2 až 3-násobne. A771726 vytesnil ibuprofén, diklofenak a tolbutamid, ale nenaviazaný podiel týchto liekov vzrástol len o 10 % až 50 %. Nejestvuje dôkaz, že tieto účinky majú klinický význam. Výraznej väzbovosti A771726 na proteín zodpovedá malý zdanlivý distribučný objem (približne 11 litrov). Niet prednostného vychytávania erytrocytmi.

Biotransformácia

Leflunomid sa metabolizuje na jeden primárny (A771726) a veľa minoritných metabolitov vrátane TFMA (4-trifluorometylanilín). Metabolická biotransformácia leflunomidu na A771726 a následný metabolizmus A771726 nie je riadený jediným enzýmom a uskutočňuje sa v mikrozomálnych a cytosólových bunkových frakciách. Interakčné štúdie s cimetidínom (nešpecifický inhibitor cytochrómu P450) a rifampicínom (nešpecifický induktor cytochrómu P450) ukazujú, že *in vivo* sa CYP enzýmy zapájajú do metabolizmu leflunomidu len v malom rozsahu.

Eliminácia

Eliminácia A771726 je pomalá a charakterizuje ju zdanlivý klírens okolo 31 ml/hod. Polčas eliminácie je u pacientov približne 2 týždne. Po podaní rádioaktívne označenej dávky leflunomidu sa rádioaktivita rovnako vylúčila stolicou, pravdepodobne biliárnou elimináciou a močom. A771726 sa stále dal zistiť v moči a v stolici 36 dní po jednorazovom podaní dávky. Hlavnými močovými metabolitmi boli glukuronidy odvodené od leflunomidu (najmä vo vzorkách hodiny 0 až 24) a derivát kyseliny oxanilovej A771726. Základnou zložkou v stolici bol A771726.

Ukázalo sa, že u človeka vedie podávanie perorálnej suspenzie aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia alebo cholestyramínu k rýchlemu a výraznému zvýšeniu rýchlosti eliminácie A771726 a poklesu plazmatických koncentrácií (pozri časť 4.9). Pripisuje sa to mechanizmu gastrointestinálnej dialýzy a/alebo prerušeniu enterohepatickej recyklácie.

Porucha funkcie obličiek

Leflunomid sa podával ako jediná perorálna dávka 100 mg trom hemodialyzovaným pacientom a trom pacientom počas kontinuálnej peritoneálnej dialýzy (CAPD). Farmakokinetika A771726 u jedincov s CAPD sa javí podobne ako u zdravých dobrovoľníkov. Rýchlejšia eliminácia A771726 sa pozorovala u hemodialyzovaných jedincov, ktorá nebola spôsobená extrakciou lieku v dialyzáte.

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa liečby pacientov s poškodenou funkciou pečene. Účinný metabolit A771726 sa výrazne viaže na proteín a vylučuje sa hepatickým metabolizmom a biliárnou sekréciou. Hepatická dysfunkcia môže ovplyvniť tieto procesy.

Pediatrická populácia

Po perorálnom podaní leflunomidu bola farmakokinetika A771726 preskúmaná u 73 pediatrických pacientov s polyartikulárnym priebehom juvenilnej reumatoidnej artritídy (JRA) v rozmedzí vo veku od 3 do 17 rokov. V týchto štúdiách, výsledky farmakokinetickej analýzy dokázali, že deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg majú zníženú systémovú expozíciu (meranú pomocou C_{0s}) A771726 v porovnaní s dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou (pozri časť 4.2).

Starší pacienti

Údaje o farmakokinetike starších pacientov (>65 rokov) sú obmedzené, ale zhodujú sa s farmakokinetikou mladších dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách akútnej toxicity sa u myší a potkanov skúmalo perorálne a intraperitoneálne podávanie leflunomidu. Opakovaným perorálnym podávaním leflunomidu myšiam počas 3 mesiacov, potkanom a psom počas 6 mesiacov a opiciam počas 1 mesiaca sa zistilo, že hlavné cieľové orgány toxicity sú kostná dreň, krv, gastrointestinálny trakt, koža, slezina, týmus a lymfatické uzliny. Hlavnými účinkami boli anémia, leukopénia, pokles počtu krvných doštičiek a panmyelopatia a odrážali základný spôsob účinku látky (inhibícia syntézy DNK). U potkanov a psov sa našli Heinzove telieska a/alebo Howell-Jollyho telieska. Ďalšie zistené účinky na srdce, pečeň, rohovku a dýchaciu sústavu možno vysvetliť infekciami spôsobenými imunosupresiou. U zvierat sa zistila toxicita pri dávkach, ktoré sú ekvivalentné terapeutickým dávkam u ľudí.

Leflunomid nebol mutagénny. Avšak minoritný metabolit TFMA (4-trifluórometylanilín) spôsoboval klastogenitu a bodové mutácie *in vitro*, kým na potvrdenie tohto účinku *in vivo* nie sú dostatočné informácie.

V štúdiu kancerogenity u potkanov leflunomid nepreukázal kancerogénny potenciál. V štúdiu kancerogenity u myší sa vyskytli v skupine s najvyššími dávkami malígne lymfómy u samcov, čo sa pripisuje imunosupresívnemu účinku leflunomidu. U samíc sa zaznamenal zvýšený výskyt bronchiolo-alveolárnych adenómov a karcinómov pľúc v závislosti od dávky. Význam týchto zistení u myší vzhľadom ku klinickému používaniu leflunomidu je neistý.

Na zvieracích modeloch nebol leflunomid antigénny.

Leflunomid bol u potkanov a králikov embryotoxický a teratogénny pri dávkach v humánnom terapeutickom rozsahu a mal nežiaduce účinky na mužské reprodukčné orgány v štúdiách toxicity po opakovanom podaní. Fertilita sa neznížila.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

kukuričný škrob
polyvidón(E1201)
krospovidón (E1202)
bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý (E470b)
monohydrát laktózy

Filmová vrstva:

mastenec (E553b)
hypromelóza (E 464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 8000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister: Uchovávať v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/Al blister. Veľkosť balenia: 3 filmom obalené tablety.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/118/009

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 02. septembra 1999
Dátum posledného predĺženia: 01. júla 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, všetkým lekárom, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať/používať Aravu, bude poskytnutý vzdelávací balík, ktorý obsahuje nasledovné:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Informácia pre lekárov

Informácia pre lekárov má obsahovať nasledovné kľúčové oznámenia:

- že je tu riziko ťažkého poškodenia pečene, a preto je dôležité monitorovať pečenné funkcie pravidelným meraním hladiny ALT v krvi. Informácie o znížení dávky, prerušení liečby a postupe zrýchlenej eliminácie.
- že je tu zistené riziko synergickej hepato-alebo haematotoxicity spojené s kombinovanou terapiou s iným antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie (DMARD) (napr. metotrexát)

- že je tu riziko teratogenosti, a preto treba predchádzať gravidite až kým nebudú plazmatické hladiny leflunomidu na zodpovedajúcej úrovni. Lekári a pacienti si musia byť vedomí toho, že majú k dispozícii poradenskú službu zriadenú na poskytovanie informácií o laboratórnych vyšetreniach plazmatickej hladiny leflunomidu.
- že je tu riziko infekcie, vrátane oportúnnych infekcií, a kontraindikácie pre použitie u imuno - ohrozených pacientov.
- že je potrebné informovať pacientov o dôležitých rizikách spojených s terapiou leflunomidom a zodpovedajúcich bezpečnostných opatreniach pri užívaní lieku.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL /BLISTER****1. NÁZOV LIEKU**

Arava 10 mg filmom obalené tablety
leflunomid

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tento liek obsahuje laktózu (podrobnejšie pozri v písomnej informácii pre používateľa).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Arava 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
--

1. NÁZOV LIEKU

Arava 10 mg filmom obalené tablety
leflunomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Sanofi-Aventis

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL/BALENIE VO FľaŠI****1. NÁZOV LIEKU**

Arava 10 mg filmom obalené tablety
leflunomid

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento liek obsahuje laktózu (podrobnejšie pozri v písomnej informácii pre používateľa).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Arava 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**ŠTÍTOK NA FEAŠI****1. NÁZOV LIEKU**

Arava 10 mg filmom obalené tablety
leflunomid

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tento liek obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/99/118/003 30 tabliet

EU/1/99/118/004 100 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL/BLISTER****1. NÁZOV LIEKU**

Arava 20 mg filmom obalené tablety
leflunomid

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tento liek obsahuje laktózu (podrobnejšie pozri v písomnej informácii pre používateľa).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Arava 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
--

1. NÁZOV LIEKU

Arava 20 mg filmom obalené tablety
leflunomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Sanofi-Aventis

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL/BALENIE VO FľaŠI****1. NÁZOV LIEKU**

Arava 20 mg filmom obalené tablety
leflunomid

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento liek obsahuje laktózu (podrobnejšie pozri v písomnej informácii pre používateľa).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
50 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Arava 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FEAŠI

1. NÁZOV LIEKU

Arava 20 mg filmom obalené tablety
leflunomid

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tento liek obsahuje laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
50 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/99/118/007 30 tabliet
EU/1/99/118/010 30 tabliet
EU/1/99/118/008 100 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL/BLISTER****1. NÁZOV LIEKU**

Arava 100 mg filmom obalené tablety
leflunomid

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg leflunomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento liek obsahuje laktózu (podrobnejšie pozri v písomnej informácii pre používateľa).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

3 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/118/009 3 tablety

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME

Arava 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
--

1. NÁZOV LIEKU

Arava 100 mg filmom obalené tablety
leflunomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Sanofi-Aventis

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Arava 10 mg filmom obalené tablety leflunomid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Arava a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aravu
3. Ako užívať Aravu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Aravu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Arava a na čo sa používa

Arava patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú antireumatiká. Obsahuje liečivo leflunomid.

Arava sa používa na liečenie dospelých pacientov s aktívnym reumatoidným zápalom kĺbov alebo s aktívnym psoriatickým zápalom kĺbov.

Medzi príznaky reumatoidného zápalu kĺbov patrí zápal kĺbov, opuch, pohybové ťažkosti a bolesť. K ďalším príznakom, ktoré vplývajú na celé telo, patrí strata chuti do jedla, horúčka, strata energie a anémia (nedostatok červených krviniek).

Medzi príznaky aktívneho psoriatického zápalu kĺbov patrí bolesť kĺbov, opuch, pohybové ťažkosti, bolesť a škvrny červenej, šupinatej kože (kožné lézie).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aravu

Neužívajte Aravu

- ak ste niekedy mali **alergickú** reakciu na leflunomid (najmä závažnú kožnú reakciu, často sprevádzanú horúčkou, bolesťou kĺbov, červenými škvrnami na koži, alebo pl'uzgiermi napr. Stevensov-Johnsonov syndróm) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6), alebo ak ste alergický na teriflunomid (používaný na liečbu roztrúsenej sklerózy),
- keď máte akékoľvek problémy s **pečeňou**,
- keď máte stredne ťažké až ťažké problémy s **obličkami**,
- keď máte výrazne znížené množstvo **bielkovín v krvi** (hypoproteinémia),
- keď máte akýkoľvek problém, ktorý má vplyv na váš **imunitný systém** (napr. AIDS),
- keď máte akýkoľvek problém s **kostnou dreňou** alebo keď máte nízky počet červených alebo bielych krviniek alebo znížený počet krvných doštičiek,
- keď trpíte **ťažkou infekciou**,
- keď ste **tehotná**, myslíte si, že môžete byť tehotná alebo dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Aravu

- ak ste niekedy mali **zápal pľúc** (intersticiálne ochorenie pľúc).
- ak ste niekedy mali **tuberkulózu** alebo ak ste niekedy boli v kontakte s niekým, kto má alebo mal tuberkulózu. Váš lekár môže vykonať vyšetrenia, aby videl, či máte tuberkulózu.
- ak ste **muž** a chcete splodiť dieťa. Nakoľko nemožno vylúčiť, že Arava prechádza do semena, je potrebné používať počas liečby Aravou spoľahlivú antikoncepciu. Muži, ktorí chcú splodiť dieťa, majú upovedomiť lekára, ktorý im môže poradiť prestať užívať Aravu a užívať určité lieky na rýchle a dostatočné odstránenie Aravy z tela. Potom bude potrebné urobiť krvné testy, aby sa potvrdilo, že Arava bola z vášho tela dostatočne odstránená. Potom musíte ešte počkať do oplodnenia najmenej nasledujúce 3 mesiace.
- ak máte podstúpiť špecifický krvný test (hladina vápnika). Môžu byť zistené falošne nízke hladiny vápnika.

ak sa chystáte podstúpiť alebo ste nedávno podstúpili závažnú operáciu alebo ak máte ešte nezahojenú ranu po operácii. Arava môže zhoršiť hojenie rán.

Arava môže príležitostne spôsobiť určité problémy s krvou, pečeňou, pľúcami alebo nervami v rukách alebo nohách. Taktiež môže spôsobiť niektoré ťažké alergické reakcie (vrátane DRESS syndrómu (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi)) alebo môže zvýšiť pravdepodobnosť výskytu ťažkej infekcie. Viac informácií si, prosím, prečítajte v časti 4 (Možné vedľajšie účinky).

DRESS sa začína príznakmi podobnými chrípke a vyrážkou na tvári, ktorá sa postupne rozširuje a je sprevádzaná vysokou horúčkou, zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov v krvnom teste a zvýšeným počtom určitého typu bielych krviniek (eozinofília) a zdurením lymfatických uzlín.

Pred liečbou a počas liečby Aravou vám lekár bude robiť v pravidelných intervaloch **krvné testy**, aby mohol sledovať váš krvný obraz a pečeň. Lekár vám bude taktiež pravidelne kontrolovať krvný tlak, lebo Arava môže zapríčiniť zvýšenie krvného tlaku.

Ak máte nevysvetliteľnú chronickú hnačku, vyhľadajte lekára. Váš lekár môže vykonať ďalšie testy na diferenciálnu diagnostiku (presnejšie stanovenie diagnózy).

Ak sa u vás počas liečby Aravou objavia vredy na koži (pozri tiež časť 4), vyhľadajte lekára.

Deti a dospelávajúci

Užívanie Aravy sa neodporúča u detí a mládeže do veku 18 rokov.

Iné lieky a Arava

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To platí aj pre voľnopredajné lieky.

Je to obzvlášť dôležité najmä keď užívate:

- ďalšie lieky na reumatoidný zápal kĺbov ako sú antimalariká (napr. chlorochín a hydrochlorochín), zlato podávané do svalu alebo zlato na vnútorné použitie, D-penicilamín, azatioprín a ďalšie lieky znižujúce imunitu (napr. metotrexát) pretože tieto kombinácie sa neodporúčajú,
- warfarín a iné lieky, ktoré užívate ústami (používaný na zriedenie krvi), pretože je potrebné sledovanie, aby sa znížilo riziko nežiaducich účinkov tohto lieku
- teriflunomid na roztrúsenú sklerózu
- repaglinid, pioglitazón, nateglinid alebo rosiglitazón na cukrovku
- daunorubicín, doxorubicín, paklitaxel alebo topotekán na rakovinu
- duloxetín na depresiu, neschopnosť udržať moč alebo ochorenie obličiek u diabetikov
- alosetrón na zvládnutie závažnej hnačky
- teofilín na astmu
- tizanidín, na uvoľnenie svalstva
- perorálnu antikoncepciu (obsahujúcu etinylestradiol a levonorgestrel)
- cefaklór, benzylpenicilín (penicilín G), ciprofloxacín na infekcie

- indometacín, ketoprofén na bolesť alebo zápal
- furosemid na ochorenie srdca (močopudný liek, liek na odvodnenie)
- zidovudín na HIV infekciu
- rosuvastatín, simvastatín, atorvastatín, pravastatín na hypercholesterolémiu (vysoký cholesterol)
- sulfasalazín na zápalové ochorenie čriev alebo reumatoidnú artritídu (zápal kĺbov)
- liek, ktorý sa nazýva cholestyramín (používa sa na zníženie vysokej hladiny cholesterolu) alebo aktivované uhlie, pretože tieto lieky môžu znížiť množstvo Aravy, ktoré sa vstrebáva do vášho tela,

Ak už užívate nesteroidné **protizápalové** lieky (NSAID) a/alebo **kortikoidy**, môžete pokračovať v ich užívaní aj po začatí liečby Aravou.

Očkovania

Keď musíte byť zaočkovaný, poraďte sa so svojím lekárom. Určité očkovania sa nesmú robiť počas užívania Aravy a ani určitú dobu po ukončení liečby Aravou.

Arava a jedlo, nápoje a alkohol

Arava sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Počas liečby Aravou sa neodporúča konzumácia alkoholu. Pitie alkoholu počas užívania Aravy môže zvýšiť pravdepodobnosť poškodenia pečene.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Aravu keď ste alebo si myslíte, že by ste mohli byť **tehotná**. Ak ste tehotná alebo otehotniete v období, kedy užívate Aravu, zvyšuje sa riziko, že sa vám narodí dieťa s ťažkým poškodením. Ženy v plodnom veku nesmú užívať Aravu bez používania účinného spôsobu antikoncepcie.

Ak plánujete otehotnieť po ukončení liečby Aravou, povedzte to svojmu lekárovi, pretože potrebujete mať istotu, že sa odstránili z tela všetky stopy Aravy skôr, ako sa pokúsíte otehotnieť. Toto môže trvať až 2 roky. Môže sa to skrátiť na niekoľko týždňov užívaním určitých liekov, ktoré urýchľujú odstránenie Aravy z vášho tela. V každom prípade musí krvný test potvrdiť, že sa Arava dostatočne odstránila z vášho tela a potom by ste mali čakať ešte najmenej jeden mesiac, kým otehotniete.

Ďalšie informácie o laboratórnych testoch získate od svojho lekára.

Ak máte podozrenie, že ste tehotná a užívate Aravu alebo od času, keď ste ukončili liečbu Aravou neuplynuli ešte 2 roky, musíte **okamžite** požiadať lekára o vykonanie tehotenského testu. Ak test potvrdí, že ste tehotná, lekár vám môže navrhnúť liečbu určitými liekmi na rýchle a dostatočné odstránenie Aravy z tela, čím sa môže zmenšiť riziko pre vaše dieťa.

Neužívajte Aravu, ak **dojčíte**, pretože leflunomid prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Arava môže spôsobiť, že budete pociťovať závrat, čo môže zhoršiť vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať. Ak sa vám to stane, nevedzte vozidlo ani nepoužívajte žiadne stroje.

Arava obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že máte intoleranciu niektorých druhov cukrov, kontaktujte svojho lekára skôr, ako začnete užívať tento liek.

3. Ako užívať Aravu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná úvodná dávka Aravy je 100 mg leflunomidu raz za deň v priebehu prvých troch dní. Potom väčšina pacientov potrebuje dávku:

- Na reumatoidný zápal kĺbov: 10 alebo 20 mg Aravy raz za deň, podľa závažnosti ochorenia.
- Na psoriatický zápal kĺbov: 20 mg Aravy raz za deň.

Prehltnite celú tabletu s veľkým množstvom vody.

Môže trvať až 4 týždne alebo dlhšie, kým začnete pociťovať zlepšenie svojho stavu. Niektorí pacienti môžu dokonca pociťovať ďalšie zlepšovanie stavu po 4 až 6 mesiacoch liečby.

Za bežných okolností budete tablety Arava užívať dlhodobo.

Ak užijete viac Aravy, ako máte

Ak užijete viac Aravy ako máte, vyhľadajte svojho lekára alebo inú lekársku pomoc. Podľa možnosti zoberte so sebou obal lieku alebo tablety, aby ste ich mohli ukázať lekárovi.

Ak zabudnete užiť Aravu

Ak ste zabudli užiť dávku a ešte sa nepriblížil čas vašej ďalšej dávky, užite ju hneď, ako si spomeniete. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi a prestaňte užívať Aravu:

- keď pocítite **slabosť**, točenie hlavy alebo závrat alebo **ťažkosti s dýchaním**, pretože to môžu byť príznaky ťažkej alergickej reakcie,
- keď spozorujete rozvíjajúcu sa **kožnú vyrážku** alebo **vredy v ústach**, pretože to môže byť príznakom ťažkých, niekedy život ohrozujúcich reakcií (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, DRESS syndróm (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi)), pozri časť 2.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, keď na sebe spozorujete:

- **bledú pokožku, únavu** alebo **modriny**, pretože to môže byť príznakom porúch krvi spôsobených nerovnováhou rozličných typov krviniek, z ktorých sa skladá krv,
- **únavu, bolesť brucha** alebo **žltáčku** (žlté sfarbenie očí alebo pokožky), pretože to môže byť príznakom ťažkého stavu ako je napríklad zlyhanie pečene, ktoré môže byť smrteľné,
- akékoľvek príznaky **infekcie** ako sú **horúčka, bolesť hrdla** alebo **kašeľ**, keďže tento liek môže zvýšiť pravdepodobnosť ťažkej infekcie, ktorá môže byť život ohrozujúca,
- **kašeľ** alebo **problémy s dýchaním**, pretože to môže naznačovať problémy s pľúcami (intersticiálne ochorenie pľúc alebo pľúcnu hypertenziu alebo pľúcny uzlík),
- nezvyčajné brnenie, slabosť alebo bolesť rúk alebo nôh, pretože to môže znamenať problémy s nervami (periférna neuropatia).

Časté vedľajšie účinky (môže sa vyskytnúť menej ako u 1 z 10 ľudí)

- mierny pokles počtu bielych krviniek (leukopénia),
- mierne alergické reakcie,
- strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti (zvyčajne nevýrazný),
- únava (malátnosť),
- bolesť hlavy, závrat,
- abnormálne pocity na koži ako pichanie (parestézia),
- mierne zvýšenie krvného tlaku,

- kolitída
- hnačka,
- nevoľnosť, vracanie,
- zápal v ústach alebo vredy v ústach,
- bolesť brucha,
- zvýšenie niektorých výsledkov pečeňových testov,
- zvýšené vypadávanie vlasov,
- ekzém, suchá pokožka, vyrážka, svrbenie,
- tendonitída (bolesť spôsobená zápalom v blanách okolo šliach obvykle v nohách alebo rukách,
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi (kreatín fosfokináza).

Menej časté vedľajšie účinky (môže sa vyskytnúť menej ako u 1 zo 100 ľudí)

- pokles počtu červených krviniek (anémia) a pokles počtu krvných doštičiek (trombocytopenia),
- pokles hladiny draslíka v krvi,
- úzkosť,
- poruchy chuti,
- žihľavka (žihľavová vyrážka),
- roztrhnutie šľachy,
- zvýšenie hladiny tukov v krvi (cholesterol a triglyceridy),
- pokles hladiny fosfátu v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môže sa vyskytnúť menej ako u 1 z 1 000 ľudí)

- zvýšenie počtu krviniek nazývaných eozinofily (eozinifília); mierny pokles počtu bielych krviniek (leukopénia); pokles počtu všetkých krviniek (pancytopénia),
- závažné zvýšenie krvného tlaku,
- zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc),
- zvýšenie niektorých pečeňových výsledkov, ktoré sa môžu vyvinúť do závažného stavu, akým je hepatitída a žltáčka,
- ťažké infekcie nazývané sepsa, ktoré môžu byť smrteľné,
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi (laktát dehydrogenáza).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môže sa vyskytnúť menej ako u 1 z 10 000 ľudí)

- závažný pokles niektorých bielych krviniek (agranulocytóza),
- ťažké a potenciálne ťažké alergické reakcie,
- zápal krvných ciev (vaskulitída, vrátane kožnej nekrotizujúcej vaskulitídy),
- problémy s nervami v horných končatinách alebo v nohách (periférna neuropatia),
- zápal pankreasu (pankreatitída),
- ťažké poškodenie pečene ako je zlyhanie pečene alebo nekróza, ktoré môžu byť smrteľné,
- ťažké niekedy život ohrozujúce reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém).

Taktiež sa môžu vyskytnúť ďalšie vedľajšie účinky ako zlyhanie obličiek, pokles hladiny kyseliny močovej v krvi, pľúcna hypertenzia, neplodnosť u mužov (ktorá je vratná po ukončení liečby týmto liekom), kožný lupus (prejavuje sa vo forme vyrážky/erytému na koži vystavenej žiareniu), psoriáza (novovzniknutá alebo zhoršenie existujúcej), DRESS a vred na koži (okružla otvorená rana na koži, cez ktorú je možné vidieť podkožné tkanivá), frekvencia ich výskytu je neznáma.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Aravu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP.
Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Blister: Uchovávajte v pôvodnom obale.

Fľaša: Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.
Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Arava obsahuje

- Liečivo je leflunomid. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.
- Ďalšie zložky sú: kukuričný škrob, povidón (E1201), krospovidón (E1202), bezvodý oxid kremičitý, stearát horečnatý (E470b) a monohydrát laktózy v jadre tablety a taktiež mastenec (E553b), hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171) a makrogol 8000 vo filmovej vrstve.

Ako vyzerá Arava a obsah balenia

Arava 10 mg filmom obalené tablety sú biele až takmer biele a okrúhle.
Potlač na jednej strane: ZBN.

Tablety sú balené v blistroch alebo vo fľašiach.
Dostupné sú balenia po 30 a 100 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

Sanofi, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

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

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Arava 20 mg filmom obalené tablety leflunomid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Arava a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aravu
3. Ako užívať Aravu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Aravu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Arava a na čo sa používa

Arava patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú antireumatiká. Obsahuje liečivo leflunomid.

Arava sa používa na liečenie dospelých pacientov s aktívnym reumatoidným zápalom kĺbov alebo s aktívnym psoriatickým zápalom kĺbov.

Medzi príznaky reumatoidného zápalu kĺbov patrí zápal kĺbov, opuch, pohybové ťažkosti a bolesť. K ďalším príznakom, ktoré vplyvajú na celé telo, patrí strata chuti do jedla, horúčka, strata energie a anémia (nedostatok červených krviniek).

Medzi príznaky aktívneho psoriatického zápalu kĺbov patrí bolesť kĺbov, opuch, pohybové ťažkosti, bolesť a škvrny červenej, šupinatej kože (kožné lézie).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aravu

Neužívajte Aravu:

- ak ste niekedy mali alergickú reakciu na leflunomid (najmä závažnú kožnú reakciu, často sprevádzanú horúčkou, bolesťou kĺbov, červenými škvrnami na koži, alebo pl'uzgiermi napr. Stevensov-Johnsonov syndróm) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6), alebo ak ste alergický na teriflunomid (používaný na liečbu roztrúsenej sklerózy),
- keď máte akékoľvek problémy s **pečeňou**,
- keď máte stredne ťažké až ťažké problémy s **obličkami**,
- keď máte výrazne znížené množstvo **bielkovín v krvi** (hypoproteinémia),
- keď máte akýkoľvek problém, ktorý má vplyv na váš **imunitný systém** (napr. AIDS),
- keď máte akýkoľvek problém s **kostnou dreňou** alebo keď máte nízky počet červených alebo bielych krviniek alebo znížený počet krvných doštičiek,
- keď trpíte ťažkou infekciou,
- keď ste **tehotná**, myslíte si, že môžete byť tehotná alebo dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Aravu

- ak ste niekedy mali **zápal pľúc** (intersticiálne ochorenie pľúc).
- ak ste niekedy mali **tuberkulózu** alebo ak ste niekedy boli v kontakte s niekým, kto má alebo mal tuberkulózu. Váš lekár môže vykonať vyšetrenia, aby videl, či máte tuberkulózu.
- ak ste muž a chcete splodiť dieťa. Nakoľko nemožno vylúčiť, že Arava prechádza do semena, je potrebné používať počas liečby Aravou spoľahlivú antikoncepciu. Muži, ktorí chcú splodiť dieťa, majú upovedomiť lekára, ktorý im môže poradiť prestať užívať Aravu a užívať určité lieky na rýchle a dostatočné odstránenie Aravy z tela. Potom bude potrebné urobiť krvné testy, aby sa potvrdilo, že Arava bola z vášho tela dostatočne odstránená. Potom musíte ešte počkať do oplodnenia najmenej nasledujúce 3 mesiace.
- ak máte podstúpiť špecifický krvný test (hladina vápnika). Môžu byť zistené falošne nízke hladiny vápnika.
- ak sa chystáte podstúpiť alebo ste nedávno podstúpili závažnú operáciu alebo ak máte ešte nezahojenú ranu po operácii. Arava môže zhoršiť hojenie rán.

Arava môže príležitostne spôsobiť určité problémy s krvou, pečeňou, pľúcami alebo nervami v rukách alebo nohách. Taktiež môže spôsobiť niektoré ťažké alergické reakcie (vrátane DRESS syndrómu (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi)) alebo môže zvýšiť pravdepodobnosť výskytu ťažkej infekcie. Viac informácií si, prosím, prečítajte v časti 4 (Možné vedľajšie účinky).

DRESS sa začína príznakmi podobnými chrípke a vyrážkou na tvári, ktorá sa postupne rozširuje a je sprevádzaná vysokou horúčkou, zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov v krvnom teste a zvýšeným počtom určitého typu bielych krviniek (eozinofília) a zdurením lymfatických uzlín.

Pred liečbou a počas liečby Aravou vám lekár bude robiť v pravidelných intervaloch **krvné testy**, aby mohol sledovať váš krvný obraz a pečeň. Lekár vám bude taktiež pravidelne kontrolovať krvný tlak, lebo Arava môže zapríčiniť zvýšenie krvného tlaku.

Ak máte nevysvetliteľnú chronickú hnačku, vyhľadajte lekára. Váš lekár môže vykonať ďalšie testy na diferenciálnu diagnostiku (presnejšie stanovenie diagnózy).

Ak sa u vás počas liečby Aravou objavia vredy na koži (pozri tiež časť 4), vyhľadajte lekára.

Deti a dospievajúci

Užívanie Aravy sa neodporúča u detí a mládeže do veku 18 rokov.

Iné lieky a Arava

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To platí aj pre voľnopredajné lieky.

Je to obzvlášť dôležité najmä keď užívate:

- ďalšie lieky na reumatoidný zápal kĺbov ako sú antimalariká (napr. chlorochín a hydrochlorochín), zlato podávané do svalu alebo zlato na vnútorné použitie, D-penicilamín, azatioprín a ďalšie lieky znižujúce imunitu (napr. metotrexát) pretože tieto kombinácie sa neodporúčajú,
- warfarín a iné lieky, ktoré užívate ústami (používaný na zriedenie krvi), pretože je potrebné sledovanie, aby sa znížilo riziko nežiaducich účinkov tohto lieku
- teriflunomid na roztrúsenú sklerózu
- repaglinid, pioglitazón, nateglinid alebo rosiglitazón na cukrovku
- daunorubicín, doxorubicín, paklitaxel alebo topotekán na rakovinu
- duloxetín na depresiu, neschopnosť udržať moč alebo ochorenie obličiek u diabetikov
- alosetrón na zvládnutie závažnej hnačky
- teofilín na astmu
- tizanidín, na uvoľnenie svalstva
- perorálnu antikoncepciu (obsahujúcu etinylestradiol a levonorgestrel)
- cefaklór, benzylpenicilín (penicilín G), ciprofloxacín na infekcie
- indometacín, ketoprofén na bolesť alebo zápal

- furosemid na ochorenie srdca (močopudný liek, liek na odvodnenie)
- zidovudín na HIV infekciu
- rosuvastatín, simvastatín, atorvastatín, pravastatín na hypercholesterolémiu (vysoký cholesterol)
- sulfasalazín na zápalové ochorenie čriev alebo reumatoidnú artritídu (zápal kĺbov)
- liek, ktorý sa nazýva cholestyramín (používa sa na zníženie vysokej hladiny cholesterolu) alebo aktivované uhlie, pretože tieto lieky môžu znížiť množstvo Aravy, ktoré sa vstrebáva do vášho tela.

Ak už užívate nesteroidné **protizápalové** lieky (NSAID) a/alebo **kortikoidy**, môžete pokračovať v ich užívaní aj po začatí liečby Aravou.

Očkovania

Keď musíte byť zaočkovaný, poraďte sa so svojím lekárom. Určité očkovania sa nesmú robiť počas užívania Aravy a ani určitú dobu po ukončení liečby Aravou.

Arava a jedlo, nápoje a alkohol

Arava sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Počas liečby Aravou sa neodporúča konzumácia alkoholu. Pitie alkoholu počas užívania Aravy môže zvýšiť pravdepodobnosť poškodenia pečene.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Aravu keď ste alebo si myslíte, že by ste mohli byť **tehotná**. Ak ste tehotná alebo otehotniete v období, kedy užívate Aravu, zvyšuje sa riziko, že sa vám narodí dieťa s ťažkým poškodením. Ženy v plodnom veku nesmú užívať Aravu bez používania účinného spôsobu antikoncepcie.

Ak plánujete otehotnieť po ukončení liečby Aravou, povedzte to svojmu lekárovi, pretože potrebujete mať istotu, že sa odstránili z tela všetky stopy Aravy skôr, ako sa pokúsíte otehotnieť. Toto môže trvať až 2 roky. Môže sa to skrátiť na niekoľko týždňov užívaním určitých liekov, ktoré urýchľujú odstránenie Aravy z vášho tela. V každom prípade musí krvný test potvrdiť, že sa Arava dostatočne odstránila z vášho tela a potom by ste mali čakať ešte najmenej jeden mesiac, kým otehotniete.

Ďalšie informácie o laboratórnych testoch získate od svojho lekára.

Ak máte podozrenie, že ste tehotná a užívate Aravu alebo od času, keď ste ukončili liečbu Aravou neuplynuli ešte 2 roky, musíte **okamžite** požiadať lekára o vykonanie tehotenského testu. Ak test potvrdí, že ste tehotná, lekár vám môže navrhnúť liečbu určitými liekmi na rýchle a dostatočné odstránenie Aravy z tela, čím sa môže zmenšiť riziko pre vaše dieťa.

Neužívajte Aravu, ak **dojčíte**, pretože leflunomid prechádza do materského mlieka

Vedenie vozidiel a obsluha strojov:

Arava môže spôsobiť, že budete pociťovať závrat, čo môže zhoršiť vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať. Ak sa vám to stane, nevedzte vozidlo ani nepoužívajte žiadne stroje.

Arava obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že máte intoleranciu niektorých druhov cukrov, kontaktujte svojho lekára skôr, ako začnete užívať tento liek.

3. Ako užívať Aravu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná úvodná dávka Aravy je 100 mg leflunomidu raz za deň v priebehu prvých troch dní. Potom väčšina pacientov potrebuje dávku:

- Na reumatoidný zápal kĺbov: 10 alebo 20 mg Aravy raz za deň, podľa závažnosti ochorenia.
- Na psoriatický zápal kĺbov: 20 mg Aravy raz za deň.

Prehltnite celú tabletu s veľkým množstvom vody.

Môže trvať až 4 týždne alebo dlhšie, kým začnete pociťovať zlepšenie svojho stavu. Niektorí pacienti môžu dokonca pociťovať ďalšie zlepšovanie stavu po 4 až 6 mesiacoch liečby.

Za bežných okolností budete tablety Arava užívať dlhodobo.

Ak užijete viac Aravy, ako máte

Ak užijete viac Aravy ako máte, vyhľadajte svojho lekára alebo inú lekársku pomoc. Podľa možnosti zoberte so sebou obal lieku alebo tablety, aby ste ich mohli ukázať lekárovi.

Ak zabudnete užiť Aravu

Ak ste zabudli užiť dávku a ešte sa nepriblížil čas vašej ďalšej dávky, užite ju hneď, ako si spomeniete. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi a prestaňte užívať Aravu:

- keď pociťte **slabosť**, točenie hlavy alebo závrat alebo **ťažkosti s dýchaním**, pretože to môžu byť príznaky ťažkej alergickej reakcie,
- keď spozorujete rozvíjajúcu sa **kožnú vyrážku** alebo **vredy v ústach**, pretože to môže byť príznakom ťažkých, niekedy život ohrozujúcich reakcií (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, DRESS syndróm (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi)), pozri časť 2.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, keď na sebe spozorujete:

- **bledú pokožku, únavu** alebo **modriny**, pretože to môže byť príznakom porúch krvi spôsobených nerovnováhou rozličných typov krviniek, z ktorých sa skladá krv,
- **únavu, bolesť brucha** alebo žltacku (žlté sfarbenie očí alebo pokožky), pretože to môže byť príznakom ťažkého stavu ako je napríklad zlyhanie pečene, ktoré môže byť smrteľné,
- akékoľvek príznaky **infekcie** ako je **horúčka, bolesť hrdla** alebo **kašeľ**, keďže tento liek môže zvýšiť pravdepodobnosť ťažkej infekcie, ktorá môže byť život ohrozujúca,
- **kašeľ** alebo **problémy s dýchaním**, pretože to môže naznačovať problémy s pľúcami (intersticiálne ochorenie pľúc alebo pľúcnu hypertenziu alebo pľúcny uzlík),
- nezvyčajné brnenie, slabosť alebo bolesť rúk alebo nôh, pretože to môže znamenať problémy s nervami (periférna neuropatia).

Časté vedľajšie účinky (môže sa vyskytnúť menej ako u 1 z 10 ľudí)

- mierny pokles počtu bielych krviniek (leukopénia),
- mierne alergické reakcie,
- strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti (zvyčajne nevýrazný),
- únava (malátnosť),
- bolesť hlavy, závrat,
- abnormálne pocity na koži ako pichanie (parestézia),
- mierne zvýšenie krvného tlaku,
- kolitída

- hnačka,
- nevoľnosť, vracanie,
- zápal v ústach alebo vredy v ústach,
- bolesť brucha,
- zvýšenie niektorých výsledkov pečeňových testov,
- zvýšené vypadávanie vlasov,
- ekzém, suchá pokožka, vyrážka, svrbenie,
- tendonitída (bolesť spôsobená zápalom v blanách okolo šliach obvykle v nohách alebo rukách,
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi (kreatín fosfokináza).

Menej časté vedľajšie účinky (môže sa vyskytnúť menej ako u 1 zo 100 ľudí)

- pokles počtu červených krviniek (anémia) a pokles počtu krvných doštičiek (trombocytopenia),
- pokles hladiny draslíka v krvi,
- úzkosť,
- poruchy chuti,
- žihľavka (žihľavová vyrážka),
- roztrhnutie šľachy,
- zvýšenie hladiny tukov v krvi (cholesterol a triglyceridy),
- pokles hladiny fosfátu v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môže sa vyskytnúť menej ako u 1 z 1 000 ľudí)

- zvýšenie počtu krviniek nazývaných eozinofily (eozinofília); mierny pokles počtu bielych krviniek (leukopénia); pokles počtu všetkých krviniek (pancytopenia),
- závažné zvýšenie krvného tlaku,
- zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc),
- zvýšenie niektorých pečeňových výsledkov, ktoré sa môžu vyvinúť do závažného stavu, akým je hepatitída a žltacka,
- ťažké infekcie nazývané sepsa, ktoré môžu byť smrteľné,
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi (laktát dehydrogenáza).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môže sa vyskytnúť menej ako u 1 z 10 000 ľudí)

- závažný pokles niektorých bielych krviniek (agranulocytóza),
- ťažké a potenciálne ťažké alergické reakcie,
- zápal krvných ciev (vaskulitída, vrátane kožnej nekrotizujúcej vaskulitídy),
- problémy s nervami v horných končatinách alebo v nohách (periférna neuropatia),
- zápal pankreasu (pankreatitída),
- ťažké poškodenie pečene ako je zlyhanie pečene alebo nekróza, ktoré môžu byť smrteľné,
- ťažké niekedy život ohrozujúce reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém).

Taktiež sa môžu vyskytnúť ďalšie vedľajšie účinky ako zlyhanie obličiek, pokles hladiny kyseliny močovej v krvi, pľúcna hypertenzia, neplodnosť u mužov (ktorá je vratná po ukončení liečby týmto liekom), kožný lupus (prejavuje sa vo forme vyrážky/erytému na koži vystavenej žiareniu), psoriáza (novovzniknutá alebo zhoršenie existujúcej), DRESS a vred na koži (okružla otvorená rana na koži, cez ktorú je možné vidieť podkožné tkanivá), frekvencia ich výskytu je neznáma.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Aravu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP.
Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Blister: Uchovávať v pôvodnom obale.

Fľaša: Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.
Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Arava obsahuje

- Liečivo je leflunomid. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.
- Ďalšie zložky sú: kukuričný škrob, povidón (E1201), krospovidón (E1202), bezvodý oxid kremičitý, stearát horečnatý (E470b) a monohydrát laktózy v jadre tablety a taktiež mastenec (E553b), hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 8000 a žltý oxid železa (E172) vo filmovej vrstve.

Ako vyzerá Arava a obsah balenia

Arava 20 mg filmom obalené tablety sú žltkasté až okrové a trojuholníkového tvaru.
Potlač na jednej strane: ZBO.

Tablety sú balené v blistroch alebo vo fľašiach.
Dostupné sú balenia po 30, 50 a 100 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

Sanofi, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

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

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Písomná informácia pre používateľa

Arava 100 mg filmom obalené tablety leflunomid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Arava a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aravu
3. Ako užívať Aravu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Aravu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. ČO JE ARAVA A NA ČO SA POUŽÍVA

Arava patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú antireumatiká. Obsahuje liečivo leflunomid.

Arava sa používa na liečenie dospelých pacientov s aktívnym reumatoidným zápalom kĺbov alebo s aktívnym psoriatickým zápalom kĺbov.

Medzi príznaky reumatoidného zápalu kĺbov patrí zápal kĺbov, opuch, pohybové ťažkosti a bolesť. K ďalším príznakom, ktoré vplývajú na celé telo, patrí strata chuti do jedla, horúčka, strata energie a anémia (nedostatok červených krviniek).

Medzi príznaky aktívneho psoriatického zápalu kĺbov patrí bolesť kĺbov, opuch, pohybové ťažkosti, bolesť a škvrny červenej, šupinatej kože (kožné lézie).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aravu

Neužívajte Aravu:

- ak ste niekedy mali **alergickú** reakciu na leflunomid (najmä závažnú kožnú reakciu, často sprevádzanú horúčkou, bolesťou kĺbov, červenými škvrnami na koži, alebo pl'uzgiermi napr. Stevensov-Johnsonov syndróm) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6), alebo ak ste alergický na teriflunomid (používaný na liečbu roztrúsenej sklerózy),
- keď máte akékoľvek problémy s **pečeňou**,
- keď máte stredne ťažké až ťažké problémy s **obličkami**,
- keď máte výrazne znížené množstvo **bielkovín v krvi** (hypoproteinémia),
- keď máte akýkoľvek problém, ktorý má vplyv na váš **imunitný systém** (napr. AIDS),
- keď máte akýkoľvek problém s **kostnou dreňou** alebo keď máte nízky počet červených alebo bielych krviniek alebo znížený počet krvných doštičiek,
- keď trpíte **ťažkou infekciou**,
- keď ste **tehotná**, myslíte si, že môžete byť tehotná alebo dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Aravu

- ak ste niekedy mali **zápal pľúc** (intersticiálne ochorenie pľúc).
- ak ste niekedy mali **tuberkulózu** alebo ak ste niekedy boli v kontakte s niekým, kto má alebo mal tuberkulózu. Váš lekár môže vykonať vyšetrenia, aby videl, či máte tuberkulózu.
- ak ste muž a chcete splodiť dieťa. Nakoľko nemožno vylúčiť, že Arava prechádza do semena, je potrebné používať počas liečby Aravou spoľahlivú antikoncepciu. Muži, ktorí chcú splodiť dieťa, majú upovedomiť lekára, ktorý im môže poradiť prestať užívať Aravu a užívať určité lieky na rýchle a dostatočné odstránenie Aravy z tela. Potom bude potrebné urobiť krvné testy, aby sa potvrdilo, že Arava bola z vášho tela dostatočne odstránená. Potom musíte ešte počkať do oplodnenia najmenej nasledujúce 3 mesiace.
- ak máte podstúpiť špecifický krvný test (hladina vápnika). Môžu byť zistené falošne nízke hladiny vápnika.
- ak sa chystáte podstúpiť alebo ste nedávno podstúpili závažnú operáciu alebo ak máte ešte nezahojenú ranu po operácii. Arava môže zhoršiť hojenie rán.

Arava môže príležitostne spôsobiť určité problémy s krvou, pečeňou, pľúcami alebo nervami v rukách alebo nohách. Taktiež môže spôsobiť niektoré ťažké alergické reakcie (vrátane DRESS syndrómu (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi)) alebo môže zvýšiť pravdepodobnosť výskytu ťažkej infekcie. Viac informácií si, prosím, prečítajte v časti 4 (Možné vedľajšie účinky).

DRESS sa začína príznakmi podobnými chrípke a vyrážkou na tvári, ktorá sa postupne rozširuje a je sprevádzaná vysokou horúčkou, zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov v krvnom teste a zvýšeným počtom určitého typu bielych krviniek (eozinofília) a zdurením lymfatických uzlín.

Pred liečbou a počas liečby Aravou vám lekár bude robiť v pravidelných intervaloch **krvné testy**, aby mohol sledovať váš krvný obraz a pečeň. Lekár vám bude taktiež pravidelne kontrolovať krvný tlak, lebo Arava môže zapríčiniť zvýšenie krvného tlaku.

Ak máte nevysvetliteľnú chronickú hnačku, vyhľadajte lekára. Váš lekár môže vykonať ďalšie testy na diferenciálnu diagnostiku (presnejšie stanovenie diagnózy).

Ak sa u vás počas liečby Aravou objavia vredy na koži (pozri tiež časť 4), vyhľadajte lekára.

Deti a dospievajúci

Užívanie Aravy sa neodporúča u detí a mládeže do veku 18 rokov.

Iné lieky a Arava

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ešte ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To platí aj pre voľnopredajné lieky.

Je to obzvlášť dôležité najmä keď užívate:

- ďalšie lieky na reumatoidný zápal kĺbov ako sú antimalariká (napr. chlorochín a hydrochlorochín), zlato podávané do svalu alebo zlato na vnútorné použitie, D-penicilamín, azatioprín a ďalšie lieky znižujúce imunitu (napr. metotrexát) pretože tieto kombinácie sa neodporúčajú,
- warfarín a iné lieky, ktoré užívate ústami (používaný na zriedenie krvi), pretože je potrebné sledovanie, aby sa znížilo riziko nežiaducich účinkov tohto lieku
- teriflunomid na roztrúsenú sklerózu
- repaglinid, pioglitazón, nateglinid alebo rosiglitazón na cukrovku
- daunorubicín, doxorubicín, paklitaxel alebo topotekán na rakovinu
- duloxetín na depresiu, neschopnosť udržať moč alebo ochorenie obličiek u diabetikov
- alosetrón na zvládnutie závažnej hnačky
- teofilín na astmu
- tizanidín, na uvoľnenie svalstva
- perorálnu antikoncepciu (obsahujúcu etinylestradiol a levonorgestrel)
- cefaklór, benzylpenicilín (penicilín G), ciprofloxacín na infekcie
- indometacín, ketoprofén na bolesť alebo zápal

- furosemid na ochorenie srdca (močopudný liek, liek na odvodnenie)
- zidovudín na HIV infekciu
- rosuvastatín, simvastatín, atorvastatín, pravastatín na hypercholesterolémiu (vysoký cholesterol)
- sulfasalazín na zápalové ochorenie čriev alebo reumatoidnú artritídu (zápal kĺbov)
- liek, ktorý sa nazýva cholestyramín (používa sa na zníženie vysokej hladiny cholesterolu) alebo aktivované uhlie, pretože tieto lieky môžu znížiť množstvo Aravy, ktoré sa vstrebáva do vášho tela.

Ak už užívate nesteroidné **protizápalové** lieky (NSAID) a/alebo **kortikoidy**, môžete pokračovať v ich užívaní aj po začatí liečby Aravou.

Očkovania

Keď musíte byť zaočkovaný, poraďte sa so svojím lekárom. Určité očkovania sa nesmú robiť počas užívania Aravy a ani určitú dobu po ukončení liečby Aravou.

Arava a jedlo, nápoje a alkohol

Arava sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Počas liečby Aravou sa neodporúča konzumácia alkoholu. Pitie alkoholu počas užívania Aravy môže zvýšiť pravdepodobnosť poškodenia pečene.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Aravu keď ste alebo si myslíte, že by ste mohli byť **tehotná**. Ak ste tehotná alebo otehotniete v období, kedy užívate Aravu, zvyšuje sa riziko, že sa vám narodí dieťa s ťažkým poškodením. Ženy v plodnom veku nesmú užívať Aravu bez používania účinného spôsobu antikoncepcie.

Ak plánujete otehotnieť po ukončení liečby Aravou, povedzte to svojmu lekárovi, pretože potrebujete mať istotu, že sa odstránili z tela všetky stopy Aravy skôr, ako sa pokúsíte otehotnieť. Toto môže trvať až 2 roky. Môže sa to skrátiť na niekoľko týždňov užívaním určitých liekov, ktoré urýchľujú odstránenie Aravy z vášho tela. V každom prípade musí krvný test potvrdiť, že sa Arava dostatočne odstránila z vášho tela a potom by ste mali čakať ešte najmenej jeden mesiac, kým otehotniete.

Ďalšie informácie o laboratórnych testoch získate od svojho lekára.

Ak máte podozrenie, že ste tehotná a užívate Aravu alebo od času, keď ste ukončili liečbu Aravou neuplynuli ešte 2 roky, musíte **okamžite** požiadať lekára o vykonanie tehotenského testu. Ak test potvrdí, že ste tehotná, lekár vám môže navrhnúť liečbu určitými liekmi na rýchle a dostatočné odstránenie Aravy z tela, čím sa môže zmenšiť riziko pre vaše dieťa.

Neužívajte Aravu, ak **dojčíte**, pretože leflunomid prechádza do materského mlieka

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Arava môže spôsobiť, že budete pociťovať závrat, čo môže zhoršiť vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať. Ak sa vám to stane, nevedzte vozidlo ani nepoužívajte žiadne stroje.

Arava obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že máte intoleranciu niektorých druhov cukrov, kontaktujte svojho lekára skôr, ako začnete užívať tento liek.

3. Ako užívať Aravu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná úvodná dávka Aravy je 100 mg leflunomidu raz za deň v priebehu prvých troch dní. Potom väčšina pacientov potrebuje dávku:

- Na reumatoidný zápal kĺbov: 10 alebo 20 mg Aravy raz za deň, podľa závažnosti ochorenia.
- Na psoriatický zápal kĺbov: 20 mg Aravy raz za deň.

Prehltnite celú tabletu s veľkým množstvom vody.

Môže trvať až 4 týždne alebo dlhšie, kým začnete pociťovať zlepšenie svojho stavu. Niektorí pacienti môžu dokonca pociťovať ďalšie zlepšovanie stavu po 4 až 6 mesiacoch liečby.

Za bežných okolností budete tablety Arava užívať dlhodobo.

Ak užijete viac Aravy, ako máte

Ak užijete viac Aravy ako máte, vyhľadajte svojho lekára alebo inú lekársku pomoc. Podľa možnosti zoberte so sebou obal lieku alebo tablety, aby ste ich mohli ukázať lekárovi.

Ak zabudnete užiť Aravu

Ak ste zabudli užiť dávku a ešte sa nepriblížil čas vašej ďalšej dávky, užite ju hneď, ako si spomeniete. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi a prestaňte užívať Aravu:

- keď pociťte **slabosť**, točenie hlavy alebo závrat alebo **ťažkosti s dýchaním**, pretože to môžu byť príznaky ťažkej alergickej reakcie,
- keď spozorujete rozvíjajúcu sa **kožnú vyrážku** alebo **vredy v ústach**, pretože to môže byť príznakom ťažkých, niekedy život ohrozujúcich reakcií (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, DRESS syndróm (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi)), pozri časť 2.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, keď na sebe spozorujete:

- **bledú pokožku, únavu** alebo **modriny**, pretože to môže byť príznakom porúch krvi spôsobených nerovnováhou rozličných typov krviniek, z ktorých sa skladá krv,
- **únavu, bolesť brucha** alebo **žltáčku** (žlté sfarbenie očí alebo pokožky), pretože to môže byť príznakom ťažkého stavu ako je napríklad zlyhanie pečene, ktoré môže byť smrteľné,
- akékoľvek príznaky **infekcie** ako je **horúčka, bolesť hrdla** alebo **kašeľ**, keďže tento liek môže zvýšiť pravdepodobnosť ťažkej infekcie, ktorá môže byť život ohrozujúca,
- **kašeľ** alebo **problémy s dýchaním**, pretože to môže naznačovať problémy s pľúcami (intersticiálne ochorenie pľúc alebo pľúcnu hypertenziu alebo pľúcny uzlík),
- nezvyčajné brnenie, slabosť alebo bolesť rúk alebo nôh, pretože to môže znamenať problémy s nervami (periférna neuropatia).

Časté vedľajšie účinky (môže sa vyskytnúť menej ako u 1 z 10 ľudí)

- mierny pokles počtu bielych krviniek (leukopénia),
- mierne alergické reakcie,
- strata chuti do jedla, úbytok hmotnosti (zvyčajne nevýrazný),
- únava (malátnosť),
- bolesť hlavy, závrat,
- abnormálne pocity na koži ako pichanie (parestézia),
- mierne zvýšenie krvného tlaku,
- kolitída

- hnačka,
- nevoľnosť, vracanie,
- zápal v ústach alebo vredy v ústach,
- bolesť brucha,
- zvýšenie niektorých výsledkov pečeňových testov,
- zvýšené vypadávanie vlasov,
- ekzém, suchá pokožka, vyrážka, svrbenie,
- tendonitída (bolesť spôsobená zápalom v blanách okolo šliach obvykle v nohách alebo rukách,
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi (kreatín fosfokináza).

Menej časté vedľajšie účinky (môže sa vyskytnúť menej ako u 1 zo 100 ľudí)

- pokles počtu červených krviniek (anémia) a pokles počtu krvných doštičiek (trombocytopenia).
- pokles hladiny draslíka v krvi,
- úzkosť,
- poruchy chuti,
- žihľavka (žihľavová vyrážka),
- roztrhnutie šľachy,
- zvýšenie hladiny tukov v krvi (cholesterol a triglyceridy),
- pokles hladiny fosfátu v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môže sa vyskytnúť menej ako u 1 z 1 000 ľudí)

- zvýšenie počtu krviniek nazývaných eozinofily (eozinofília); mierny pokles počtu bielych krviniek (leukopénia); pokles počtu všetkých krviniek (pancytopenia),
- závažné zvýšenie krvného tlaku,
- zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc),
- zvýšenie niektorých pečeňových výsledkov, ktoré sa môžu vyvinúť do závažného stavu, akým je hepatitída a žltáčka,
- ťažké infekcie nazývané sepsa, ktoré môžu byť smrteľné,
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi (laktát dehydrogenáza).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môže sa vyskytnúť menej ako u 1 z 10 000 ľudí)

- závažný pokles niektorých bielych krviniek (agranulocytóza),
- ťažké a potenciálne ťažké alergické reakcie,
- zápal krvných ciev (vaskulitída, vrátane kožnej nekrotizujúcej vaskulitídy),
- problémy s nervami v horných končatinách alebo v nohách (periférna neuropatia),
- zápal pankreasu (pankreatitída),
- ťažké poškodenie pečene ako je zlyhanie pečene alebo nekróza, ktoré môžu byť smrteľné,
- ťažké niekedy život ohrozujúce reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multifonný erytém).

Taktiež sa môžu vyskytnúť ďalšie vedľajšie účinky ako zlyhanie obličiek, pokles hladiny kyseliny močovej v krvi, pľúcna hypertenzia, neplodnosť u mužov (ktorá je vratná po ukončení liečby týmto liekom), kožný lupus (prejavuje sa vo forme vyrážky/erytému na koži vystavenej žiareniu), psoriáza (novovzniknutá alebo zhoršenie existujúcej), DRESS a vred na koži (okružla otvorená rana na koži, cez ktorú je možné vidieť podkožné tkanivá), frekvencia ich výskytu je neznáma.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Aravu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP.
Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tablety uchovávajte v pôvodnom obale.

Nevlikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.
Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Arava obsahuje

- Liečivo je leflunomid. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg leflunomidu.
- Ďalšie zložky sú: kukuričný škrob, povidón (E1201), krospovidón (E1202), mastenec (E553b), bezvodý oxid kremičitý, stearát horečnatý (E470b) a monohydrát laktózy v jadre tablety a taktiež mastenec (E553b), hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171) a makrogol 8000 vo filmovej vrstve.

Ako vyzerá Arava a obsah balenia

Arava 100 mg filmom obalené tablety sú biele až takmer biele a okrúhle.
Potlač na jednej strane: ZBP.

Tablety sú balené v blistroch.
Dostupné je balenie po 3 tablety.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

Sanofi, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

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

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.