

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Arava 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg leflunomida.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 78 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela do skoraj bela, okrogla filmsko obložena tableta, z napisom ZBN na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Leflunomid je indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z:

- aktivnim revmatoidnim artritisom kot imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo (DMARD - disease-modifying antirheumatic drug),
- aktivnim psoriatičnim artritisom.

Nedavno ali sočasno zdravljenje s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) lahko poveča tveganje za resne neželene učinke; zato je treba pri uvedbi leflunomida skrbno pretehtati korist in tveganje tega zdravljenja.

Tveganje za resne neželene učinke lahko poleg tega poveča tudi prehod z leflunomida na drugo imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo brez postopka izpiranja (glejte poglavje 4.4), in to celo dalj časa po prehodu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje lahko prične in nadzira le specialist, ki ima izkušnje pri zdravljenju revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa.

Alanin-aminotransferazo (ALT) oz. serumsko glutamat-piruvat-transferazo (SGPT) in celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko in številom trombocitov, je treba preveriti sočasno in z enako pogostnostjo:

- pred uvedbo leflunomida
- (vsaka dva tedna) v prvih 6 mesecih zdravljenja in
- potem vsakih 8 tednov (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

- Pri revmatoidnem artritisu: zdravljenje z leflunomidom se ponavadi začne z začetnim odmerkom 100 mg enkrat na dan 3 dni. Izpustitev začetnega odmerka lahko zmanjša tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 5.1).

Priporočeni vzdrževalni odmerek je 10 do 20 mg leflunomida enkrat na dan, odvisno od resnosti (aktivnosti) obolenja.

- Pri psoriatičnem artritisu: zdravljenje z leflunomidom se začne z začetnim odmerkom 100 mg enkrat na dan 3 dni.

Priporočeni vzdrževalni odmerek je 20 mg leflunomida enkrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Terapevtski učinek se ponavadi pojavi po 4 do 6 tednih in se lahko dodatno povečuje še do 4 do 6 mesecev.

Pri bolnikih z blago ledvično insuficienco odmerka ni treba prilagajati.

Prav tako odmerka ni treba prilagajati pri bolnikih, starejših od 65 let.

Pediatrična populacija

Zdravila Arava ni priporočljivo uporabljati za bolnike do 18. leta starosti, ker učinkovitost in varnost pri juvenilnem revmatoidnem artritisu (JRA) nista ugotovljeni (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Tablete Arava so za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti cele, z zadostno količino tekočine. Zaužitje leflunomida s hrano ne vpliva na obseg njegove absorpcije.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost (posebno s predhodnim Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo, multifornim eritemom) na učinkovino, osnovni aktivni presnovek teriflunomid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter.
- Bolniki s hudo imunsko pomanjkljivostjo, npr. AIDS.
- Bolniki z občutno okvarjenim delovanjem kostnega mozga ali izrazito anemijo, levkopenijo, nevтроpenijo ali trombocitopenijo, katerih vzrok ni revmatoidni ali psoriatični artritis.
- Bolniki z resnimi okužbami (glejte poglavje 4.4).
- Bolniki z zmerno do hudo ledvično insuficienco, ker v tej skupini ni dovolj kliničnih izkušenj.
- Bolniki s hudo hipoproteinemijo, npr. pri nefrotskem sindromu.
- Nosečnice in ženske v rodni dobi, ki med zdravljenjem z leflunomidom ne uporabljajo zanesljive kontracepcije; to velja tudi še po zdravljenju, vse dokler je plazemska koncentracija aktivnega presnovka nad 0,02 mg/l (glejte poglavje 4.6). Pred začetkom zdravljenja z leflunomidom je treba izključiti nosečnost.
- Doječe ženske (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasna uporaba hepatotoksičnih ali hematotoksičnih imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (npr. metotreksata) ni priporočljiva.

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, ima dolg razpolovni čas, ponavadi od 1 do 4 tedne. Resni neželeni učinki (npr. hepatotoksični in hematotoksični učinki ali alergijske reakcije, glejte spodaj) se lahko pojavijo tudi po prekinitvi zdravljenja z leflunomidom. Če se pojavijo takšni toksični učinki oz. če je zaradi kateregakoli drugega razloga potrebno A771726 nemudoma očistiti iz telesa, je potrebno

slediti postopku izpiranja. Postopek se lahko ponavlja, v kolikor je to klinično potrebno.

Za postopke izpiranja in druge priporočene ukrepe v primeru načrtovane ali nenačrtovane nosečnosti glejte poglavje 4.6.

Jetrne reakcije

Med zdravljenjem z leflunomidom so opisani redki primeri hude okvare jeter, tudi s smrtnim izidom. Večina primerov se je pojavila v prvih 6 mesecih zdravljenja. Pogosto so ti bolniki sočasno dobivali druga hepatotoksična zdravila. Strogo upoštevanje priporočil za nadziranje je ključnega pomena.

ALT (SGPT) je treba preveriti pred uvedbo leflunomida in z enako pogostnostjo kot celotno krvno sliko (vsaka dva tedna) v prvih 6 mesecih zdravljenja, potem pa vsakih 8 tednov.

V primeru zvišanja ALT (SGPT) med 2- in 3- kratno zgornjo mejo normalne vrednosti je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka z 20 mg na 10 mg in vsak teden opravljati kontrole. Če zvišanje ALT (SGPT) na več kot 2-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti traja ali če presega 3-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti, je uporabo leflunomida treba prekiniti in začeti postopke izpiranja. Nadziranje jetrnih encimov je priporočljivo nadaljevati tudi po prekinitvi zdravljenja z leflunomidom, vse dokler se njihove vrednosti ne normalizirajo.

Zaradi možnosti aditivnih hepatotoksičnih učinkov naj bolniki med zdravljenjem z leflunomidom ne pijejo alkohola.

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, je v veliki meri vezan na beljakovine in se odstranjuje z jetrno presnovo in biliarno sekrecijo, zato je mogoče pri bolnikih s hipoproteinemijo pričakovati zvišano koncentracijo A771726 v plazmi. Zdravilo Arava je kontraindicirano pri bolnikih s hudo hipoproteinemijo ali okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3).

Hematološke reakcije

Pred začetkom zdravljenja z leflunomidom je treba hkrati z ALT določiti celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko in številom trombocitov; prvih 6 mesecev zdravljenja jo je treba ponavljati vsaka 2 tedna, potem pa vsakih 8 tednov.

Tveganje za pojav hematoloških motenj je večje pri bolnikih z obstoječo anemijo, levkopenijo in/ali trombocitopenijo, pri bolnikih z okvarjenim delovanjem kostnega mozga in tistih s tveganjem za supresijo kostnega mozga. Če se pojavijo ti učinki, pride za znižanje koncentracije A771726 v plazmi v poštev postopek izpiranja (glejte spodaj).

V primeru hudih hematoloških reakcij, vključno s pancitopenijo, je treba prekiniti uporabo zdravila Arava in morebitnih drugih mielosupresivnih zdravil ter začeti postopek izpiranja leflunomida.

Kombinacije z drugimi zdravili

Uporaba leflunomida z antimalariki, ki se uporabljajo pri revmatičnih boleznih (npr. s klorokinom ali hidroksiklorokinom), intramuskularnim ali peroralnim zlatom, D-penicilaminom, azatioprinom in drugimi imunosupresivnimi zdravili, vključno z zaviralci tumorje nekrotizirajočim faktorjem alfa, doslej v randomiziranih preskušanjih ni bila zadosti raziskana (z izjemo metotreksata, glejte poglavje 4.5). Nevarnosti, povezane s kombiniranim, zlasti dolgoročnim zdravljenjem, niso znane. Ker lahko takšno zdravljenje povzroči aditivne ali celo sinergistične (npr. hepato- ali hemato-) toksične učinke, kombiniranje z drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) ni priporočljivo.

Teriflunomida in leflunomida ni priporočljivo uporabljati hkrati, ker je leflunomid matična spojina teriflunomida.

Prehod na druga zdravila

Ker leflunomid ostane dolgo v telesu, lahko prehod na drugo imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo (npr. metotreksat) brez postopka izpiranja (glejte spodaj) celo dolgo časa po prehodu povzroči dodatna tveganja (tj. kinetične interakcije, organotoksične učinke).

Podobno lahko nedavno zdravljenje s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) zveča tveganje za pojav neželenih učinkov; zato je treba uvedbo zdravljenja z leflunomidom skrbno pretehtati upoštevaje koristi in tveganja; v začetnem obdobju po zamenjavi je priporočljivo natančnejše nadziranje.

Kožne reakcije

V primeru ulcerativnega stomatitisa je treba zdravljenje z leflunomidom prekiniti.

Zelo redko so pri bolnikih, zdravljenih z leflunomidom, opisani Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza in neželene reakcije z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Čim se na koži in/ali sluznici pojavijo reakcije, ki zbujajo sum na takšne hude reakcije, je treba prekiniti uporabo zdravila Arava in drugih zdravil, ki bi jih lahko povzročila, in takoj začeti postopek izpiranja. V teh primerih je nujno popolno izpiranje. Ponovna uporaba leflunomida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Po jemanju leflunomida so poročali o posturalni psoriazi in njenem poslabšanju. Glede na bolnikovo bolezen in njeno anamnezo je treba premisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom.

Med zdravljenjem z leflunomidom se lahko bolnikom pojavijo kožne razjede. V primeru suma na kožno razjedo, povezano z leflunomidom, ali če kožna razjeda vztraja kljub ustreznemu zdravljenju, je treba razmisliti o prenehanju uporabe leflunomida in izvedbi popolnega postopka izpiranja. Odločitev o ponovnem zdravljenju z leflunomidom po kožnih razjedah mora temeljiti na klinični presoji o ustreznem celjenju rane.

Med zdravljenjem z leflunomidom se lahko pri bolnikih pojavi moteno celjenje ran po operaciji. Na podlagi individualne ocene je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z leflunomidom v perioperativnem obdobju in o izvedbi postopka izpiranja, kot je opisano spodaj. V primeru prekinitve mora odločitev o nadaljevanju zdravljenja z leflunomidom temeljiti na klinični oceni ustreznega celjenja rane.

Okužbe

Znano je, da lahko zdravila z imunosupresivnim delovanjem, kakršno je leflunomid, zvečajo dovzetnost bolnikov za okužbe, vključno z oportunističnimi. Okužbe so lahko hujše narave, zato utegne biti potrebno zgodnje in odločno zdravljenje. Če se pojavijo hude, neobvladane okužbe, utegneta biti potrebna prekinitve zdravljenja z leflunomidom in postopek izpiranja, kot je opisano spodaj.

Poročali so o redkih primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) bolnikov, ki so prejeli leflunomid poleg ostalih zdravil z imunosupresivnim delovanjem.

Pred začetkom zdravljenja je treba vse bolnike oceniti glede aktivne in neaktivne ("latentne") tuberkuloze v skladu z lokalnimi priporočili. To lahko obsega zdravstveno anamnezo, ugotavljanje možnih predhodnih stikov s tuberkulozo in/ali ustrezne presejalne postopke, npr. rentgensko slikanje pljuč, tuberkulinski test in/ali preskus sproščanja interferona gama, če pride v poštev. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabilih bolnikih. Bolnike, ki imajo v anamnezi tuberkulozo, je treba skrbno kontrolirati, ker obstaja možnost za reaktiviranje okužbe.

Reakcije dihal

Med zdravljenjem z leflunomidom je bila opisana intersticijska bolezen pljuč, pa tudi redki primeri pljučne hipertenzije (glejte poglavje 4.8). Tveganje za njun pojav je lahko povečano pri bolnikih z anamnezo intersticijske bolezni pljuč.

Intersticijska bolezen pljuč je potencialno smrtna bolezen, ki se med zdravljenjem lahko pojavi akutno. Pljučni simptomi, npr. kašelj in dispneja, so lahko razlog za prekinitve zdravljenja in nadaljnjo preiskavo, če je to potrebno.

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Arava, so poročali o primerih periferne nevropatije. Večini bolnikov se je po prenehanju jemanja zdravila Arava stanje izboljšalo. V končnem izidu je bila opazna velika variabilnost, t.j. pri nekaterih bolnikih je nevropatija izginila, drugi pa so imeli stalne simptome. Starost nad 60 let, sočasna uporaba nevrotoksičnih zdravil in sladkorna bolezen lahko povečajo tveganje za periferno nevropatijo. Če bolnik med jemanjem zdravila Arava razvije periferno nevropatijo, je potrebno razmisliti o ukinitvi terapije z zdravilom Arava in o izvajanju postopka za eliminacijo zdravila (glejte poglavje 4.4).

Kolitis

Pri bolnikih, zdravljenih z leflunomidom, so poročali o kolitisu, vključno z mikroskopskim kolitisom. Pri bolnikih, zdravljenih z leflunomidom, pri katerih se pojavi nepojasnjena kronična driska, je treba izvesti ustrezne diagnostične postopke.

Krvni tlak

Krvni tlak je treba preveriti pred začetkom zdravljenja z leflunomidom in redno med zdravljenjem.

Zaploditev otroka (priporočila za moške)

Moški bolniki se morajo zavedati možnih toksičnih učinkov za plod, ki jih lahko posreduje moški. Zato je tudi med njihovim zdravljenjem z leflunomidom potrebna zanesljiva kontracepcija.

Specifičnih podatkov o toksičnih učinkih za plod, ki jih lahko posreduje moški, ni. Študije na živalih za oceno tega specifičnega tveganja ni bilo. Da bi čim bolj zmanjšali morebitno tveganje, morajo moški, ki želijo zaploditi otroka, nehati uporabljati leflunomid in 11 dni jemati po 8 g holestiramina 3-krat na dan ali 11 dni jemati po 50 g aktivnega oglja v prahu 4-krat na dan.

V obeh primerih se nato prvič izmeri plazemska koncentracija A771726. Potem je treba koncentracijo A771726 v plazmi znova izmeriti po intervalu vsaj 14 dni. Če je ta koncentracija v obeh primerih manjša od 0,02 mg/l in po vsaj 3-mesečnem čakalnem obdobju, je tveganje toksičnosti za plod zelo majhno.

Postopek izpiranja

Trikrat na dan se daje po 8 g holestiramina. Druga možnost je uporaba 50 g aktivnega oglja v prahu, 4-krat na dan. Popolno izpiranje ponavadi traja 11 dni. Trajanje izpiranja se lahko prilagodi glede na klinične ali laboratorijske parametre.

Laktoza

Zdravilo Arava vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Vpliv na določanje ravni ioniziranega kalcija

Pri merjenju ravni ioniziranega kalcija se med zdravljenjem z leflunomidom in/ali teriflunomidom

(aktivnim presnovkom leflunomida) lahko pokažejo lažno znižane vrednosti, odvisno od vrste uporabljenega analizatorja za ionizirani kalcij (npr. plinski analizator krvi). Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z leflunomidom ali teriflunomidom, podvomiti o verodostojnosti opaženih znižanih ravni ioniziranega kalcija. V primeru dvomljivih meritev je priporočljivo določiti koncentracijo kalcija v serumu, korigirano glede na skupni albumin.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Če se leflunomid uporabi sočasno s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi zdravili ali če zdravljenju z leflunomidom sledi zdravljenje s takšnimi zdravili brez obdobja izpiranja, se lahko neželeni učinki stopnjujejo (glejte tudi smernice glede kombiniranja z drugimi zdravili, poglavje 4.4). V začetnem obdobju po zamenjavi je zato priporočljivo natančnejše spremljanje jetrnih encimov in hematoloških parametrov.

Metotreksat

V majhni ($n = 30$) študiji sočasne uporabe leflunomida (10 do 20 mg na dan) in metotreksata (10 do 25 mg na teden) se je pri 5 od 30 bolnikov pojavilo 2- do 3-kratno zvišanje jetrnih encimov. V vseh primerih je zvišanje izginilo, pri 2 bolnikih ob nadaljevanju uporabe obeh zdravil in pri 3 po opustitvi leflunomida. Pri drugih 5 bolnikih se je pojavilo več kot 3-kratno zvišanje. Tudi pri teh je izginilo, pri 2 ob nadaljevanju uporabe obeh zdravil in pri 3 po opustitvi leflunomida.

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni bilo ugotovljenih farmakokinetičnih interakcij med leflunomidom (10 do 20 mg na dan) in metotreksatom (10 do 25 mg na teden).

Cepljenja

O učinkovitosti in varnosti cepljenj med zdravljenjem z leflunomidom ni kliničnih podatkov. Vendar cepljenje z živim oslabljenim cepivom ni priporočljivo. Pri odločanju za uporabo živega oslabljenega cepiva po koncu zdravljenja z zdravilom Arava je treba upoštevati dolg razpolovni čas leflunomida.

Varfarin in drugi kumarinski antikoagulant

Med sočasno uporabo leflunomida in varfarina so opisani primeri podaljšanja protrombinskega časa. V klinični farmakološki študiji (glejte spodaj) so ugotovili farmakodinamično medsebojno delovanje varfarina in A771726. Zato so med sočasno uporabo varfarina ali drugih kumarinskih antikoagulantov priporočljivi skrbno spremljanje in kontrole internacionalnega normaliziranega razmerja (INR).

NSAIDs/kortikosteroidi

Če bolnik že prejema nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs - nonsteroidal anti-inflammatory drugs), kortikosteroide ali oboje, jih lahko po začetku jemanja leflunomida uporablja še naprej.

Vpliv drugih zdravil na leflunomid:

Holestiramin ali aktivno oglje

Bolniki, ki dobivajo leflunomid, naj ne jemljejo holestiramina ali aktivnega oglja v prahu, ker hitro in pomembno znižata plazemsko koncentracijo A771726 (aktivnega presnovka leflunomida; glejte tudi poglavje 5). Domnevni mehanizem tega učinka je prekinitev enterohepatične recirkulacije in/ali gastrointestinalna dializa A771726.

Zaviralci in induktorji CYP450

Študije zavrtja *in vitro* z mikrosomi človeških jeter kažejo, da so v presnovo leflunomida vključeni

1A2, 2C19 in 3A4 citokroma P450 (CYP). Študija interakcij z leflunomidom in cimetidinom (nespecifičnim šibkim zaviralcem citokroma P450) *in vivo* ni pokazala pomembnega vpliva na izpostavljenost A771726. Po sočasni aplikaciji enega samega odmerka leflunomida osebam, ki so prejemale ponavljajoče se odmerke rifampicina (nespecifičnega induktorja citokroma P450), so se najvišje koncentracije A771726 zvišale za približno 40 %, AUC pa se ni pomembno spremenila. Mehanizem tega učinka ni jasen.

Vpliv leflunomida na druga zdravila:

Peroralni kontraceptivi

V študiji, v kateri so zdravim prostovoljkam dajali leflunomid sočasno s trifaznimi kontracepcijskimi tabletami, ki so vsebovale 30 µg etinilestradiola, se kontracepcijsko delovanje tablet ni zmanjšalo, farmakokinetika A771726 pa je bila v predvidenem območju.

Opazili so farmakokinetično interakcijo peroralnih kontraceptivov in A771726 (glejte spodaj).

Z A771726 (glavnim aktivnim presnovkom leflunomida) so opravili naslednje študije farmakokinetičnega in farmakodinamičnega medsebojnega delovanja. Ker med uporabo leflunomida v priporočenih odmerkih ni mogoče izključiti podobnih medsebojnih delovanj, je treba med zdravljenjem z leflunomidom upoštevati naslednje rezultate študij in priporočila:

Vpliv na repaglinid (substrat CYP2C8)

Po večkratnih odmerkih A771726 so ugotovili povečanje povprečne C_{max} repaglinida za 1,7-krat in njegove povprečne AUC za 2,4-krat; to kaže, da A771726 *in vivo* zavira CYP2C8. Med uporabo zdravil, ki se presnavljajo s CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel, pioglitazon ali rosiglitazon), je izpostavljenost lahko večja, zato je bolnike, ki prejemajo takšna zdravila, priporočljivo kontrolirati.

Vpliv na kofein (substrat CYP1A2)

Ponavljajoči se odmerki A771726 so zmanjšali povprečno C_{max} kofeina (ki je substrat CYP1A2) za 18 % in njegovo povprečno AUC za 55 %; to kaže, da A771726 *in vivo* morda šibko inducira CYP1A2. Zato je treba med zdravljenjem previdno uporabljati zdravila, ki se presnavljajo s CYP1A2 (npr. duloksetin, alosetron, teofilin in tizanidin), ker lahko zmanjša učinkovitost teh zdravil.

Vpliv na substrate prenašalca organskih anionov 3 (OAT3)

Po večkratnih odmerkih A771726 so ugotovili povečanje povprečne C_{max} cefaklorja za 1,43-krat in njegove povprečne AUC za 1,54-krat; to kaže, da A771726 *in vivo* zavira OAT3. Zato je med sočasno uporabo s substrati OAT3, kakršni so cefaklor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat ali zidovudin, priporočljiva previdnost.

Vpliv na substrate BCRP (BCRP - Breast Cancer Resistance Protein) in/ali transportne polipeptide organskih anionov B1 in B3 (OATP1B1/B3)

Po večkratnih odmerkih A771726 se je povprečna C_{max} rosuvastatina povečala za 2,65-krat in njena povprečna AUC za 2,51-krat. Vendar to povečanje izpostavljenosti rosuvastatinu v plazmi ni opazno vplivalo na aktivnost HMG-CoA-reduktaze. Če sta uporabljena skupaj, odmerek rosuvastatina ne sme preseči 10 mg enkrat na dan. Previdnost je potrebna tudi v primeru sočasne uporabe drugih substratov BCRP (npr. metotreksata, topotekana, sulfasalazina, daunorubicina, doksorubicina) in družine OATP, zlasti zaviralcev HMG-CoA-reduktaze (npr. simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotreksata, nateglinida, repaglinida, rifampicina). Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov prekomerne izpostavljenosti zdravilom in v poštev pride zmanjšanje odmerka teh zdravil.

Vpliv na peroralne kontraceptive (0,03 mg etinilestradiola in 0,15 mg levonorgestrela)

Po ponavljajočih se odmerkih A771726 se je povprečna C_{max} etinilestradiola povečala za 1,58-krat in njena povprečna AUC₀₋₂₄ za 1,54-krat; povprečna C_{max} levonorgestrela se je povečala za 1,33-krat in povprečna AUC₀₋₂₄ za 1,41-krat). Sicer ni pričakovati, da bi to medsebojno delovanje poslabšalo učinkovitost peroralnih kontraceptivov, razmisliti pa je treba o vrsti peroralne kontracepcije.

Vpliv na varfarin (substrat CYP2C9)

Ponavljajoči se odmerki A771726 niso vplivali na farmakokinetiko S-varfarina; to kaže, da A771726 ni ne zaviralec ne induktor CYP2C9. Toda med sočasno uporabo A771726 in varfarina se je največja vrednost internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) v primerjavi z uporabo samega varfarina zmanjšala za 25 %. Zato so med sočasno uporabo varfarina priporočljivi skrbno spremljanje in kontrole INR.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, domnevno povzroča resne okvare ploda, če ga jemljejo nosečnice.

Zdravilo Arava je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do dve leti po prenehanju zdravljenja (glejte tudi "čakalno obdobje" spodaj), ali do 11 dni po prenehanju zdravljenja (glejte skrajšani "postopek izpiranja" spodaj).

Če se pojavi zamuda menstruacije ali obstaja kakšen drug razlog za sum, da je bolnica zanosila, mora o tem takoj obvestiti zdravnika in se z njim dogovoriti za nosečnostni test; če je nosečnostni test pozitiven, se morata zdravnik in bolnica pogovoriti o tveganjih v nosečnosti. Hitro zmanjšanje krvne koncentracije aktivnega presnovka s postopkom za eliminacijo zdravila (opisanim spodaj) takoj ob zamudi menstruacije morda lahko zmanjša tveganje leflunomida za plod.

V mali prospektivni študiji, ki je vključevala ženske (n=64), ki so nenačrtovano zanosile in prejemale leflunomid v obdobju, ki ni bil daljši od treh tednov po zanositvi in je vključeval tudi obdobje postopka eliminacije zdravila iz telesa, niso opazili statistično pomembnih razlik ($p=0,13$) v skupnem številu večjih strukturnih defektov (5,4%), v primerjavi z obema primerjanimi skupinama (4,2% v skupini, ki je identična glede na bolezen [n=108] in 4,2% v skupini zdravih nosečnic [n=78]).

Pri ženskah, ki prejemajo leflunomid in želijo zanositi, je treba z enim od naslednjih postopkov zagotoviti, da plod ne bo izpostavljen toksični koncentraciji A771726 (ciljna koncentracija je pod 0,02 mg/l):

Čakalno obdobje

Pričakovati je mogoče, da bo plazemska koncentracija A771726 dolgo časa nad 0,02 mg/l. Znižanje koncentracije pod 0,02 mg/l je mogoče pričakovati približno 2 leti po prenehanju zdravljenja z leflunomidom.

Po 2-letnem čakalnem obdobju se prvič izmeri plazemsko koncentracijo A771726.

Potem je treba plazemsko koncentracijo A771726 znova izmeriti po intervalu vsaj 14 dni. Če je plazemska koncentracija v obeh primerih manjša od 0,02 mg/l, ni pričakovati tveganja za teratogenost.

Za dodatne informacije o testiranju vzorca se obrnite na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali njegovega lokalnega predstavnika (glejte poglavje 7).

Postopek izpiranja

Po prenehanju zdravljenja z leflunomidom:

- se v obdobju 11 dni uporabi po 8 g holestiramina 3-krat na dan,
- druga možnost je, da se v obdobju 11 dni uporabi po 50 g aktivnega oglja v prahu 4-krat na dan.

Vendar je tudi po kateremkoli od obeh postopkov izpiranja treba koncentracijo preveriti z 2 ločenima testoma v presledku vsaj 14 dni, z zanositvijo pa počakati še en mesec in pol po prvem znižanju

plazemske koncentracije pod 0,02 mg/l.

Ženskam v rodni dobi je treba povedati, da morajo po koncu zdravljenja upoštevati 2-letno čakalno obdobje, preden smejo zanositi. Če približno 2-letno čakalno obdobje, med katerim je treba zagotoviti zanesljivo kontracepcijo, za žensko ni primerno, je priporočljiva profilaktična izvedba izpiranja.

Tako holestiramin kot aktivno oglje v prahu lahko vplivata na absorpcijo estrogenov in progestagenov, tako da peroralni kontraceptivi med postopkom izpiranja s holestiraminom ali aktivnim ogljem v prahu ne zagotavljajo zanesljive kontracepcijske zaščite. Priporočljivo je uporabiti druge načine kontracepcije.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da leflunomid ali njegovi presnovki prehajajo v mleko. Doječe ženske zato ne smejo jemati leflunomida.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost samcev in samic, o neželenih učinkih na moških reprodukcijskih organih pa so poročali v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

V primeru neželenih učinkov, npr. omotice, je lahko prizadeta bolnikova sposobnost koncentracije in ustreznega reagiranja. V takšnih primerih naj bolnik ne vozi in ne upravlja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih poročajo in so povezani z leflunomidom, so: blago zvišanje krvnega tlaka, levkopenija, parestezija, glavobol, omotica, driska, navzea, bruhanje, bolezn ustne sluznice (npr. aftozni stomatitis, razjede v ustih), bolečine v trebuhu, zvečano izpadanje las, ekcem, izpuščaji (vključno makulopapularni izpuščaji), pruritus, suha koža, tendosinovitis, zvišan CPK, anoreksija, izguba telesne mase (ponavadi nepomembno), astenija, blage alergijske reakcije in zvišanje jetrnih parametrov (transaminaze (zlasti ALT), manj pogosto gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina).

Razvrstitev po pričakovani pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

Redki: hude okužbe, vključno s sepsa, ki je lahko usodna.

Tako kot druga zdravila z imunosupresivnim delovanjem lahko tudi leflunomid zveča dovzetnost za okužbe, vključno z oportunističnimi (glejte tudi poglavje 4.4). Zaradi tega se lahko zveča celotna pogostnost okužb (zlasti rinitisa, bronhitisa in pljučnice).

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Uporaba nekaterih imunosupresivnih zdravil poveča nevarnost malignomov, zlasti limfoproliferativnih bolezni.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- Pogosti: levkopenija (levkociti $> 2 \times 10^9/l$)
- Občasni: anemija, blaga trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$)
- Redki: pancitopenija (verjetno zaradi antiproliferacijskega mehanizma), levkopenija (levkociti $< 2 \times 10^9/l$), eozinofilija
- Zelo redki: agranulocitoza

Nedavno, sočasno ali navezujoče se zdravljenje s potencialno mielotoksičnimi zdravili poveča nevarnost za hematološke učinke.

Bolezni imunskega sistema

- Pogosti: blage alergijske reakcije
- Zelo redki: hude anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vaskulitis, vključno s kožnim nekrotizirajočim vaskulitisom

Presnovne in prehranske motnje

- Pogosti: zvišan CPK
- Občasni: hipokaliemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija
- Redki: zvišan LDH
- Neznani: hipourikemija

Psihiatrične motnje

- Občasni: tesnoba

Bolezni živčevja

- Pogosti: parestezije, glavobol, omotica, periferna nevtropatija

Srčne bolezni

- Pogosti: blago zvišanje krvnega tlaka
- Redki: izrazito zvišanje krvnega tlaka

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

- Redki: intersticijska bolezen pljuč (vključno z intersticijsko pljučnico), ki je lahko usodna.
- Neznana: pljučna hipertenzija

Bolezni prebavil

- Pogosti: kolitis, vključno z mikroskopskim kolitisom, kot je na primer limfocitni kolitis, kolagenski kolitis, driska, navzea, bruhanje, bolezni ustne sluznice (npr. aftozni stomatitis, razjede v ustih), bolečine v trebuhu
- Občasni: motnje okusa
- Zelo redki: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

- Pogosti: zvišanje jetrnih parametrov (transaminaze [zlasti ALT], manj pogosto gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina)
- Redki: hepatitis, zlatenica/holestaza

Zelo redki: huda okvara jeter, npr. odpoved jeter in akutna jetrna nekroza, ki sta lahko usodni

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: zvečano izpadanje las, ekcem, izpuščaji (vključno makulopapularni izpuščaji), pruritus, suha koža

Občasni: urtikarija

Zelo redki: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem

Neznana: kožni eritematozni lupus, postulozna psoriaza ali njeno poslabšanje, neželena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), kožna razjeda

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: tenosinovitis

Občasni: pretrganje tetive

Bolezni sečil

neznana: ledvična odpoved

Motnje reprodukcije in dojk

Neznani: mejno (reverzibilno) znižanje koncentracije semenčic, celotnega števila semenčic in hitre progresivne giblivosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: anoreksija, izguba telesne mase (ponavadi nepomembno), astenija

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Obstajajo poročila o kroničnem prevelikem odmerjanju pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Arava v dnevnih odmerkih, do petkrat večjih od priporočenega dnevnega odmerka, in poročila o akutnem prevelikem odmerjanju pri odraslih in otrocih. V večini poročil o primerih prevelikega odmerjanja niso poročali o neželenih učinkih. Neželeni učinki, skladni z varnostnim profilom leflunomida, so bili: bolečine v trebuhu, navzea, driska, zvišani jetrni encimi, anemija, levkopenija, srbenje in izpuščaj.

Ukrepanje

V primeru prevelikega odmerjanja ali toksičnih učinkov je treba za pospešitev izločanja uporabiti holestiramin ali oglje. Holestiramin, uporabljen peroralno v odmerku 8 g trikrat na dan 24 ur je pri treh zdravih prostovoljcih znižal plazemsko koncentracijo A771726 za približno 40 % v 24 urah in za 49 % do 65 % v 48 urah.

Dokazano je, da uporaba aktivnega oglja (prašek, pripravljen v suspenziji) peroralno ali po nazogastrični sondi (50 g na 6 ur v 24 urah) zniža plazemsko koncentracijo aktivnega presnovka A771726 za 37 % v 24 urah in za 48 % v 48 urah.

Te postopke izpiranja je mogoče ponavljati, če je klinično potrebno.

Študije s hemodializo in kontinuirano ambulantno peritonealno dializo (CAPD) kažejo, da A771726,

primarnega presnovka leflunomida, ni mogoče odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti. Oznaka ATC: L04AK01.

Farmakologija pri ljudeh

Leflunomid je imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo z antiproliferacijskimi lastnostmi.

Farmakologija pri živalih

Leflunomid je učinkovit v živalskih modelih artritisa, drugih avtoimunskih boleznih in presaditev, predvsem če je uporabljen med senzibilizacijsko fazo. Učinkuje imunomodulacijsko/imunosupresivno, deluje antiproliferacijsko in protivnetno. Zaščitni učinek leflunomida je v živalskih modelih avtoimunskih boleznih najboljši, če je zdravilo uporabljeno v zgodnjem obdobju napredovanja bolezni. *In vivo* se leflunomid hitro in skoraj popolnoma presnovi v A771726, ki je aktiven *in vitro* in je domnevno odgovoren za terapevtski učinek.

Mehanizem delovanja

A771726, aktivni presnovek leflunomida, zavira človeški encim dihidroorotat-dehidrogenazo (DHODH) in deluje antiproliferacijsko.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

Učinkovitost zdravila Arava so pri zdravljenju revmatoidnega artritisa dokazali v 4 kontroliranih preskušanjih (1 v II. fazi in 3 v III. fazi). V preskušanju II. faze, raziskave YU203, so 402 preiskovanca z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na placebo (n = 102), leflunomid 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) ali 25 mg/dan (n = 104). Zdravljenje je trajalo 6 mesecev. Vsi bolniki, ki so dobivali leflunomid, so v preskušanjih III. faze dobivali začetni odmerek 100 mg 3 dni. V študiji MN301 so 358 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 133), sulfasalazin 2 g/dan (n = 133) ali placebo (n = 92). Zdravljenje je trajalo 6 mesecev. Študija MN303 je bila fakultativno 6-mesečno slepo nadaljevanje MN301 brez skupine s placebom in je omogočila 12-mesečno primerjavo leflunomida in sulfasalazina. V študiji MN302 so 999 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 501) ali metotreksat 7,5 mg/teden z zvečanjem na 15 mg/teden (n = 498). Dodajanje folata je bilo fakultativno in uporabljeno le pri 10 % bolnikov. Zdravljenje je trajalo 12 mesecev. V študiji US301 so 482 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 182), metotreksat 7,5 mg/teden z zvečanjem na 15 mg/teden (n = 182) ali placebo (n = 118). Vsi so dobivali 1 mg folata dvakrat na dan. Zdravljenje je trajalo 12 mesecev.

Leflunomid v dnevnem odmerku vsaj 10 mg (10 do 25 mg v študiji YU203, 20 mg v študijah MN301 in US301) je znake in simptome revmatoidnega artritisa v vseh 3 s placebom kontroliranih preskušanjih zmanjšal statistično značilno bolj kot placebo. Deleži odziva po ACR (*American College of Rheumatology*) so bili v študiji YU203 27,7 % na placebo, 31,9 % na leflunomid 5 mg, 50,5 % na leflunomid 10 mg in 54,5 % na leflunomid 25 mg/dan. V preskušanjih III. faze je bil delež odziva po ACR na leflunomid 20 mg/dan v primerjavi s placebom 54,6 % proti 28,6 % (študija MN301) in 49,4 % proti 26,3 % (študija US301). Po 12 mesecih aktivnega zdravljenja so bili deleži odzivov po ACR pri bolnikih na leflunomidu 52,3 % (študija MN301/303), 50,5 % (študija MN302) in 49,4 % (študija US301) v primerjavi s 53,8 % (študija MN301/303) pri bolnikih na sulfasalazinu ter 64,8 % (študija MN302) oz.

43,9 % (študija US301) pri bolnikih na metotreksatu. V študiji MN302 je bil leflunomid statistično značilno manj učinkovit kot metotreksat. V študiji US301 pa se parametri primarne učinkovitosti med leflunomidom in metotreksatom niso značilno razlikovali. Med leflunomidom in sulfasalazinom niso ugotovili razlike (študija MN301). Učinek zdravljenja z leflunomidom je bil očiten po 1 mesecu, ustalil se je v obdobju od 3 do 6 mesecev in je trajal ves čas zdravljenja.

V randomizirani, dvojno slepi študiji na dveh paralelnih enakovrednih skupinah so primerjali relativno učinkovitost dveh različnih dnevnih vzdrževalnih odmerkov leflunomida, 10 mg in 20 mg. Na podlagi rezultatov lahko zaključimo, da je učinkovitost večja pri vzdrževalnem odmerku 20 mg, po drugi strani pa varnostni izid govori v prid vzdrževalnemu odmerku 10 mg.

Pediatrična populacija

Leflunomid so raziskali v enem multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem preskušanju z aktivno kontrolo pri 94 bolnikih (47 na krak), ki so imeli juvenilni revmatoidni artritis s poliartrikularnim potekom. Bolniki so bili stari od 3 do 17 let, imeli so aktiven JRA s poliartrikularnim potekom, ne glede na način pojava, in še niso dobivali metotreksata ali leflunomida. V tem preskušanju sta polnilni in vzdrževalni odmerek leflunomida temeljila na treh kategorijah telesne mase: < 20 kg, od 20 do 40 kg in > 40 kg. Po 16 tednih zdravljenja je bila razlika v deležu odziva statistično značilna v prid metotreksata po opredelitvi izboljšanja (DOI - Definition of Improvement) za JRA ≥ 30 % ($p = 0,02$). Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje, se je ta odziv ohranjal 48 tednov (glejte poglavje 4.2).

Vzorec neželenih učinkov leflunomida in metotreksata je podoben, vendar je bila izpostavljenost lažjih bolnikov zaradi uporabljenega odmerka relativno nizka (glejte poglavje 5.2). Ti podatki ne dopuščajo priporočil o učinkovitem in varnem odmerku.

Psoriatični artritis

Učinkovitost zdravila Arava je dokazala kontrolirana, randomizirana dvojno slepa študija 3L01 pri 188 bolnikih s psoriatičnim artritisom. Bolniki so dobivali 20 mg zdravila na dan, zdravljenje pa je trajalo 6 mesecev.

Leflunomid v odmerku 20 mg/dan je simptome artritisa pri bolnikih s psoriatičnim artritisom zmanjšal značilno bolj kot placebo: bolnikov, ki so se odzvali po merilih PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria; merila odziva na zdravljenje psoriatičnega artritisa), je bilo do 6. meseca med prejemniki leflunomida 59 % in med prejemniki placeba 29,7 % ($p < 0,0001$). Učinek leflunomida na izboljšanje funkcije in zmanjšanje kožnih sprememb je bil zmeren.

Študije izvedene po prihodu zdravila na trg

Randomizirana študija je ocenila delež odzivnosti pri bolnikih ($n = 121$), ki še niso bili zdravljeni z imunomodilirajočimi protirevmatičnimi zdravili, so imeli zgođen RA in so med uvodnim tridnevnim dvojno slepim obdobjem prejeli bodisi 20 mg bodisi 100 mg leflunomida v dveh vzporednih skupinah. Uvodnemu obdobju je sledilo odprto trimesečno vzdrževalno obdobje, med katerim sta obe skupini prejeli 20 mg leflunomida dnevno. V raziskovani populaciji z uporabo sheme z začetnim odmerkom v celoti niso ugotovili dodatne koristi. Podatki o varnosti, zbrani v obeh terapevtskih skupinah, so bili v skladu z znanimi varnostnimi značilnostmi leflunomida. Vendar pa je bila incidenca gastrointestinalnih neželenih učinkov in zvišanih jetrnih encimov nekoliko večja pri bolnikih, ki so prejeli začetni odmerek 100 mg leflunomida.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Leflunomid se že med presnovo prvega prehoda v črevesni steni in jetrih hitro pretvori (z odprtjem obroča) v aktivni presnovek A771726. V študiji z radioaktivno označenim ^{14}C -leflunomidom pri 3 zdravih prostovoljcih v plazmi, urinu ali blatu niso našli nespremenjenega leflunomida. V drugih študijah so koncentracije nespremenjenega leflunomida v plazmi zaznali le redko, v plazemskih koncentracijah reda velikosti ng/ml. Edini radioaktivno označeni presnovek, ki so ga zaznali v plazmi, je bil A771726. Ta je odgovoren za praktično vso aktivnost zdravila Arava *in vivo*.

Absorpcija

Podatki o ekskreciji iz študije ^{14}C so pokazali, da se absorbira vsaj 82 do 95 % odmerka. Čas do najvišje plazemske koncentracije A771726 je zelo različen; najvišja koncentracija v plazmi se lahko pojavi med 1 in 24 urami po enkratnem odmerku. Leflunomid se lahko jemlje s hrano, ker je obseg absorpcije na poln in prazen želodec primerljiv. Zaradi zelo dolgega razpolovnega časa A771726 (približno 2 tedna) so v kliničnih študijah 3 dni uporabljali udarni odmerek 100 mg, da so pospešili hitro doseganje koncentracij A771726 v stanju dinamičnega ravnotežja. Ocenjujejo, da bi zdravilo brez udarnega odmerka doseglo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnotežja v plazmi šele po skoraj dvomesečnem jemanju. V študijah z več odmerki pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so bili farmakokinetični parametri A771726 v območju odmerkov od 5 do 25 mg linearni. V teh študijah je bil klinični učinek tesno povezan s plazemsko koncentracijo A771726 in z dnevnim odmerkom leflunomida. Pri odmerku 20 mg/dan je bila povprečna plazemska koncentracija A771726 v stanju dinamičnega ravnotežja približno 35 $\mu\text{g/ml}$. V stanju dinamičnega ravnotežja se plazemske koncentracije v primerjavi z enim samim odmerkom akumulirajo okrog 33- do 35-krat.

Porazdelitev

A771726 je v človeški plazmi izrazito vezan na beljakovine (albumin). Nevezana frakcija A771726 je približno 0,62 %. Vezava A771726 je v območju terapevtskih koncentracij linearna. V plazmi bolnikov z revmatoidnim artritisom ali kronično ledvično insuficienco je vezava A771726 rahlo zmanjšana in bolj variabilna. Izrazita vezava A771726 na beljakovine lahko povzroči izpodrinjenje drugih v veliki meri vezanih zdravil. Vendar študije interakcij plazemske beljakovinske vezave z varfarinom *in vitro* v klinično relevantnih koncentracijah niso pokazale nobenih interakcij. Podobne študije so pokazale, da ibuprofen in diklofenak ne izpodrineta A771726, v prisotnosti tolbutamida pa se nevezana frakcija A771726 zveča za 2- do 3-krat. A771726 je izpodrinil ibuprofen, diklofenak in tolbutamid, vendar se je nevezana frakcija teh zdravil zvečala samo za 10 do 50 %. Ni znakov, da bi bili ti učinki klinično pomembni. Skladno z izrazito vezavo na beljakovine ima A771726 majhen navidezni volumen porazdelitve (približno 11 litrov). Prioritetnega privzema v eritrocite ni.

Biotransformacija

Leflunomid se presnovi v en glavni (A771726) in več stranskih presnovkov, med katerimi je tudi TFMA (4-trifluorometilnilin). Presnovne biotransformacije leflunomida v A771726 in nadaljnje presnove A771726 ne uravnava en sam encim in dokazano je, da se pojavi v mikrosomski in citosolski celični frakciji. Študije interakcij s cimetidinom (nespecifičnim zaviralcem citokroma P450) in rifampicinom (nespecifičnim induktorjem citokroma P450) kažejo, da so encimi CYP *in vivo* v presnovo leflunomida vpleteni le v majhni meri.

Izločanje

Izločanje A771726 je počasno, z navideznim očistkom približno 31 ml/uro. Razpolovni čas izločanja pri bolnikih je približno 2 tedna. Po aplikaciji radioaktivno označenega odmerka leflunomida se je ta v enaki meri izločal v blatu (verjetno z biliarnim izločanjem) in urinu. A771726 je bil v urinu in blatu prisoten še 36 dni po enkratnem odmerku. Glavni presnovki v urinu so bili glukuronidni derivati leflunomida (predvsem v vzorcih od 0 do 24 ur) in derivat oksanilne kisline A771726. Glavna sestavina blata je A771726.

Uporaba peroralne suspenzije aktivnega oglja v prahu ali holestiramina pri ljudeh vodi do hitrega in pomembnega povečanja hitrosti izločanja A771726 in zmanjša njegovo koncentracijo v plazmi (glejte poglavje 4.9). To je domnevno posledica mehanizma gastrointestinalne dialize, prekinitve enterohepatične recirkulacije ali obojega.

Okvara ledvic

Leflunomid so aplicirali v enkratnem peroralnem 100-mg odmerku 3 hemodializnim bolnikom in 3 bolnikom na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD). Farmakokinetika A771726 je bila

pri osebah na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi podobna kot pri zdravih postovoljcih. Hitrejša eliminacija A771726 je bila opažena pri osebah na hemodializi, kar pa ni bila posledica izločanja zdravila v dializat.

Okvara jeter

O zdravljenju bolnikov z okvaro jeter ni podatkov. Aktivni presnovek A771726 je izrazito vezan na beljakovine in se odstranjuje z jetrno presnovo in biliarno sekrecijo. Jetrna disfunkcija lahko vpliva na ta dogajanja.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko A771726 po peroralni uporabi leflunomida so raziskali pri 73 pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 17 let, ki so imeli juvenilni revmatoidni artritis (JRA) s poliartikularnim potekom. Rezultati populacijske farmakokinetične analize teh preskušanj so pokazali, da je pri pediatričnih bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg sistemska izpostavljenost A771726 (merjena s C_{ss}) manjša kot pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Farmakokinetični podatki pri starejših (> 65 let) so omejeni, vendar skladni s farmakokinetiko pri mlajših odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Peroralno in intraperitonealno aplicirani leflunomid so proučili v študijah akutne toksičnosti pri miših in podganah. Ponavljajoče se peroralne aplikacije leflunomida mišim do 3 mesecev, podganam in psom do 6 mesecev in opicam do 1 meseca so pokazale, da so glavni tarčni organi toksičnosti kostni mozeg, kri, prebavila, koža, vranica, timus in bezgavke. Glavni učinki so bili anemija, levkopenija, zmanjšanje števila trombocitov in panmielopatija; učinki odražajo temeljni način delovanja spojine (zaviranje sinteze DNA). Pri podganah in psih so našli Heinzova telesca, Howell-Jollyjeva telesca ali oboja. Druge učinke, ugotovljene na srcu, jetrih, roženici in dihalih, je mogoče razložiti kot okužbe zaradi imunosupresije. Toksičnost pri živalih je bila ugotovljena v odmerkih, ekvivalentnih terapevtskim odmerkom pri ljudeh.

Leflunomid ni bil mutagen. Toda eden od stranskih presnovkov, TFMA (4-trifluorometilanilin) je *in vitro* povzročil klastogenost in točkaste mutacije; za oceno možnosti za pojav tega učinka *in vivo* pa ni na voljo dovolj informacij.

V študiji kancerogenosti pri podganah leflunomid ni pokazal kancerogenega potenciala. V študiji kancerogenosti pri miših se je v skupini, ki je dobivala največji odmerek, pri samcih zvečala pogostnost malignih limfomov; to je domnevno posledica imunosupresivnega delovanja leflunomida. Pri mišjih samicah je bilo ugotovljeno od odmerka odvisno zvečanje pogostnosti bronhioloalveolarnih adenomov in karcinomov pljuč. Pomen teh izsledkov pri miših za klinično uporabo leflunomida ni gotov.

Leflunomid v živalskih modelih ni deloval antígeno.

Leflunomid je bil pri podganah in kuncih embriotoksičen in teratogen v odmerkih, ki so bili v terapevtskem območju za ljudi, in je imel v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov neželene učinke na moške reproduktivne organe. Plodnost se ni zmanjšala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

Koruzni škrob
Povidon (E1201)
Krospovidon (E1202)
Brezvodni koloidni silicijev dioksid
Magnezijev stearat (E470b)
Laktoza monohidrat

Filmska obloga:
Smukec (E553b)
Hipromeloza (E464)
Titanov dioksid (E171)
Makrogol 8000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini.

Plastenka: Platenko shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot: Aluminij/aluminijast pretisni omot. Velikosti pakiranj: 30 in 100 filmsko obloženih tablet.

Plastenka: 100-ml plastenka iz polietilena visoke gostote s širokim vratom in navojno zaporko z integriranim vsebnikom za sušilno sredstvo, ki vsebuje bodisi 30 ali 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/99/118/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve registracije: 2. september 1999

Datum zadnjega podaljšanja: 1. julij 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske Agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

1. IME ZDRAVILA

Arava 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg leflunomida.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 72 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumenkasta do okraša, trikotna filmsko obložena tableta, z napisom ZBO na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Leflunomid je indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z:

- aktivnim revmatoidnim artritisom kot imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo (DMARD - disease-modifying antirheumatic drug),
- aktivnim psoriatičnim artritisom.

Nedavno ali sočasno zdravljenje s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) lahko poveča tveganje za resne neželene učinke; zato je treba pri uvedbi leflunomida skrbno pretehtati korist in tveganje tega zdravljenja.

Tveganje za resne neželene učinke lahko poleg tega poveča tudi prehod z leflunomida na drugo imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo brez postopka izpiranja (glejte poglavje 4.4), in to celo dalj časa po prehodu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje lahko prične in nadzira le specialist, ki ima izkušnje pri zdravljenju revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa.

Alanin-aminotransferazo (ALT) oz. serumsko glutamat-piruvat-transferazo SGPT in celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko in številom trombocitov, je treba preveriti sočasno in z enako pogostnostjo:

- pred uvedbo leflunomida
- (vsaka dva tedna) v prvih 6 mesecih zdravljenja in
- potem vsakih 8 tednov (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

- Pri revmatoidnem artritisu: zdravljenje z leflunomidom se ponavadi začne z začetnim odmerkom 100 mg enkrat na dan 3 dni. Izpustitev začetnega odmerka lahko zmanjša tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 5.1). Priporočeni vzdrževalni odmerek za revmatoidni artritis je 10 do 20 mg leflunomida enkrat na

dan, odvisno od resnosti (aktivnosti) obolenja.

- Pri psoriatičnem artritisu: zdravljenje z leflunomidom se ponavadi začne z začetnim odmerkom 100 mg enkrat na dan 3 dni.
Priporočeni vzdrževalni odmerek je 20 mg leflunomida enkrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Terapevtski učinek se ponavadi pojavi po 4 do 6 tednih in se lahko dodatno povečuje še do 4 do 6 mesecev.

Pri bolnikih z blago ledvično insuficienco odmerka ni treba prilagajati.

Prav tako odmerka ni treba prilagajati pri bolnikih, starejših od 65 let.

Pediatrična populacija

Zdravila Arava ni priporočljivo uporabljati za bolnike do 18. leta starosti, ker učinkovitost in varnost pri juvenilnem revmatoidnem artritisu (JRA) nista ugotovljeni (glejte poglavje 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Tablete Arava so za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti cele, z zadostno količino tekočine. Zaužitje leflunomida s hrano ne vpliva na obseg njegove absorpcije.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost (posebno s predhodnim Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo, multiformnim eritemom) na učinkovino, osnovni aktivni presnovek teriflunomid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter.
- Bolniki s hudo imunsko pomanjkljivostjo, npr. AIDS.
- Bolniki z občutno okvarjenim delovanjem kostnega mozga ali izrazito anemijo, levkopenijo, nevтроpenijo ali trombocitopenijo, katerih vzrok ni revmatoidni ali psoriatični artritis.
- Bolniki z resnimi okužbami (glejte poglavje 4.4)
- Bolniki z zmerno do hudo ledvično insuficienco, ker v tej skupini ni dovolj kliničnih izkušenj.
- Bolniki s hudo hipoproteinemijo, npr. pri nefrotskem sindromu.
- Nosečnice in ženske v rodni dobi, ki med zdravljenjem z leflunomidom ne uporabljajo zanesljive kontracepcije; to velja tudi še po zdravljenju, vse dokler je plazemska koncentracija aktivnega presnovka nad 0,02 mg/l (glejte tudi poglavje 4.6). Pred začetkom zdravljenja z leflunomidom je treba izključiti nosečnost.
- Doječe ženske (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasna uporaba hepatotoksičnih ali hematotoksičnih imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (npr. metotreksata) ni priporočljiva.

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, ima dolg razpolovni čas, ponavadi od 1 do 4 tedne. Resni neželeni učinki (npr. hepatotoksični in hematotoksični učinki ali alergijske reakcije, glejte spodaj) se lahko pojavijo tudi po prekinitvi zdravljenja z leflunomidom. Če se pojavijo takšni toksični učinki oz. če je zaradi kateregakoli drugega razloga potrebno A771726 nemudoma očistiti iz telesa, je potrebno

slediti postopku izpiranja. Postopek se lahko ponavlja, v kolikor je to klinično potrebno.

Za postopke izpiranja in druge priporočene ukrepe v primeru načrtovane ali nenačrtovane nosečnosti glejte poglavje 4.6.

Jetrne reakcije

Med zdravljenjem z leflunomidom so opisani redki primeri hude okvare jeter, tudi s smrtnim izidom. Večina primerov se je pojavila v prvih 6 mesecih zdravljenja. Pogosto so ti bolniki sočasno dobivali druga hepatotoksična zdravila. Strogo upoštevanje priporočil za nadziranje je ključnega pomena. ALT (SGPT) je treba preveriti pred uvedbo leflunomida in z enako pogostnostjo kot celotno krvno sliko (vsaka dva tedna) v prvih 6 mesecih zdravljenja, potem pa vsakih 8 tednov.

V primeru zvišanja ALT (SGPT) med 2- in 3- kratno zgornjo mejo normalne vrednosti je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka z 20 mg na 10 mg in vsak teden opravljati kontrole. Če zvišanje ALT (SGPT) na več kot 2-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti traja ali če presega 3-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti, je uporabo leflunomida treba prekiniti in začeti postopke izpiranja. Nadziranje jetrnih encimov je priporočljivo nadaljevati tudi po prekinitvi zdravljenja z leflunomidom, vse dokler se njihove vrednosti ne normalizirajo.

Zaradi možnosti aditivnih hepatotoksičnih učinkov naj bolniki med zdravljenjem z leflunomidom ne pijejo alkohola.

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, je v veliki meri vezan na beljakovine in se odstranjuje z jetrno presnovo in biliarno sekrecijo, zato je mogoče pri bolnikih s hipoproteinemijo pričakovati zvišano koncentracijo A771726 v plazmi. Zdravilo Arava je kontraindicirano pri bolnikih s hudo hipoproteinemijo ali okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3).

Hematološke reakcije

Pred začetkom zdravljenja z leflunomidom je treba hkrati z ALT določiti celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko in številom trombocitov; prvih 6 mesecev zdravljenja jo je treba ponavljati vsaka 2 tedna, potem pa vsakih 8 tednov.

Tveganje za pojav hematoloških motenj je večje pri bolnikih z obstoječo anemijo, levkopenijo in/ali trombocitopenijo, pri bolnikih z okvarjenim delovanjem kostnega mozga in tistih s tveganjem za supresijo kostnega mozga. Če se pojavijo ti učinki, pride za znižanje koncentracije A771726 v plazmi v poštev postopek izpiranja (glejte spodaj).

V primeru hudih hematoloških reakcij, vključno s pancitopenijo, je treba prekiniti uporabo zdravila Arava in morebitnih drugih mielosupresivnih zdravil ter začeti postopek izpiranja leflunomida.

Kombinacije z drugimi zdravili

Uporaba leflunomida z antimalariki, ki se uporabljajo pri revmatičnih boleznih (npr. s klorokinom ali hidroksiklorokinom), intramuskularnim ali peroralnim zlatom, D-penicilaminom, azatioprinom in drugimi imunosupresivnimi zdravili, vključno z zaviralci tumorje nekrotizirajočim faktorjem alfa, doslej v randomiziranih preskušanjih ni bila zadosti raziskana (z izjemo metotreksata, glejte poglavje 4.5). Nevarnosti, povezane s kombiniranim, zlasti dolgoročnim zdravljenjem, niso znane. Ker lahko takšno zdravljenje povzroči aditivne ali celo sinergistične (npr. hepato- ali hemato-) toksične učinke, kombiniranje z drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) ni priporočljivo.

Teriflunomida in leflunomida ni priporočljivo uporabljati hkrati, ker je leflunomid matična spojina teriflunomida.

Prehod na druga zdravila

Ker leflunomid ostane dolgo v telesu, lahko prehod na drugo imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo (npr. metotreksat) brez postopka izpiranja (glejte spodaj) celo dolgo časa po prehodu povzroči dodatna tveganja (tj. kinetične interakcije, organotoksične učinke).

Podobno lahko nedavno zdravljenje s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) zveča tveganje za pojav neželenih učinkov; zato je treba uvedbo zdravljenja z leflunomidom skrbno pretehtati upoštevaje koristi in tveganja; v začetnem obdobju po zamenjavi je priporočljivo natančnejše nadziranje.

Kožne reakcije

V primeru ulcerativnega stomatitisa je treba zdravljenje z leflunomidom prekiniti.

Zelo redko so pri bolnikih, zdravljenih z leflunomidom, opisani Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza in neželene reakcije z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Čim se na koži in/ali sluznici pojavijo reakcije, ki zbujajo sum na takšne hude reakcije, je treba prekiniti uporabo zdravila Arava in drugih zdravil, ki bi jih lahko povzročila, in takoj začeti postopek izpiranja. V teh primerih je nujno popolno izpiranje. Ponovna uporaba leflunomida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Po jemanju leflunomida so poročali o posturalni psoriazi in njenem poslabšanju. Glede na bolnikovo bolezen in njeno anamnezo je treba premisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom.

Med zdravljenjem z leflunomidom se lahko bolnikom pojavijo kožne razjede. V primeru suma na kožno razjedo, povezano z leflunomidom, ali če kožna razjeda vztraja kljub ustreznemu zdravljenju, je treba razmisliti o prenehanju uporabe leflunomida in izvedbi popolnega postopka izpiranja. Odločitev o ponovnem zdravljenju z leflunomidom po kožnih razjedah mora temeljiti na klinični presoji o ustreznem celjenju rane.

Med zdravljenjem z leflunomidom se lahko pri bolnikih pojavi moteno celjenje ran po operaciji. Na podlagi individualne ocene je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z leflunomidom v perioperativnem obdobju in o izvedbi postopka izpiranja, kot je opisano spodaj. V primeru prekinitve mora odločitev o nadaljevanju zdravljenja z leflunomidom temeljiti na klinični oceni ustreznega celjenja rane.

Okužbe

Znano je, da lahko zdravila z imunosupresivnim delovanjem, kakršno je leflunomid, zvečajo dovzetnost bolnikov za okužbe, vključno z oportunističnimi. Okužbe so lahko hujše narave, zato utegne biti potrebno zgodnje in odločno zdravljenje. Če se pojavijo hude, neobvladane okužbe, utegneta biti potrebna prekinitve zdravljenja z leflunomidom in postopek izpiranja, kot je opisano spodaj.

Poročali so o redkih primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) pri bolnikih, ki so prejeli leflunomid poleg ostalih zdravil z imunosupresivnim delovanjem.

Pred začetkom zdravljenja je treba vse bolnike oceniti glede aktivne in neaktivne ("latentne") tuberkuloze v skladu z lokalnimi priporočili. To lahko obsega zdravstveno anamnezo, ugotavljanje možnih predhodnih stikov s tuberkulozo in/ali ustrezne presejalne postopke, npr. rentgensko slikanje pljuč, tuberkulinski test in/ali preskus sproščanja interferona gama, če pride v poštev. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabilih bolnikih. Bolnike, ki imajo v anamnezi tuberkulozo, je treba skrbno kontrolirati, ker obstaja možnost za reaktiviranje okužbe.

Reakcije dihal

Med zdravljenjem z leflunomidom je bila opisana intersticijska bolezen pljuč, pa tudi redki primeri pljučne hipertenzije (glejte poglavje 4.8). Tveganje za njun pojav je lahko povečano pri bolnikih z anamnezo intersticijske bolezni pljuč.

Intersticijska bolezen pljuč je potencialno smrtna bolezen, ki se med zdravljenjem lahko pojavi akutno. Pljučni simptomi, npr. kašelj in dispneja, so lahko razlog za prekinitve zdravljenja in nadaljnjo preiskavo, če je to potrebno.

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Arava, so poročali o primerih periferne nevropatije. Pri večini bolnikov se je po prenehanju jemanja zdravila Arava stanje izboljšalo. V končnem izidu je bila opazna velika variabilnost, t.j. pri nekaterih bolnikih je nevropatija izginila, drugi pa so imeli stalne simptome. Starost nad 60 let, sočasna uporaba nevrotoksičnih zdravil in sladkorna bolezen lahko povečajo tveganje za periferno nevropatijo. Če bolnik med jemanjem zdravila Arava razvije periferno nevropatijo, je potrebno razmisliti o ukinitvi terapije z zdravilom Arava in o izvajanju postopka za eliminacijo zdravila (glejte poglavje 4.4).

Kolitis

Pri bolnikih, zdravljenih z leflunomidom, so poročali o kolitisu, vključno z mikroskopskim kolitisom. Pri bolnikih, zdravljenih z leflunomidom, pri katerih se pojavi nepojasnjena kronična driska, je treba izvesti ustrezne diagnostične postopke.

Krvni tlak

Krvni tlak je treba preveriti pred začetkom zdravljenja z leflunomidom in redno med zdravljenjem.

Zaploditev otroka (priporočila za moške)

Moški bolniki se morajo zavedati možnih toksičnih učinkov za plod, ki jih lahko posreduje moški. Zato je tudi med njihovim zdravljenjem z leflunomidom potrebna zanesljiva kontracepcija. Specifičnih podatkov o toksičnih učinkih za plod, ki jih lahko posreduje moški, ni. Študije na živalih za oceno tega specifičnega tveganja ni bilo. Da bi čim bolj zmanjšali morebitno tveganje, morajo moški, ki želijo zaploditi otroka, nehati uporabljati leflunomid in 11 dni jemati po 8 g holestiramina 3-krat na dan ali 11 dni jemati po 50 g aktivnega oglja v prahu 4-krat na dan.

V obeh primerih se nato prvič izmeri plazemska koncentracija A771726. Potem je treba koncentracijo A771726 v plazmi znova izmeriti po intervalu vsaj 14 dni. Če je ta koncentracija v obeh primerih manjša od 0,02 mg/l in po vsaj 3-mesečnem čakalnem obdobju, je tveganje toksičnosti za plod zelo majhno.

Postopek izpiranja

Trikrat na dan se daje po 8 g holestiramina. Druga možnost je uporaba 50 g aktivnega oglja v prahu, 4-krat na dan. Popolno izpiranje ponavadi traja 11 dni. Trajanje izpiranja se lahko prilagodi glede na klinične ali laboratorijske parametre.

Laktoza

Zdravilo Arava vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Vpliv na določanje ravni ioniziranega kalcija

Pri merjenju ravni ioniziranega kalcija se med zdravljenjem z leflunomidom in/ali teriflunomidom (aktivnim presnovkom leflunomida) lahko pokažejo lažno znižane vrednosti, odvisno od vrste

uporabljenega analizatorja za ionizirani kalcij (npr. plinski analizator krvi). Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z leflunomidom ali teriflunomidom, podvomiti o verodostojnosti opaženih znižanih ravni ioniziranega kalcija. V primeru dvomljivih meritev je priporočljivo določiti koncentracijo kalcija v serumu, korigirano glede na skupni albumin.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Če se leflunomid uporabi sočasno s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi zdravili ali če zdravljenju z leflunomidom sledi zdravljenje s takšnimi zdravili brez obdobja izpiranja, se lahko neželeni učinki stopnjujejo (glejte tudi smernice glede kombiniranja z drugimi zdravili, poglavje 4.4). V začetnem obdobju po zamenjavi je zato priporočljivo natančnejše spremljanje jetrnih encimov in hematoloških parametrov.

Metotreksat

V majhni ($n = 30$) študiji sočasne uporabe leflunomida (10 do 20 mg na dan) in metotreksata (10 do 25 mg na teden) se je pri 5 od 30 bolnikov pojavilo 2- do 3-kratno zvišanje jetrnih encimov. V vseh primerih je zvišanje izginilo, pri 2 bolnikih ob nadaljevanju uporabe obeh zdravil in pri 3 po opustitvi leflunomida. Pri drugih 5 bolnikih se je pojavilo več kot 3-kratno zvišanje. Tudi pri teh je izginilo, pri 2 ob nadaljevanju uporabe obeh zdravil in pri 3 po opustitvi leflunomida.

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni bilo ugotovljenih farmakokinetičnih interakcij med leflunomidom (10 do 20 mg na dan) in metotreksatom (10 do 25 mg na teden).

Cepljenja

O učinkovitosti in varnosti cepljenj med zdravljenjem z leflunomidom ni kliničnih podatkov. Vendar cepljenje z živim oslabljenim cepivom ni priporočljivo. Pri odločanju za uporabo živega oslabljenega cepiva po koncu zdravljenja z zdravilom Arava je treba upoštevati dolg razpolovni čas leflunomida.

Varfarin in drugi kumarinski antikoagulant

Med sočasno uporabo leflunomida in varfarina so opisani primeri podaljšanja protrombinskega časa. V klinični farmakološki študiji (glejte spodaj) so ugotovili farmakodinamično medsebojno delovanje varfarina in A771726. Zato so med sočasno uporabo varfarina ali drugih kumarinskih antikoagulantov priporočljivi skrbno spremljanje in kontrole internacionalnega normaliziranega razmerja (INR).

NSAIDs/kortikosteroidi

Če bolnik že prejema nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs - nonsteroidal anti-inflammatory drugs), kortikosteroide ali oboje, jih lahko po začetku jemanja leflunomida uporablja še naprej.

Vpliv drugih zdravil na leflunomid:

Holestiramin ali aktivno oglje

Bolniki, ki dobivajo leflunomid, naj ne jemljejo holestiramina ali aktivnega oglja v prahu, ker hitro in pomembno znižata plazemsko koncentracijo A771726 (aktivnega presnovka leflunomida; glejte tudi poglavje 5). Domnevni mehanizem tega učinka je prekinitev enterohepatične recirkulacije in/ali gastrointestinalna dializa A771726.

Zaviralci in induktorji CYP450

Študije zavrtja *in vitro* z mikrosomi človeških jeter kažejo, da so v presnovo leflunomida vključeni 1A2, 2C19 in 3A4 citokroma P450 (CYP). Študija interakcij z leflunomidom in cimetidinom

(nespecifičnim zaviralcem citokroma P450) *in vivo* ni pokazala pomembnega vpliva na izpostavljenost A771726. Po sočasni aplikaciji enega samega odmerka leflunomida osebam, ki so prejemale ponavljajoče se odmerke rifampicina (nespecifičnega induktorja citokroma P450), so se najvišje koncentracije A771726 zvišale za približno 40 %, AUC pa se ni pomembno spremenila. Mehanizem tega učinka ni jasen.

Vpliv leflunomida na druga zdravila:

Peroralni kontraceptivi

V študiji, v kateri so zdravim prostovoljkam dajali leflunomid sočasno s trifaznimi kontracepcijskimi tabletami, ki so vsebovale 30 µg etinilestradiola, se kontracepcijsko delovanje tablet ni zmanjšalo, farmakokinetika A771726 pa je bila v predvidenem območju.

Opazili so farmakokinetično interakcijo peroralnih kontraceptivov in A771726 (glejte spodaj).

Z A771726 (glavnim aktivnim presnovkom leflunomida) so opravili naslednje študije farmakokinetičnega in farmakodinamičnega medsebojnega delovanja. Ker med uporabo leflunomida v priporočenih odmerkih ni mogoče izključiti podobnih medsebojnih delovanj, je treba med zdravljenjem z leflunomidom upoštevati naslednje rezultate študij in priporočila:

Vpliv na repaglinid (substrat CYP2C8)

Po večkratnih odmerkih A771726 so ugotovili povečanje povprečne C_{max} repaglinida za 1,7-krat in njegove povprečne AUC za 2,4-krat; to kaže, da A771726 *in vivo* zavira CYP2C8. Med uporabo zdravil, ki se presnavljajo s CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel, pioglitazon ali rosiglitazon), je izpostavljenost lahko večja, zato je bolnike, ki prejemajo takšna zdravila, priporočljivo kontrolirati.

Vpliv na kofein (substrat CYP1A2)

Ponavljajoči se odmerki A771726 so zmanjšali povprečno C_{max} kofeina (ki je substrat CYP1A2) za 18 % in njegovo povprečno AUC za 55 %; to kaže, da A771726 *in vivo* morda šibko inducira CYP1A2. Zato je treba med zdravljenjem previdno uporabljati zdravila, ki se presnavljajo s CYP1A2 (npr. duloksetin, alosetron, teofilin in tizanidin), ker lahko zmanjša učinkovitost teh zdravil.

Vpliv na substrate prenašalca organskih anionov 3 (OAT3)

Po večkratnih odmerkih A771726 so ugotovili povečanje povprečne C_{max} cefaklorja za 1,43-krat in njegove povprečne AUC za 1,54-krat; to kaže, da A771726 *in vivo* zavira OAT3. Zato je med sočasno uporabo s substrati OAT3, kakršni so cefaklor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat ali zidovudin, priporočljiva previdnost.

Vpliv na substrate BCRP (BCRP - Breast Cancer Resistance Protein) in/ali transportne polipeptide organskih anionov B1 in B3 (OATP1B1/B3)

Po večkratnih odmerkih A771726 se je povprečna C_{max} rosuvastatina povečala za 2,65-krat in njena povprečna AUC za 2,51-krat. Vendar to povečanje izpostavljenosti rosuvastatinu v plazmi ni opazno vplivalo na aktivnost HMG-CoA-reduktaze. Če sta uporabljena skupaj, odmerek rosuvastatina ne sme preseči 10 mg enkrat na dan. Previdnost je potrebna tudi v primeru sočasne uporabe drugih substratov BCRP (npr. metotreksata, topotekana, sulfasalazina, daunorubicina, doksorubicina) in družine OATP, zlasti zaviralcev HMG-CoA-reduktaze (npr. simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotreksata, nateglinida, repaglinida, rifampicina). Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov prekomerne izpostavljenosti zdravilom in v poštev pride zmanjšanje odmerka teh zdravil.

Vpliv na peroralne kontraceptive (0,03 mg etinilestradiola in 0,15 mg levonorgestrela)

Po ponavljajočih se odmerkih A771726 se je povprečna C_{max} etinilestradiola povečala za 1,58-krat in njena povprečna AUC₀₋₂₄ za 1,54-krat; povprečna C_{max} levonorgestrela se je povečala za 1,33-krat in povprečna AUC₀₋₂₄ za 1,41-krat). Sicer ni pričakovati, da bi to medsebojno delovanje poslabšalo učinkovitost peroralnih kontraceptivov, razmisliti pa je treba o vrsti peroralne kontracepcije.

Vpliv na varfarin (substrat CYP2C9)

Ponavljajoči se odmerki A771726 niso vplivali na farmakokinetiko S-varfarina; to kaže, da A771726

ni ne zaviralec ne induktor CYP2C9. Toda med sočasno uporabo A771726 in varfarina se je največja vrednost internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) v primerjavi z uporabo samega varfarina zmanjšala za 25 %. Zato so med sočasno uporabo varfarina priporočljivi skrbno spremljanje in kontrole INR.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, domnevno povzroča resne okvare ploda, če ga jemljejo nosečnice.

Zdravilo Arava je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do dve leti po prenehanju zdravljenja (glejte tudi "čakalno obdobje" spodaj), ali do 11 dni po prenehanju zdravljenja (glejte skrajšani "postopek izpiranja" spodaj).

Če se pojavi zamuda menstruacije ali obstaja kakšen drug razlog za sum, da je bolnica zanosila, mora o tem takoj obvestiti zdravnika in se z njim dogovoriti za nosečnostni test; če je nosečnostni test pozitiven, se morata zdravnik in bolnica pogovoriti o tveganjih v nosečnosti. Hitro zmanjšanje krvne koncentracije aktivnega presnovka s postopkom za eliminacijo zdravila (opisanim spodaj) takoj ob zamudi menstruacije morda lahko zmanjša tveganje leflunomida za plod.

V mali prospektivni študiji, ki je vključevala ženske (n=64), ki so nenačrtovano zanosile in prejemale leflunomid v obdobju, ki ni bil daljši od treh tednov po zanositvi in je vključeval tudi obdobje postopka eliminacije zdravila iz telesa, niso opazili statistično pomembnih razlik ($p=0,13$) v skupnem številu večjih strukturnih defektov (5,4%), v primerjavi z obema primerjanima skupinama (4,2% v skupini, ki je identična glede na bolezen [n=108] in 4,2% v skupini zdravih nosečnic [n=78]).

Pri ženskah, ki prejemajo leflunomid in želijo zanositi, je treba z enim od naslednjih postopkov zagotoviti, da plod ne bo izpostavljen toksični koncentraciji A771726 (ciljna koncentracija je pod 0,02 mg/l):

Čakalno obdobje

Pričakovati je mogoče, da bo plazemska koncentracija A771726 dolgo časa nad 0,02 mg/l. Znižanje koncentracije pod 0,02 mg/l je mogoče pričakovati približno 2 leti po prenehanju zdravljenja z leflunomidom.

Po 2-letnem čakalnem obdobju se prvič izmeri plazemsko koncentracijo A771726.

Potem je treba plazemsko koncentracijo A771726 znova izmeriti po intervalu vsaj 14 dni. Če je plazemska koncentracija v obeh primerih manjša od 0,02 mg/l, ni pričakovati tveganja za teratogenost.

Za dodatne informacije o testiranju vzorca se obrnite na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali njegovega lokalnega predstavnika (glejte poglavje 7).

Postopek izpiranja

Po prenehanju zdravljenja z leflunomidom:

- se v obdobju 11 dni uporabi po 8 g holestiramina 3-krat na dan.
- druga možnost je, da se v obdobju 11 dni uporabi po 50 g aktivnega oglja v prahu 4-krat na dan.

Vendar je tudi po kateremkoli od obeh postopkov izpiranja treba koncentracijo preveriti z 2 ločenima testoma v presledku vsaj 14 dni, z zanositvijo pa počakati še en mesec in pol po prvem znižanju plazemske koncentracije pod 0,02 mg/l.

Ženskam v rodni dobi je treba povedati, da morajo po koncu zdravljenja upoštevati 2-letno čakalno obdobje, preden smejo zanositi. Če približno 2-letno čakalno obdobje, med katerim je treba zagotoviti zanesljivo kontracepcijo, za žensko ni primerno, je priporočljiva profilaktična izvedba izpiranja.

Tako holestiramin kot aktivno oglje v prahu lahko vplivata na absorpcijo estrogenov in progestagenov, tako da peroralni kontraceptivi med postopkom izpiranja s holestiraminom ali aktivnim ogljem v prahu ne zagotavljajo zanesljive kontracepcijske zaščite. Priporočljivo je uporabiti druge načine kontracepcije.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da leflunomid ali njegovi presnovki prehajajo v mleko. Doječe ženske zato ne smejo jemati leflunomida.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost samcev in samic, o neželenih učinkih na moških reproduktivnih organih pa so poročali v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

V primeru neželenih učinkov, npr. omotice, je lahko prizadeta bolnikova sposobnost koncentracije in ustreznega reagiranja. V takšnih primerih naj bolnik ne vozi in ne upravlja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih poročajo in so povezani z leflunomidom, so: blago zvišanje krvnega tlaka, levkopenija, parestezija, glavobol, omotica, driska, navzea, bruhanje, boleznι ustne sluznice (npr. aftozni stomatitis, razjede v ustih), bolečine v trebuhu, zvečano izpadanje las, ekcem, izpuščaji (vključno makulopapularni izpuščaji), pruritus, suha koža, tendosinovitis, zvišan CPK, anoreksija, izguba telesne mase (ponavadi nepomembno), astenija, blage alergijske reakcije in zvišanje jetrnih parametrov (transaminaze (zlasti ALT), manj pogosto gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina)

Razvrstitev po pričakovani pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

Redki: hude okužbe, vključno s sepsa, ki je lahko usodna.

Tako kot druga zdravila z imunosupresivnim delovanjem lahko tudi leflunomid zveča dovzetnost za okužbe, vključno z oportunističnimi (glejte tudi poglavje 4.4). Zaradi tega se lahko zveča celotna pogostnost okužb (zlasti rinitisa, bronhitisa in pljučnice).

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Uporaba nekaterih imunosupresivnih zdravil poveča nevarnost malignomov, zlasti limfoproliferativnih bolezni.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: levkopenija (levkociti $> 2 \times 10^9/l$)

Občasni: anemija, blaga trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$)

Redki: pancitopenija (verjetno zaradi antiproliferacijskega mehanizma), levkopenija (levkociti $< 2 \times 10^9/l$), eozinofilija

Zelo redki: agranulocitoza

Nedavno, sočasno ali navezujoče se zdravljenje s potencialno mielotoksičnimi zdravili poveča nevarnost za hematološke učinke.

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: blage alergijske reakcije

Zelo redki: hude anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vaskulitis, vključno s kožnim nekrotizirajočim vaskulitisom

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: zvišan CPK

Občasni: hipokaliemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija

Redki: zvišan LDH

Neznani: hipourikemija

Psihiatrične motnje

Občasni: tesnoba

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, omotica, parestezije, periferna nevtropatija

Srčne bolezni

Pogosti: blago zvišanje krvnega tlaka

Redki: izrazito zvišanje krvnega tlaka

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redki: intersticijska bolezen pljuč (vključno z intersticijsko pljučnico), ki je lahko usodna.

Neznana: pljučna hipertenzija

Bolezni prebavil

Pogosti: kolitis, vključno z mikroskopskim kolitisom, kot je na primer limfocitni kolitis, kolagenski kolitis, driska, navzea, bruhanje, bolezni ustne sluznice (npr. aftozni stomatitis, razjede v ustih), bolečine v trebuhu

Občasni: motnje okusa

Zelo redki: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: zvišanje jetrnih parametrov (transaminaze [zlasti ALT], manj pogosto gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina)

Redki: hepatitis, zlatenica/holestaza

Zelo redki: huda okvara jeter, npr. odpoved jeter in akutna jetrna nekroza, ki sta lahko usodni

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: zvečano izpadanje las, ekcem, izpuščaji (vključno makulopapularni izpuščaji), pruritus, suha koža

Občasni: urtikarija

Zelo redki: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
Neznana: kožni eritematozni lupus, postulozna psoriza ali njeno poslabšanje, neželena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), kožna razjeda

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: tendosinovitis

Bolezni sečil

Neznana: ledvična odpoved

Motnje reprodukcije in dojk

Neznani: mejno (reverzibilno) znižanje koncentracije semenčic, celotnega števila semenčic in hitre progresivne gibljivosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: anoreksija, izguba telesne mase (ponavadi nepomembno), astenija

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Obstajajo poročila o kroničnem prevelikem odmerjanju pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Arava v dnevnih odmerkih, do petkrat večjih od priporočenega dnevnega odmerka, in poročila o akutnem prevelikem odmerjanju pri odraslih in otrocih. V večini poročil o primerih prevelikega odmerjanja niso poročali o neželenih učinkih. Neželeni učinki, skladni z varnostnim profilom leflunomida, so bili: bolečine v trebuhu, navzea, driska, zvišani jetrni encimi, anemija, levkopenija, srbenje in izpuščaj.

Ukrepanje

V primeru prevelikega odmerjanja ali toksičnih učinkov je treba za pospešitev izločanja uporabiti holestiramin ali oglje. Holestiramin, uporabljen peroralno v odmerku 8 g trikrat na dan 24 ur je pri treh zdravih prostovoljcih znižal plazemsko koncentracijo A771726 za približno 40 % v 24 urah in za 49 % do 65 % v 48 urah.

Dokazano je, da uporaba aktivnega oglja (prašek, pripravljen v suspenziji) peroralno ali po nazogastrični sondi (50 g na 6 ur v 24 urah) zniža plazemsko koncentracijo aktivnega presnovka A771726 za 37 % v 24 urah in za 48 % v 48 urah.

Te postopke izpiranja je mogoče ponavljati, če je klinično potrebno.

Študije s hemodializo in kontinuirano ambulantno peritonealno dializo (CAPD) kažejo, da A771726, primarnega presnovka leflunomida, ni mogoče odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti. Oznaka ATC: L04AK01.

Farmakologija pri ljudeh

Leflunomid je imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo z antiproliferacijskimi lastnostmi.

Farmakologija pri živalih

Leflunomid je učinkovit v živalskih modelih artritisa, drugih avtoimunskih bolezni in presaditev, predvsem če je uporabljen med senzibilizacijsko fazo. Učinkuje imunomodulacijsko/imunosupresivno, deluje antiproliferacijsko in protivnetno. Zaščitni učinek leflunomida je v živalskih modelih avtoimunskih bolezni najboljši, če je zdravilo uporabljeno v zgodnjem obdobju napredovanja bolezni. *In vivo* se leflunomid hitro in skoraj popolnoma presnovi v A771726, ki je aktiven *in vitro* in je domnevno odgovoren za terapevtski učinek.

Mehanizem delovanja

A771726, aktivni presnovek leflunomida, zavira človeški encim dihidroorotat-dehidrogenazo (DHODH) in deluje antiproliferacijsko.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

Učinkovitost zdravila Arava so pri zdravljenju revmatoidnega artritisa dokazali v 4 kontroliranih preskušanjih (1 v II. fazi in 3 v III. fazi). V preskušanju II. faze, raziskave YU203, so 402 preiskovanca z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na placebo (n = 102), leflunomid 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) ali 25 mg/dan (n = 104). Zdravljenje je trajalo 6 mesecev. Vsi bolniki, ki so dobivali leflunomid, so v preskušanjih III. faze dobivali začetni odmerek 100 mg 3 dni. V študiji MN301 so 358 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 133), sulfasalazin 2 g/dan (n = 133) ali placebo (n = 92). Zdravljenje je trajalo 6 mesecev. Študija MN303 je bila fakultativno 6-mesečno slepo nadaljevanje MN301 brez skupine s placebom in je omogočila 12-mesečno primerjavo leflunomida in sulfasalazina. V študiji MN302 so 999 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 501) ali metotreksat 7,5 mg/teden z zvečanjem na 15 mg/teden (n = 498). Dodajanje folata je bilo fakultativno in uporabljeno le pri 10 % bolnikov. Zdravljenje je trajalo 12 mesecev. V študiji US301 so 482 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 182), metotreksat 7,5 mg/teden z zvečanjem na 15 mg/teden (n = 182) ali placebo (n = 118). Vsi so dobivali 1 mg folata dvakrat na dan. Zdravljenje je trajalo 12 mesecev.

Leflunomid v dnevnem odmerku vsaj 10 mg (10 do 25 mg v študiji YU203, 20 mg v študijah MN301 in US301) je znake in simptome revmatoidnega artritisa v vseh 3 s placebom kontroliranih preskušanjih zmanjšal statistično značilno bolj kot placebo. Deleži odziva po ACR (*American College of Rheumatology*) so bili v študiji YU203 27,7 % na placebo, 31,9 % na leflunomid 5 mg, 50,5 % na leflunomid 10 mg in 54,5 % na leflunomid 25 mg/dan. V preskušanjih III. faze je bil delež odziva po ACR na leflunomid 20 mg/dan v primerjavi s placebom 54,6 % proti 28,6 % (študija MN301) in 49,4 % proti 26,3 % (študija US301). Po 12 mesecih aktivnega zdravljenja so bili deleži odzivov po ACR pri bolnikih na leflunomidu 52,3 % (študiji MN301/303), 50,5 % (študija MN302) in 49,4 % (študija US301) v primerjavi s 53,8 % (študiji MN301/303) pri bolnikih na sulfasalazinu ter 64,8 % (študija MN302) oz. 43,9 % (študija US301) pri bolnikih na metotreksatu. V študiji MN302 je bil leflunomid statistično značilno manj učinkovit kot metotreksat. V študiji US301 pa se parametri primarne učinkovitosti med leflunomidom in metotreksatom niso značilno razlikovali. Med leflunomidom in sulfasalazinom niso

ugotovili razlike (študija MN301). Učinek zdravljenja z leflunomidom je bil očiten po 1 mesecu, ustalil se je v obdobju od 3 do 6 mesecev in je trajal ves čas zdravljenja.

V randomizirani, dvojno slepi študiji na dveh paralelnih enakovrednih skupinah so primerjali relativno učinkovitost dveh različnih dnevnih vzdrževalnih odmerkov leflunomida, 10 mg in 20 mg. Na podlagi rezultatov lahko zaključimo, da je učinkovitost večja pri vzdrževalnem odmerku 20 mg, po drugi strani pa varnostni izid govori v prid vzdrževalnemu odmerku 10 mg.

Pediatrična populacija

Leflunomid so raziskali v enem multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem preskušanju z aktivno kontrolo pri 94 bolnikih (47 na krak), ki so imeli juvenilni revmatoidni artritis s poliartrikularnim potekom. Bolniki so bili stari od 3 do 17 let, imeli so aktiven JRA s poliartrikularnim potekom, ne glede na način pojava, in še niso dobivali metotreksata ali leflunomida. V tem preskušanju sta polnilni in vzdrževalni odmerek leflunomida temeljila na treh kategorijah telesne mase: < 20 kg, od 20 do 40 kg in > 40 kg. Po 16 tednih zdravljenja je bila razlika v deležu odziva statistično značilna v prid metotreksata po opredelitvi izboljšanja (DOI - Definition of Improvement) za JRA $\geq 30\%$ ($p = 0,02$). Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje, se je ta odziv ohranjal 48 tednov (glejte poglavje 4.2). Vzorec neželenih učinkov leflunomida in metotreksata je podoben, vendar je bila izpostavljenost lažjih bolnikov zaradi uporabljenega odmerka relativno nizka (glejte poglavje 5.2). Ti podatki ne dopuščajo priporočil o učinkovitem in varnem odmerku.

Psoriatični artritis Učinkovitost zdravila Arava je dokazala kontrolirana, randomizirana dvojno slepa študija 3L01 pri 188 bolnikih s psoriatičnim artritismom. Bolniki so dobivali 20 mg zdravila na dan, zdravljenje pa je trajalo 6 mesecev.

Leflunomid v odmerku 20 mg/dan je simptome artritisa pri bolnikih s psoriatičnim artritismom zmanjšal značilno bolj kot placebo: bolnikov, ki so se odzvali po merilih PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria; merila odziva na zdravljenje psoriatičnega artritisa), je bilo do 6. meseca med prejemniki leflunomida 59 % in med prejemniki placeba 29,7 % ($p < 0,0001$). Učinek leflunomida na izboljšanje funkcije in zmanjšanje kožnih sprememb je bil zmeren.

Študije izvedene po prihodu zdravila na trg

Randomizirana študija je ocenila delež odzivnosti pri bolnikih ($n = 121$), ki še niso bili zdravljeni z imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili, so imeli zgođen RA in so med uvodnim tridnevnim dvojno slepim obdobjem prejeli bodisi 20 mg bodisi 100 mg leflunomida v dveh vzporednih skupinah. Uvodnemu obdobju je sledilo odprto trimesečno vzdrževalno obdobje, med katerim sta obe skupini prejeli 20 mg leflunomida dnevno. V raziskovani populaciji z uporabo sheme z začetnim odmerkom v celoti niso ugotovili dodatne koristi. Podatki o varnosti, zbrani v obeh terapevtskih skupinah, so bili v skladu z znanimi varnostnimi značilnostmi leflunomida. Vendar pa je bila incidenca gastrointestinalnih neželenih učinkov in zvišanih jetrnih encimov nekoliko večja pri bolnikih, ki so prejeli začetni odmerek 100 mg leflunomida.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Leflunomid se že med presnovo prvega prehoda v črevesni steni in jetrih hitro pretvori (z odprtjem obroča) v aktivni presnovek A771726. V študiji z radioaktivno označenim ^{14}C -leflunomidom pri 3 zdravih prostovoljcih v plazmi, urinu ali blatu niso našli nespremenjenega leflunomida. V drugih študijah so koncentracije nespremenjenega leflunomida v plazmi zaznali le redko, v plazemskih koncentracijah reda velikosti ng/ml. Edini radioaktivno označeni presnovek, ki so ga zaznali v plazmi, je bil A771726. Ta je odgovoren za praktično vso aktivnost zdravila Arava *in vivo*.

Absorpcija

Podatki o ekskreciji iz študije ^{14}C so pokazali, da se absorbira vsaj 82 do 95 % odmerka. Čas do najvišje plazemske koncentracije A771726 je zelo različen; najvišja koncentracija v plazmi se lahko pojavi med 1 in 24 urami po enkratnem odmerku. Leflunomid se lahko jemlje s hrano, ker je obseg absorpcije na poln in prazen želodec primerljiv. Zaradi zelo dolgega razpolovnega časa A771726

(približno 2 tedna) so v kliničnih študijah 3 dni uporabljali udarni odmerek 100 mg, da so pospešili hitro doseganje koncentracij A771726 v stanju dinamičnega ravnotežja. Ocenjujejo, da bi zdravilo brez udarnega odmerka doseglo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnotežja v plazmi šele po skoraj dvomesečnem jemanju. V študijah z več odmerki pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so bili farmakokinetični parametri A771726 v območju odmerkov od 5 do 25 mg linearni. V teh študijah je bil klinični učinek tesno povezan s plazemsko koncentracijo A771726 in z dnevnim odmerkom leflunomida. Pri odmerku 20 mg/dan je bila povprečna plazemska koncentracija A771726 v stanju dinamičnega ravnotežja približno 35 µg/ml. V stanju dinamičnega ravnotežja se plazemske koncentracije v primerjavi z enim samim odmerkom akumulirajo okrog 33- do 35-krat.

Porazdelitev

A771726 je v človeški plazmi izrazito vezan na beljakovine (albumin). Nevezana frakcija A771726 je približno 0,62 %. Vezava A771726 je v območju terapevtskih koncentracij linearna. V plazmi bolnikov z revmatoidnim artritisom ali kronično ledvično insuficienco je vezava A771726 rahlo zmanjšana in bolj variabilna. Izrazita vezava A771726 na beljakovine lahko povzroči izpodrinjenje drugih v veliki meri vezanih zdravil. Vendar študije interakcij plazemske beljakovinske vezave z varfarinom *in vitro* v klinično relevantnih koncentracijah niso pokazale nobenih interakcij. Podobne študije so pokazale, da ibuprofen in diklofenak ne izpodrineta A771726, v prisotnosti tolbutamida pa se nevezana frakcija A771726 zveča za 2- do 3-krat. A771726 je izpodrinil ibuprofen, diklofenak in tolbutamid, vendar se je nevezana frakcija teh zdravil zvečala samo za 10 do 50 %. Ni znakov, da bi bili ti učinki klinično pomembni. Skladno z izrazito vezavo na beljakovine ima A771726 majhen navidezni volumen porazdelitve (približno 11 litrov). Prioritetnega privzema v eritrocite ni.

Biotransformacija

Leflunomid se presnovi v en glavni (A771726) in več stranskih presnovkov, med katerimi je tudi TFMA (4-trifluorometilanilin). Presnovne biotransformacije leflunomida v A771726 in nadaljnje presnove A771726 ne uravnava en sam encim in dokazano je, da se pojavi v mikrosomski in citosolski celični frakciji. Študije interakcij s cimetidinom (nespecifičnim zaviralcem citokroma P450) in rifampicinom (nespecifičnim induktorjem citokroma P450) kažejo, da so encimi CYP *in vivo* v presnovo leflunomida vpleteni le v majhni meri.

Izločanje

Izločanje A771726 je počasno, z navideznim očistkom približno 31 ml/uro. Razpolovni čas izločanja pri bolnikih je približno 2 tedna. Po aplikaciji radioaktivno označenega odmerka leflunomida se je ta v enaki meri izločal v blatu (verjetno z biliarnim izločanjem) in urinu. A771726 je bil v urinu in blatu prisoten še 36 dni po enkratnem odmerku. Glavni presnovki v urinu so bili glukuronidni derivati leflunomida (predvsem v vzorcih od 0 do 24 ur) in derivat oksanilne kisline A771726. Glavna sestavina blata je A771726.

Uporaba peroralne suspenzije aktivnega oglja v prahu ali holestiramina pri ljudeh vodi do hitrega in pomembnega povečanja hitrosti izločanja A771726 in zmanjša njegovo koncentracijo v plazmi (glejte poglavje 4.9). To je domnevno posledica mehanizma gastrointestinalne dialize, prekinitve enterohepatične recirkulacije ali obojega.

Okvara ledvic

Leflunomid so aplicirali v enkratnem peroralnem 100-mg odmerku 3 hemodializnim bolnikom in 3 bolnikom na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD). Farmakokinetika A771726 je bila pri osebah na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi podobna kot pri zdravih postovoljcih. Hitrejša eliminacija A771726 je bila opažena pri osebah na hemodializi, kar pa ni bila posledica izločanja zdravila v dializat.

Okvara jeter

O zdravljenju bolnikov z okvaro jeter ni podatkov. Aktivni presnovek A771726 je izrazito vezan na beljakovine in se odstranjuje z jetrno presnovo in biliarno sekrecijo. Jetrna disfunkcija lahko vpliva na ta dogajanja.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko A771726 po peroralni uporabi leflunomida so raziskali pri 73 pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 17 let, ki so imeli juvenilni revmatoidni artritis (JRA) s poliartrikularnim potekom. Rezultati populacijske farmakokinetične analize teh preskušanj so pokazali, da je pri pediatričnih bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg sistemska izpostavljenost A771726 (merjena s C_{ss}) manjša kot pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Farmakokinetični podatki pri starejših (> 65 let) so omejeni, vendar skladni s farmakokinetiko pri mlajših odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Peroralno in intraperitonealno aplicirani leflunomid so proučili v študijah akutne toksičnosti pri miših in podganah. Ponavljajoče se peroralne aplikacije leflunomida mišim do 3 mesecev, podganam in psom do 6 mesecev in opicam do 1 meseca so pokazale, da so glavni tarčni organi toksičnosti kostni mozeg, kri, prebavila, koža, vranica, timus in bezgavke. Glavni učinki so bili anemija, levkopenija, zmanjšanje števila trombocitov in panmielopatija; učinki odražajo temeljni način delovanja spojine (zaviranje sinteze DNA). Pri podganah in psih so našli Heinzova telesca, Howell-Jollyjeva telesca ali oboja. Druge učinke, ugotovljene na srcu, jetrih, roženici in dihalih, je mogoče razložiti kot okužbe zaradi imunosupresije. Toksičnost pri živalih je bila ugotovljena v odmerkih, ekvivalentnih terapevtskim odmerkom pri ljudeh.

Leflunomid ni bil mutagen. Toda eden od stranskih presnovkov, TFMA (4-trifluorometilanilin) je *in vitro* povzročil klastogenost in točkaste mutacije; za oceno možnosti za pojav tega učinka *in vivo* pa ni na voljo dovolj informacij.

V študiji kancerogenosti pri podganah leflunomid ni pokazal kancerogenega potenciala. V študiji kancerogenosti pri miših se je v skupini, ki je dobivala največji odmerek, pri samcih zvečala pogostnost malignih limfomov; to je domnevno posledica imunosupresivnega delovanja leflunomida. Pri mišjih samicah je bilo ugotovljeno od odmerka odvisno zvečanje pogostnosti bronhioloalveolarnih adenomov in karcinomov pljuč. Pomen teh izsledkov pri miših za klinično uporabo leflunomida ni gotov.

Leflunomid v živalskih modelih ni deloval antigeno.

Leflunomid je bil pri podganah in kuncih embriotoksičen in teratogen v odmerkih, ki so bili v terapevtskem območju za ljudi, in je imel v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov neželene učinke na moške reproduktivne organe. Plodnost se ni zmanjšala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

Koruzni škrob

Povidon (E1201)

Krospovidon (E1202)

Brezvodni koloidni silicijev dioksid

Magnezijev stearat (E470b)
Laktoza monohidrat

Filmska obloga:

Smukec (E553b)
Hipromeloza (E464)
Titanov dioksid(E171)
Makrogol 8000
Rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini.

Plastenka: Plastenko shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot: Aluminij/aluminijast pretisni omot. Velikosti pakiranj: 30 in 100 filmsko obloženih tablet.

Plastenka: 100-ml plastenka iz polietilena visoke gostote s širokim vratom in navojno zaporko z integriranim vsebnikom za sušilno sredstvo, ki vsebuje bodisi 30, ali 50 in 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve registracije: 2. september 1999
Datum zadnjega podaljšanja: 1. julij 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske Agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

1. IME ZDRAVILA

Arava 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 100 mg leflunomida.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 138,42 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela do skoraj bela, okrogla filmsko obložena tableta, z napisom ZBP na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Leflunomid je indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z:

- aktivnim revmatoidnim artritisom kot imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo (DMARD - disease-modifying antirheumatic drug),
- aktivnim psoriatičnim artritisom.

Nedavno ali sočasno zdravljenje s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) lahko poveča tveganje za resne neželene učinke; zato je treba pri uvedbi leflunomida skrbno pretehtati korist in tveganje tega zdravljenja.

Tveganje za resne neželene učinke lahko poleg tega poveča tudi prehod z leflunomida na drugo imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo brez postopka izpiranja (glejte poglavje 4.4), in to celo dalj časa po prehodu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje lahko prične in nadzira le specialist, ki ima izkušnje pri zdravljenju revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa.

Alanin-aminotransferazo (ALT) oz. serumsko glutamat-piruvat-transferazo SGPT in celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko in številom trombocitov, je treba preveriti sočasno in z enako pogostnostjo:

- pred uvedbo leflunomida
- (vsaka dva tedna) v prvih 6 mesecih zdravljenja in
- potem vsakih 8 tednov (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

- Pri revmatoidnem artritisu: zdravljenje z leflunomidom se ponavadi začne z začetnim odmerkom 100 mg enkrat na dan 3 dni. Izpustitev začetnega odmerka lahko zmanjša tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 5.1).

Priporočeni vzdrževalni odmerek za revmatoidni artritis je 10 do 20 mg leflunomida enkrat na dan, odvisno od resnosti (aktivnosti) obolenja.

- Pri psoriatičnem artritisu: zdravljenje z leflunomidom se ponavadi začne z začetnim odmerkom 100 mg enkrat na dan 3 dni.

Priporočeni vzdrževalni odmerek je 20 mg leflunomida enkrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Terapevtski učinek se ponavadi pojavi po 4 do 6 tednih in se lahko dodatno povečuje še do 4 do 6 mesecev.

Pri bolnikih z blago ledvično insuficienco odmerka ni treba prilagajati.

Prav tako odmerka ni treba prilagajati pri bolnikih, starejših od 65 let.

Pediatrična populacija

Zdravila Arava ni priporočljivo uporabljati za bolnike do 18. leta starosti, ker učinkovitost in varnost pri juvenilnem revmatoidnem artritisu (JRA) nista ugotovljeni (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Tablete Arava so za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti cele, z zadostno količino tekočine. Zaužitje leflunomida s hrano ne vpliva na obseg njegove absorpcije.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost (posebno s predhodnim Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo, multifornim eritemom) na učinkovino, osnovni aktivni presnovek teriflunomid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter.
- Bolniki s hudo imunsko pomanjkljivostjo, npr. AIDS.
- Bolniki z občutno okvarjenim delovanjem kostnega mozga ali izrazito anemijo, levkopenijo, nevтроpenijo ali trombocitopenijo, katerih vzrok ni revmatoidni ali psoriatični artritis.
- Bolniki z resnimi okužbami (glejte poglavje 4.4).
- Bolniki z zmerno do hudo ledvično insuficienco, ker v tej skupini ni dovolj kliničnih izkušenj.
- Bolniki s hudo hipoproteinemijo, npr. pri nefrotskem sindromu.
- Nosečnice in ženske v rodni dobi, ki med zdravljenjem z leflunomidom ne uporabljajo zanesljive kontracepcije; to velja tudi še po zdravljenju, vse dokler je plazemska koncentracija aktivnega presnovka nad 0,02 mg/l (glejte poglavje 4.6). Pred začetkom zdravljenja z leflunomidom je treba izključiti nosečnost.
- Doječe ženske (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasna uporaba hepatotoksičnih ali hematotoksičnih imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (npr. metotreksata) ni priporočljiva.

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, ima dolg razpolovni čas, ponavadi od 1 do 4 tedne. Resni neželeni učinki (npr. hepatotoksični in hematotoksični učinki ali alergijske reakcije, glejte spodaj) se lahko pojavijo tudi po prekinitvi zdravljenja z leflunomidom. Če se pojavijo takšni toksični učinki oz. če je zaradi kateregakoli drugega razloga potrebno A771726 nemudoma očistiti iz telesa, je potrebno

slediti postopku izpiranja. Postopek se lahko ponavlja, v kolikor je to klinično potrebno.

Za postopke izpiranja in druge priporočene ukrepe v primeru načrtovane ali nenačrtovane nosečnosti glejte poglavje 4.6.

Jetrne reakcije

Med zdravljenjem z leflunomidom so opisani redki primeri hude okvare jeter, tudi s smrtnim izidom. Večina primerov se je pojavila v prvih 6 mesecih zdravljenja. Pogosto so ti bolniki sočasno dobivali druga hepatotoksična zdravila. Strogo upoštevanje priporočil za nadziranje je ključnega pomena.

ALT (SGPT) je treba preveriti pred uvedbo leflunomida in z enako pogostnostjo kot celotno krvno sliko (vsaka dva tedna) v prvih 6 mesecih zdravljenja, potem pa vsakih 8 tednov.

V primeru zvišanja ALT (SGPT) med 2- in 3- kratno zgornjo mejo normalne vrednosti je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka z 20 mg na 10 mg in vsak teden opravljati kontrole. Če zvišanje ALT (SGPT) na več kot 2-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti traja ali če presega 3-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti, je uporabo leflunomida treba prekiniti in začeti postopke izpiranja. Nadziranje jetrnih encimov je priporočljivo nadaljevati tudi po prekinitvi zdravljenja z leflunomidom, vse dokler se njihove vrednosti ne normalizirajo.

Zaradi možnosti aditivnih hepatotoksičnih učinkov naj bolniki med zdravljenjem z leflunomidom ne pijejo alkohola.

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, je v veliki meri vezan na beljakovine in se odstranjuje z jetrno presnovo in biliarno sekrecijo, zato je mogoče pri bolnikih s hipoproteinemijo pričakovati zvišano koncentracijo A771726 v plazmi. Zdravilo Arava je kontraindicirano pri bolnikih s hudo hipoproteinemijo ali okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3).

Hematološke reakcije

Pred začetkom zdravljenja z leflunomidom je treba hkrati z ALT določiti celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko in številom trombocitov; prvih 6 mesecev zdravljenja jo je treba ponavljati vsaka 2 tedna, potem pa vsakih 8 tednov.

Tveganje za pojav hematoloških motenj je večje pri bolnikih z obstoječo anemijo, levkopenijo in/ali trombocitopenijo, pri bolnikih z okvarjenim delovanjem kostnega mozga in tistih s tveganjem za supresijo kostnega mozga. Če se pojavijo ti učinki, pride za znižanje koncentracije A771726 v plazmi v poštev postopek izpiranja (glejte spodaj).

V primeru hudih hematoloških reakcij, vključno s pancitopenijo, je treba prekiniti uporabo zdravila Arava in morebitnih drugih mielosupresivnih zdravil ter začeti postopek izpiranja leflunomida.

Kombinacije z drugimi zdravili

Uporaba leflunomida z antimalariki, ki se uporabljajo pri revmatičnih boleznih (npr. s klorokinom ali hidroksiklorokinom), intramuskularnim ali peroralnim zlatom, D-penicilaminom, azatioprinom in drugimi imunosupresivnimi zdravili, vključno z zaviralci tumorje nekrotizirajočim faktorjem alfa, doslej v randomiziranih preskušanjih ni bila zadosti raziskana (z izjemo metotreksata, glejte poglavje 4.5). Nevarnosti, povezane s kombiniranim, zlasti dolgoročnim zdravljenjem, niso znane. Ker lahko takšno zdravljenje povzroči aditivne ali celo sinergistične (npr. hepato- ali hemato-) toksične učinke, kombiniranje z drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) ni priporočljivo.

Teriflunomida in leflunomida ni priporočljivo uporabljati hkrati, ker je leflunomid matična spojina teriflunomida.

Prehod na druga zdravila

Ker leflunomid ostane dolgo v telesu, lahko prehod na drugo imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo (npr. metotreksat) brez postopka izpiranja (glejte spodaj) celo dolgo časa po prehodu povzroči dodatna tveganja (tj. kinetične interakcije, organotoksične učinke).

Podobno lahko nedavno zdravljenje s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi zdravili (npr. z metotreksatom) zveča tveganje za pojav neželenih učinkov; zato je treba uvedbo zdravljenja z leflunomidom skrbno pretehtati upoštevaje koristi in tveganja; v začetnem obdobju po zamenjavi je priporočljivo natančnejše nadziranje.

Kožne reakcije

V primeru ulcerativnega stomatitisa je treba zdravljenje z leflunomidom prekiniti.

Zelo redko so pri bolnikih, zdravljenih z leflunomidom, opisani Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza in neželene reakcije z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Čim se na koži in/ali sluznici pojavijo reakcije, ki zbujajo sum na takšne hude reakcije, je treba prekiniti uporabo zdravila Arava in drugih zdravil, ki bi jih lahko povzročila, in takoj začeti postopek izpiranja. V teh primerih je nujno popolno izpiranje. Ponovna uporaba leflunomida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Po jemanju leflunomida so poročali o posturalni psoriazi in njenem poslabšanju. Glede na bolnikovo bolezen in njeno anamnezo je treba premisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom.

Med zdravljenjem z leflunomidom se lahko bolnikom pojavijo kožne razjede. V primeru suma na kožno razjedo, povezano z leflunomidom, ali če kožna razjeda vztraja kljub ustreznemu zdravljenju, je treba razmisliti o prenehanju uporabe leflunomida in izvedbi popolnega postopka izpiranja. Odločitev o ponovnem zdravljenju z leflunomidom po kožnih razjedah mora temeljiti na klinični presoji o ustreznem celjenju rane.

Med zdravljenjem z leflunomidom se lahko pri bolnikih pojavi moteno celjenje ran po operaciji. Na podlagi individualne ocene je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z leflunomidom v perioperativnem obdobju in o izvedbi postopka izpiranja, kot je opisano spodaj. V primeru prekinitve mora odločitev o nadaljevanju zdravljenja z leflunomidom temeljiti na klinični oceni ustreznega celjenja rane.

Okužbe

Znano je, da lahko zdravila z imunosupresivnim delovanjem, kakršno je leflunomid, zvečajo dovzetnost bolnikov za okužbe, vključno z oportunističnimi. Okužbe so lahko hujše narave, zato utegne biti potrebno zgodnje in odločno zdravljenje. Če se pojavijo hude, neobvladane okužbe, utegneta biti potrebna prekinitve zdravljenja z leflunomidom in postopek izpiranja, kot je opisano spodaj.

Poročali so o redkih primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) pri bolnikih, ki so prejeli leflunomid poleg ostalih zdravil z imunosupresivnim delovanjem.

Pred začetkom zdravljenja je treba vse bolnike oceniti glede aktivne in neaktivne ("latentne") tuberkuloze v skladu z lokalnimi priporočili. To lahko obsega zdravstveno anamnezo, ugotavljanje možnih predhodnih stikov s tuberkulozo in/ali ustrezne presejalne postopke, npr. rentgensko slikanje pljuč, tuberkulinski test in/ali preskus sproščanja interferona gama, če pride v poštev. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabilih bolnikih. Bolnike, ki imajo v anamnezi tuberkulozo, je treba skrbno kontrolirati, ker obstaja možnost za reaktiviranje okužbe.

Reakcije dihal

Med zdravljenjem z leflunomidom je bila opisana intersticijska bolezen pljuč, pa tudi redki primeri pljučne hipertenzije (glejte poglavje 4.8). Tveganje za njun pojav je lahko povečano pri bolnikih z anamnezo intersticijske bolezni pljuč.

Intersticijska bolezen pljuč je potencialno smrtna bolezen, ki se med zdravljenjem lahko pojavi akutno. Pljučni simptomi, npr. kašelj in dispneja, so lahko razlog za prekinitve zdravljenja in nadaljnjo preiskavo, če je to potrebno.

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Arava, so poročali o primerih periferne nevropatije. Pri večini bolnikov se je po prenehanju jemanja zdravila Arava stanje izboljšalo. V končnem izidu je bila opazna velika variabilnost, t.j. pri nekaterih bolnikih je nevropatija izginila, drugi bolniki pa so imeli stalne simptome. Starost nad 60 let, sočasna uporaba nevrotoksičnih zdravil in sladkorna bolezen lahko povečajo tveganje za periferno nevropatijo. Če bolnik med jemanjem zdravila Arava razvije periferno nevropatijo, je potrebno razmisliti o ukinitvi terapije z zdravilom Arava in o izvajanju postopka za eliminacijo zdravila (glejte poglavje 4.4).

Kolitis

Pri bolnikih, zdravljenih z leflunomidom, so poročali o kolitisu, vključno z mikroskopskim kolitisom. Pri bolnikih, zdravljenih z leflunomidom, pri katerih se pojavi nepojasnjena kronična driska, je treba izvesti ustrezne diagnostične postopke.

Krvni tlak

Krvni tlak je treba preveriti pred začetkom zdravljenja z leflunomidom in redno med zdravljenjem.

Zaploditev otroka (priporočila za moške)

Moški bolniki se morajo zavedati možnih toksičnih učinkov za plod, ki jih lahko posreduje moški. Zato je tudi med njihovim zdravljenjem z leflunomidom potrebna zanesljiva kontracepcija.

Specifičnih podatkov o toksičnih učinkih za plod, ki jih lahko posreduje moški, ni. Študije na živalih za oceno tega specifičnega tveganja ni bilo. Da bi čim bolj zmanjšali morebitno tveganje, morajo moški, ki želijo zaploditi otroka, nehati uporabljati leflunomid in 11 dni jemati po 8 g holestiramina 3-krat na dan ali 11 dni jemati po 50 g aktivnega oglja v prahu 4-krat na dan.

V obeh primerih se nato prvič izmeri plazemska koncentracija A771726. Potem je treba koncentracijo A771726 v plazmi znova izmeriti po intervalu vsaj 14 dni. Če je ta koncentracija v obeh primerih manjša od 0,02 mg/l in po vsaj 3-mesečnem čakalnem obdobju, je tveganje toksičnosti za plod zelo majhno.

Postopek izpiranja

Trikrat na dan se daje po 8 g holestiramina. Druga možnost je uporaba 50 g aktivnega oglja v prahu, 4-krat na dan. Popolno izpiranje ponavadi traja 11 dni. Trajanje izpiranja se lahko prilagodi glede na klinične ali laboratorijske parametre.

Laktoza

Zdravilo Arava vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Vpliv na določanje ravni ioniziranega kalcija

Pri merjenju ravni ioniziranega kalcija se med zdravljenjem z leflunomidom in/ali teriflunomidom

(aktivnim presnovkom leflunomida) lahko pokažejo lažno znižane vrednosti, odvisno od vrste uporabljenega analizatorja za ionizirani kalcij (npr. plinski analizator krvi). Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z leflunomidom ali teriflunomidom, podvomiti o verodostojnosti opaženih znižanih ravni ioniziranega kalcija. V primeru dvomljivih meritev je priporočljivo določiti koncentracijo kalcija v serumu, korigirano glede na skupni albumin.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Če se leflunomid uporabi sočasno s hepatotoksičnimi ali hematotoksičnimi zdravili ali če zdravljenju z leflunomidom sledi zdravljenje s takšnimi zdravili brez obdobja izpiranja, se lahko neželeni učinki stopnjujejo (glejte tudi smernice glede kombiniranja z drugimi zdravili, poglavje 4.4). V začetnem obdobju po zamenjavi je zato priporočljivo natančnejše spremljanje jetrnih encimov in hematoloških parametrov.

Metotreksat

V majhni ($n = 30$) študiji sočasne uporabe leflunomida (10 do 20 mg na dan) in metotreksata (10 do 25 mg na teden) se je pri 5 od 30 bolnikov pojavilo 2- do 3-kratno zvišanje jetrnih encimov. V vseh primerih je zvišanje izginilo, pri 2 bolnikih ob nadaljevanju uporabe obeh zdravil in pri 3 po opustitvi leflunomida. Pri drugih 5 bolnikih se je pojavilo več kot 3-kratno zvišanje. Tudi pri teh je izginilo, pri 2 ob nadaljevanju uporabe obeh zdravil in pri 3 po opustitvi leflunomida.

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni bilo ugotovljenih farmakokinetičnih interakcij med leflunomidom (10 do 20 mg na dan) in metotreksatom (10 do 25 mg na teden).

Cepljenja

O učinkovitosti in varnosti cepljenj med zdravljenjem z leflunomidom ni kliničnih podatkov. Vendar cepljenje z živim oslabljenim cepivom ni priporočljivo. Pri odločanju za uporabo živega oslabljenega cepiva po koncu zdravljenja z zdravilom Arava je treba upoštevati dolg razpolovni čas leflunomida.

Varfarin in drugi kumarinski antikoagulant

Med sočasno uporabo leflunomida in varfarina so opisani primeri podaljšanja protrombinskega časa. V klinični farmakološki študiji (glejte spodaj) so ugotovili farmakodinamično medsebojno delovanje varfarina in A771726. Zato so med sočasno uporabo varfarina ali drugih kumarinskih antikoagulantov priporočljivi skrbno spremljanje in kontrole internacionalnega normaliziranega razmerja (INR).

NSAIDs/kortikosteroidi

Če bolnik že prejema nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs - nonsteroidal anti-inflammatory drugs), kortikosteroide ali oboje, jih lahko po začetku jemanja leflunomida uporablja še naprej.

Vpliv drugih zdravil na leflunomid:

Holestiramin ali aktivno oglje

Bolniki, ki dobivajo leflunomid, naj ne jemljejo holestiramina ali aktivnega oglja v prahu, ker hitro in pomembno znižata plazemsko koncentracijo A771726 (aktivnega presnovka leflunomida; glejte tudi poglavje 5). Domnevni mehanizem tega učinka je prekinitev enterohepatične recirkulacije in/ali gastrointestinalna dializa A771726.

Zaviralci in induktorji CYP450

Študije zavrtja *in vitro* z mikrosomi človeških jeter kažejo, da so v presnovo leflunomida vključeni

1A2, 2C19 in 3A4 citokroma P450 (CYP). Študija interakcij z leflunomidom in cimetidinom (nespecifičnim zaviralcem citokroma P450) *in vivo* ni pokazala pomembnega vpliva na izpostavljenost A771726. Po sočasni aplikaciji enega samega odmerka leflunomida osebam, ki so prejemale ponavljajoče se odmerke rifampicina (nespecifičnega induktorja citokroma P450), so se najvišje koncentracije A771726 zvišale za približno 40 %, AUC pa se ni pomembno spremenila. Mehanizem tega učinka ni jasen.

Vpliv leflunomida na druga zdravila:

Peroralni kontraceptivi

V študiji, v kateri so zdravim prostovoljkam dajali leflunomid sočasno s trifaznimi kontracepcijskimi tabletami, ki so vsebovale 30 µg etinilestradiola, se kontracepcijsko delovanje tablet ni zmanjšalo, farmakokinetika A771726 pa je bila v predvidenem območju.

Opazili so farmakokinetično interakcijo peroralnih kontraceptivov in A771726 (glejte spodaj).

Z A771726 (glavnim aktivnim presnovkom leflunomida) so opravili naslednje študije farmakokinetičnega in farmakodinamičnega medsebojnega delovanja. Ker med uporabo leflunomida v priporočenih odmerkih ni mogoče izključiti podobnih medsebojnih delovanj, je treba med zdravljenjem z leflunomidom upoštevati naslednje rezultate študij in priporočila:

Vpliv na repaglinid (substrat CYP2C8)

Po večkratnih odmerkih A771726 so ugotovili povečanje povprečne C_{max} repaglinida za 1,7-krat in njegove povprečne AUC za 2,4-krat; to kaže, da A771726 *in vivo* zavira CYP2C8. Med uporabo zdravil, ki se presnavljajo s CYP2C8 (npr. repaglinid, paklitaksel, pioglitazon ali rosiglitazon), je izpostavljenost lahko večja, zato je bolnike, ki prejemajo takšna zdravila, priporočljivo kontrolirati.

Vpliv na kofein (substrat CYP1A2)

Ponavljajoči se odmerki A771726 so zmanjšali povprečno C_{max} kofeina (ki je substrat CYP1A2) za 18 % in njegovo povprečno AUC za 55 %; to kaže, da A771726 *in vivo* morda šibko inducira CYP1A2. Zato je treba med zdravljenjem previdno uporabljati zdravila, ki se presnavljajo s CYP1A2 (npr. duloksetin, alosetron, teofilin in tizanidin), ker lahko zmanjša učinkovitost teh zdravil.

Vpliv na substrate prenašalca organskih anionov 3 (OAT3)

Po večkratnih odmerkih A771726 so ugotovili povečanje povprečne C_{max} cefaklorja za 1,43-krat in njegove povprečne AUC za 1,54-krat; to kaže, da A771726 *in vivo* zavira OAT3. Zato je med sočasno uporabo s substrati OAT3, kakršni so cefaklor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat ali zidovudin, priporočljiva previdnost.

Vpliv na substrate BCRP (BCRP - Breast Cancer Resistance Protein) in/ali transportne polipeptide organskih anionov B1 in B3 (OATP1B1/B3)

Po večkratnih odmerkih A771726 se je povprečna C_{max} rosuvastatina povečala za 2,65-krat in njena povprečna AUC za 2,51-krat. Vendar to povečanje izpostavljenosti rosuvastatinu v plazmi ni opazno vplivalo na aktivnost HMG-CoA-reduktaze. Če sta uporabljena skupaj, odmerki rosuvastatina ne sme preseči 10 mg enkrat na dan. Previdnost je potrebna tudi v primeru sočasne uporabe drugih substratov BCRP (npr. metotreksata, topotekana, sulfasalazina, daunorubicina, doksorubicina) in družine OATP, zlasti zaviralcev HMG-CoA-reduktaze (npr. simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotreksata, nateglinida, repaglinida, rifampicina). Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov prekomerne izpostavljenosti zdravilom in v poštev pride zmanjšanje odmerka teh zdravil.

Vpliv na peroralne kontraceptive (0,03 mg etinilestradiola in 0,15 mg levonorgestrela)

Po ponavljajočih se odmerkih A771726 se je povprečna C_{max} etinilestradiola povečala za 1,58-krat in njena povprečna AUC₀₋₂₄ za 1,54-krat; povprečna C_{max} levonorgestrela se je povečala za 1,33-krat in povprečna AUC₀₋₂₄ za 1,41-krat). Sicer ni pričakovati, da bi to medsebojno delovanje poslabšalo učinkovitost peroralnih kontraceptivov, razmisliti pa je treba o vrsti peroralne kontracepcije.

Vpliv na varfarin (substrat CYP2C9)

Ponavljajoči se odmerki A771726 niso vplivali na farmakokinetiko S-varfarina; to kaže, da A771726

ni ne zaviralec ne induktor CYP2C9. Toda med sočasno uporabo A771726 in varfarina se je največja vrednost internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) v primerjavi z uporabo samega varfarina zmanjšala za 25 %. Zato so med sočasno uporabo varfarina priporočljivi skrbno spremljanje in kontrole INR.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Aktivni presnovek leflunomida, A771726, domnevno povzroča resne okvare ploda, če ga jemljejo nosečnice.

Zdravilo Arava je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do dve leti po prenehanju zdravljenja (glejte tudi "čakalno obdobje" spodaj), ali do 11 dni po prenehanju zdravljenja (glejte skrajšani "postopek izpiranja" spodaj).

Če se pojavi zamuda menstruacije ali obstaja kakšen drug razlog za sum, da je bolnica zanosila, mora o tem takoj obvestiti zdravnika in se z njim dogovoriti za nosečnostni test; če je nosečnostni test pozitiven, se morata zdravnik in bolnica pogovoriti o tveganjih v nosečnosti. Hitro zmanjšanje krvne koncentracije aktivnega presnovka s postopkom za eliminacijo zdravila (opisanim spodaj) takoj ob zamudi menstruacije morda lahko zmanjša tveganje leflunomida za plod.

V mali prospektivni študiji, ki je vključevala ženske (n=64), ki so nenačrtovano zanosile in prejemale leflunomid v obdobju, ki ni bil daljši od treh tednov po zanositvi in je vključeval tudi obdobje postopka eliminacije zdravila iz telesa, niso opazili statistično pomembnih razlik ($p=0,13$) v skupnem številu večjih strukturnih defektov (5,4%), v primerjavi z obema primerjanima skupinama (4,2% v skupini, ki je identična glede na bolezen [n=108] in 4,2% v skupini zdravih nosečnic [n=78]).

Pri ženskah, ki prejemajo leflunomid in želijo zanositi, je treba z enim od naslednjih postopkov zagotoviti, da plod ne bo izpostavljen toksični koncentraciji A771726 (ciljna koncentracija je pod 0,02 mg/l):

Čakalno obdobje

Pričakovati je mogoče, da bo plazemska koncentracija A771726 dolgo časa nad 0,02 mg/l. Znižanje koncentracije pod 0,02 mg/l je mogoče pričakovati približno 2 leti po prenehanju zdravljenja z leflunomidom.

Po 2-letnem čakalnem obdobju se prvič izmeri plazemsko koncentracijo A771726.

Potem je treba plazemsko koncentracijo A771726 znova izmeriti po intervalu vsaj 14 dni. Če je plazemska koncentracija v obeh primerih manjša od 0,02 mg/l, ni pričakovati tveganja za teratogenost.

Za dodatne informacije o testiranju vzorca se obrnite na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali njegovega lokalnega predstavnika (glejte poglavje 7).

Postopek izpiranja

Po prenehanju zdravljenja z leflunomidom:

- se v obdobju 11 dni uporabi po 8 g holestiramina 3-krat na dan,
- druga možnost je, da se v obdobju 11 dni uporabi po 50 g aktivnega oglja v prahu 4-krat na dan.

Vendar je tudi po kateremkoli od obeh postopkov izpiranja treba koncentracijo preveriti z 2 ločenima testoma v presledku vsaj 14 dni, z zanositvijo pa počakati še en mesec in pol po prvem znižanju plazemske koncentracije pod 0,02 mg/l.

Ženskam v rodni dobi je treba povedati, da morajo po koncu zdravljenja upoštevati 2-letno čakalno obdobje, preden smejo zanositi. Če približno 2-letno čakalno obdobje, med katerim je treba zagotoviti zanesljivo kontracepcijo, za žensko ni primerno, je priporočljiva profilaktična izvedba izpiranja.

Tako holestiramin kot aktivno oglje v prahu lahko vplivata na absorpcijo estrogenov in progestagenov, tako da peroralni kontraceptivi med postopkom izpiranja s holestiraminom ali aktivnim ogljem v prahu ne zagotavljajo zanesljive kontracepcijske zaščite. Priporočljivo je uporabiti druge načine kontracepcije.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da leflunomid ali njegovi presnovki prehajajo v mleko. Doječe ženske zato ne smejo jemati leflunomida.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost samcev in samic, o neželenih učinkih na moških reproduktivnih organih pa so poročali v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

V primeru neželenih učinkov, npr. omotice, je lahko prizadeta bolnikova sposobnost koncentracije in ustreznega reagiranja. V takšnih primerih naj bolnik ne vozi in ne upravlja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih poročajo in so povezani z leflunomidom, so: blago zvišanje krvnega tlaka, levkopenija, parestezija, glavobol, omotica, driska, navzea, bruhanje, bolezn ustne sluznice (npr. aftozni stomatitis, razjede v ustih), bolečine v trebuhu, zvečano izpadanje las, ekcem, izpuščaji (vključno makulopapularni izpuščaji), pruritus, suha koža, tendosinovitis, zvišan CPK, anoreksija, izguba telesne mase (ponavadi nepomembno), astenija, blage alergijske reakcije in zvišanje jetrnih parametrov (transaminaze (zlasti ALT), manj pogosto gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina)

Razvrstitev po pričakovani pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvi pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

Redki: hude okužbe, vključno s sepsa, ki je lahko usodna.

Tako kot druga zdravila z imunosupresivnim delovanjem lahko tudi leflunomid zveča dovzetnost za okužbe, vključno z oportunističnimi (glejte tudi poglavje 4.4). Zaradi tega se lahko zveča celotna pogostnost okužb (zlasti rinitisa, bronhitisa in pljučnice).

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Uporaba nekaterih imunosupresivnih zdravil poveča nevarnost malignomov, zlasti limfoproliferativnih bolezni.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: levkopenija (levkociti $> 2 \times 10^9/l$)

Občasni: anemija, blaga trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$)

Redki: pancitopenija (verjetno zaradi antiproliferacijskega mehanizma), levkopenija (levkociti $< 2 \times 10^9/l$), eozinofilija,

Zelo redki: agranulocitoza

Nedavno, sočasno ali navezujoče se zdravljenje s potencialno mielotoksičnimi zdravili poveča nevarnost za hematološke učinke.

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: blage alergijske reakcije

Zelo redki: hude anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vaskulitis, vključno s kožnim nekrotizirajočim vaskulitisom

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: zvišan CPK

Občasni: hipokaliemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija

Redki: zvišan LDH

Neznani: hipourikemija

Psihiatrične motnje

Občasni: tesnoba

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, omotica, parestezije, periferna nevropatija

Srčne bolezni

Pogosti: blago zvišanje krvnega tlaka

Redki: izrazito zvišanje krvnega tlaka

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redki: intersticijska bolezen pljuč (vključno z intersticijsko pljučnico), ki je lahko usodna.

Neznana: pljučna hipertenzija

Bolezni prebavil

Pogosti: kolitis, vključno z mikroskopskim kolitisom, kot je na primer limfocitni kolitis, kolagenski kolitis, driska, navzea, bruhanje, bolezni ustne sluznice (npr. aftozni stomatitis, razjede v ustih), bolečine v trebuhu

Občasni: motnje okusa

Zelo redki: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: zvišanje jetrnih parametrov (transaminaze [zlasti ALT], manj pogosto gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina)

Redki: hepatitis, zlatenica/holestaza

Zelo redki: huda okvara jeter, npr. odpoved jeter in akutna jetrna nekroza, ki sta lahko usodni

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: zvečano izpadanje las, ekcem, izpuščaji (vključno makulopapularni izpuščaji), pruritus, suha koža,

Občasni: urtikarija

Zelo redki: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
Neznana: kožni eritematozni lupus, postulozna psoriaza ali njeno poslabšanje, neželena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), kožna razjeda

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: tenosinovitis

Občasni: pretrganje tetive

Bolezni sečil

Neznana: ledvična odpoved

Motnje reprodukcije in dojk

Neznani: mejno (reverzibilno) znižanje koncentracije semenčic, celotnega števila semenčic in hitre progresivne gibljivosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: anoreksija, izguba telesne mase (ponavadi nepomembno), astenija

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Obstajajo poročila o kroničnem prevelikem odmerjanju pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Arava v dnevnih odmerkih, do petkrat večjih od priporočenega dnevnega odmerka in poročila o akutnem prevelikem odmerjanju pri odraslih in otrocih. V večini poročil o primerih prevelikega odmerjanja niso poročali o neželenih učinkih. Neželeni učinki, skladni z varnostnim profilom leflunomida, so bili: bolečine v trebuhu, navzea, driska, zvišani jetrni encimi, anemija, levkopenija, srbenje in izpuščaji.

Ukrepanje

V primeru prevelikega odmerjanja ali toksičnih učinkov je treba za pospešitev izločanja uporabiti holestiramin ali oglje. Holestiramin, uporabljen peroralno v odmerku 8 g trikrat na dan 24 ur je pri treh zdravih prostovoljcih znižal plazemsko koncentracijo A771726 za približno 40 % v 24 urah in za 49 % do 65 % v 48 urah.

Dokazano je, da uporaba aktivnega oglja (prašek, pripravljen v suspenziji) peroralno ali po nazogastrični sondi (50 g na 6 ur v 24 urah) zniža plazemsko koncentracijo aktivnega presnovka A771726 za 37 % v 24 urah in za 48 % v 48 urah.

Te postopke izpiranja je mogoče ponavljati, če je klinično potrebno.

Študije s hemodializo in kontinuirano ambulantno peritonealno dializo (CAPD) kažejo, da A771726, primarnega presnovka leflunomida, ni mogoče odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti. Oznaka ATC: L04AK01.

Farmakologija pri ljudeh

Leflunomid je imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo z antiproliferacijskimi lastnostmi.

Farmakologija pri živalih

Leflunomid je učinkovit v živalskih modelih artritisa, drugih avtoimunskih bolezni in presaditev, predvsem če je uporabljen med senzibilizacijsko fazo. Učinkuje imunomodulacijsko/imunosupresivno, deluje antiproliferacijsko in protivnetno. Zaščitni učinek leflunomida je v živalskih modelih avtoimunskih bolezni najboljši, če je zdravilo uporabljeno v zgodnjem obdobju napredovanja bolezni. *In vivo* se leflunomid hitro in skoraj popolnoma presnovi v A771726, ki je aktiven *in vitro* in je domnevno odgovoren za terapevtski učinek.

Mehanizem delovanja

A771726, aktivni presnovek leflunomida, zavira človeški encim dihidroorotat-dehidrogenazo (DHODH) in deluje antiproliferacijsko.

Klinična varnost in učinkovitost

Revmatoidni artritis

Učinkovitost zdravila Arava so pri zdravljenju revmatoidnega artritisa dokazali v 4 kontroliranih preskušanjih (1 v II. fazi in 3 v III. fazi). V preskušanju II. faze, raziskave YU203, so 402 preiskovanca z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na placebo (n = 102), leflunomid 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) ali 25 mg/dan (n = 104). Zdravljenje je trajalo 6 mesecev. Vsi bolniki, ki so dobivali leflunomid, so v preskušanjih III. faze dobivali začetni odmerek 100 mg 3 dni. V študiji MN301 so 358 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 133), sulfasalazin 2 g/dan (n = 133) ali placebo (n = 92). Zdravljenje je trajalo 6 mesecev. Študija MN303 je bila fakultativno 6-mesečno slepo nadaljevanje MN301 brez skupine s placebom in je omogočila 12-mesečno primerjavo leflunomida in sulfasalazina. V študiji MN302 so 999 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 501) ali metotreksat 7,5 mg/teden z zvečanjem na 15 mg/teden (n = 498). Dodajanje folata je bilo fakultativno in uporabljeno le pri 10 % bolnikov. Zdravljenje je trajalo 12 mesecev. V študiji US301 so 482 preiskovancev z aktivnim revmatoidnim artritisom randomizirano razvrstili na leflunomid 20 mg/dan (n = 182), metotreksat 7,5 mg/teden z zvečanjem na 15 mg/teden (n = 182) ali placebo (n = 118). Vsi so dobivali 1 mg folata dvakrat na dan. Zdravljenje je trajalo 12 mesecev.

Leflunomid v dnevnem odmerku vsaj 10 mg (10 do 25 mg v študiji YU203, 20 mg v študijah MN301 in US301) je znake in simptome revmatoidnega artritisa v vseh 3 s placebom kontroliranih preskušanjih zmanjšal statistično značilno bolj kot placebo. Deleži odziva po ACR (*American College of Rheumatology*) so bili v študiji YU203 27,7 % na placebo, 31,9 % na leflunomid 5 mg, 50,5 % na leflunomid 10 mg in 54,5 % na leflunomid 25 mg/dan. V preskušanjih III. faze je bil delež odziva po ACR na leflunomid 20 mg/dan v primerjavi s placebom 54,6 % proti 28,6 % (študija MN301) in 49,4 % proti 26,3 % (študija US301). Po 12 mesecih aktivnega zdravljenja so bili deleži odzivov po ACR pri bolnikih na leflunomidu 52,3 % (študiji MN301/303), 50,5 % (študija MN302) in 49,4 % (študija US301) v primerjavi s 53,8 % (študiji MN301/303) pri bolnikih na sulfasalazinu ter 64,8 % (študija MN302) oz. 43,9 % (študija US301) pri bolnikih na metotreksatu. V študiji MN302 je bil leflunomid statistično značilno manj učinkovit kot metotreksat. V študiji US301 pa se parametri primarne učinkovitosti med

leflunomidom in metotreksatom niso značilno razlikovali. Med leflunomidom in sulfasalazinom niso ugotovili razlike (študija MN301). Učinek zdravljenja z leflunomidom je bil očiten po 1 mesecu, ustalil se je v obdobju od 3 do 6 mesecev in je trajal ves čas zdravljenja.

V randomizirani, dvojno slepi študiji na dveh paralelnih enakovrednih skupinah so primerjali relativno učinkovitost dveh različnih dnevnih vzdrževalnih odmerkov leflunomida, 10 mg in 20 mg. Na podlagi rezultatov lahko zaključimo, da je učinkovitost večja pri vzdrževalnem odmerku 20 mg, po drugi strani pa varnostni izid govori v prid vzdrževalnemu odmerku 10 mg.

Pediatrična populacija

Leflunomid so raziskali v enem multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem preskušanju z aktivno kontrolo pri 94 bolnikih (47 na krak), ki so imeli juvenilni revmatoidni artritis s poliartikularnim potekom. Bolniki so bili stari od 3 do 17 let, imeli so aktiven JRA s poliartikularnim potekom, ne glede na način pojava, in še niso dobivali metotreksata ali leflunomida. V tem preskušanju sta polnilni in vzdrževalni odmerek leflunomida temeljila na treh kategorijah telesne mase: < 20 kg, od 20 do 40 kg in > 40 kg. Po 16 tednih zdravljenja je bila razlika v deležu odziva statistično značilna v prid metotreksata po opredelitvi izboljšanja (DOI - Definition of Improvement) za JRA $\geq 30\%$ ($p = 0,02$). Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje, se je ta odziv ohranjal 48 tednov (glejte poglavje 4.2).

Vzorec neželenih učinkov leflunomida in metotreksata je podoben, vendar je bila izpostavljenost lažjih bolnikov zaradi uporabljenega odmerka relativno nizka (glejte poglavje 5.2). Ti podatki ne dopuščajo priporočil o učinkovitem in varnem odmerku.

Psoriatični artritis Učinkovitost zdravila Arava je dokazala kontrolirana, randomizirana dvojno slepa študija 3L01 pri 188 bolnikih s psoriatičnim artritismom. Bolniki so dobivali 20 mg zdravila na dan, zdravljenje pa je trajalo 6 mesecev.

Leflunomid v odmerku 20 mg/dan je simptome artritisa pri bolnikih s psoriatičnim artritismom zmanjšal značilno bolj kot placebo: bolnikov, ki so se odzvali po merilih PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria; merila odziva na zdravljenje psoriatičnega artritisa), je bilo do 6. meseca med prejemniki leflunomida 59 % in med prejemniki placeba 29,7 % ($p < 0,0001$). Učinek leflunomida na izboljšanje funkcije in zmanjšanje kožnih sprememb je bil zmeren.

Študije izvedene po prihodu zdravila na trg

Randomizirana študija je ocenila delež odzivnosti pri bolnikih ($n = 121$), ki še niso bili zdravljeni z imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili, so imeli zgoden RA in so med uvodnim tridnevnim dvojno slepim obdobjem prejeli bodisi 20 mg bodisi 100 mg leflunomida v dveh vzporednih skupinah. Uvodnemu obdobju je sledilo odprto trimesečno vzdrževalno obdobje, med katerim sta obe skupini prejeli 20 mg leflunomida dnevno. V raziskovani populaciji z uporabo sheme z začetnim odmerkom v celoti niso ugotovili dodatne koristi. Podatki o varnosti, zbrani v obeh terapevtskih skupinah, so bili v skladu z znanimi varnostnimi značilnostmi leflunomida. Vendar pa je bila incidenca gastrointestinalnih neželenih učinkov in zvišanih jetrnih encimov nekoliko večja pri bolnikih, ki so prejeli začetni odmerek 100 mg leflunomida.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Leflunomid se že med presnovo prvega prehoda v črevesni steni in jetrih hitro pretvori (z odprtjem obroča) v aktivni presnovek A771726. V študiji z radioaktivno označenim ^{14}C -leflunomidom pri 3 zdravih prostovoljcih v plazmi, urinu ali blatu niso našli nespremenjenega leflunomida. V drugih študijah so koncentracije nespremenjenega leflunomida v plazmi zaznali le redko, v plazemskih koncentracijah reda velikosti ng/ml. Edini radioaktivno označeni presnovek, ki so ga zaznali v plazmi, je bil A771726. Ta je odgovoren za praktično vso aktivnost zdravila Arava *in vivo*.

Absorpcija

Podatki o ekskreciji iz študije ^{14}C so pokazali, da se absorbira vsaj 82 do 95 % odmerka. Čas do

najvišje plazemske koncentracije A771726 je zelo različen; najvišja koncentracija v plazmi se lahko pojavi med 1 in 24 urami po enkratnem odmerku. Leflunomid se lahko jemlje s hrano, ker je obseg absorpcije na poln in prazen želodec primerljiv. Zaradi zelo dolgega razpolovnega časa A771726 (približno 2 tedna) so v kliničnih študijah 3 dni uporabljali udarni odmerek 100 mg, da so pospešili hitro doseganje koncentracij A771726 v stanju dinamičnega ravnotežja. Ocenjujejo, da bi zdravilo brez udarnega odmerka doseglo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnotežja v plazmi šele po skoraj dvomesečnem jemanju. V študijah z več odmerki pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so bili farmakokinetični parametri A771726 v območju odmerkov od 5 do 25 mg linearni. V teh študijah je bil klinični učinek tesno povezan s plazemsko koncentracijo A771726 in z dnevnim odmerkom leflunomida. Pri odmerku 20 mg/dan je bila povprečna plazemska koncentracija A771726 v stanju dinamičnega ravnotežja približno 35 µg/ml. V stanju dinamičnega ravnotežja se plazemske koncentracije v primerjavi z enim samim odmerkom akumulirajo okrog 33- do 35-krat.

Porazdelitev

A771726 je v človeški plazmi izrazito vezan na beljakovine (albumin). Nevezana frakcija A771726 je približno 0,62 %. Vezava A771726 je v območju terapevtskih koncentracij linearna. V plazmi bolnikov z revmatoidnim artritisom ali kronično ledvično insuficienco je vezava A771726 rahlo zmanjšana in bolj variabilna. Izrazita vezava A771726 na beljakovine lahko povzroči izpodrinjenje drugih v veliki meri vezanih zdravil. Vendar študije interakcij plazemske beljakovinske vezave z varfarinom *in vitro* v klinično relevantnih koncentracijah niso pokazale nobenih interakcij. Podobne študije so pokazale, da ibuprofen in diklofenak ne izpodrineta A771726, v prisotnosti tolbutamida pa se nevezana frakcija A771726 zveča za 2- do 3-krat. A771726 je izpodrinil ibuprofen, diklofenak in tolbutamid, vendar se je nevezana frakcija teh zdravil zvečala samo za 10 do 50 %. Ni znakov, da bi bili ti učinki klinično pomembni. Skladno z izrazito vezavo na beljakovine ima A771726 majhen navidezni volumen porazdelitve (približno 11 litrov). Prioritetnega privzema v eritrocite ni.

Biotransformacija

Leflunomid se presnovi v en glavni (A771726) in več stranskih presnovkov, med katerimi je tudi TFMA (4-trifluorometilanilin). Presnovne biotransformacije leflunomida v A771726 in nadaljnje presnove A771726 ne uravnava en sam encim in dokazano je, da se pojavi v mikrosomski in citosolski celični frakciji. Študije interakcij s cimetidinom (nespecifičnim zaviralcem citokroma P450) in rifampicinom (nespecifičnim induktorjem citokroma P450) kažejo, da so encimi CYP *in vivo* v presnovo leflunomida vpleteni le v majhni meri.

Izločanje

Izločanje A771726 je počasno, z navideznim očistkom približno 31 ml/uro. Razpolovni čas izločanja pri bolnikih je približno 2 tedna. Po aplikaciji radioaktivno označenega odmerka leflunomida se je ta v enaki meri izločal v blatu (verjetno z biliarnim izločanjem) in urinu. A771726 je bil v urinu in blatu prisoten še 36 dni po enkratnem odmerku. Glavni presnovki v urinu so bili glukuronidni derivati leflunomida (predvsem v vzorcih od 0 do 24 ur) in derivat oksanilne kisline A771726. Glavna sestavina blata je A771726.

Uporaba peroralne suspenzije aktivnega oglja v prahu ali holestiramina pri ljudeh vodi do hitrega in pomembnega povečanja hitrosti izločanja A771726 in zmanjša njegovo koncentracijo v plazmi (glejte poglavje 4.9). To je domnevno posledica mehanizma gastrointestinalne dialize, prekinitve enterohepatične recirkulacije ali obojega.

Okvara ledvic

Leflunomid so aplicirali v enkratnem peroralnem 100-mg odmerku 3 hemodializnim bolnikom in 3 bolnikom na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD). Farmakokinetika A771726 je bila pri osebah na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi podobna kot pri zdravih postovoljcih. Hitrejša eliminacija A771726 je bila opažena pri osebah na hemodializi, kar pa ni bila posledica izločanja zdravila v dializat.

Okvara jeter

O zdravljenju bolnikov z okvaro jeter ni podatkov. Aktivni presnovek A771726 je izrazito vezan na beljakovine in se odstranjuje z jetrno presnovo in biliarno sekrecijo. Jetrna disfunkcija lahko vpliva na ta dogajanja.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko A771726 po peroralni uporabi leflunomida so raziskali pri 73 pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 17 let, ki so imeli juvenilni revmatoidni artritis (JRA) s poliartikularnim potekom. Rezultati populacijske farmakokinetične analize teh preskušanj so pokazali, da je pri pediatričnih bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg sistemska izpostavljenost A771726 (merjena s C_{ss}) manjša kot pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Farmakokinetični podatki pri starejših (> 65 let) so omejeni, vendar skladni s farmakokinetiko pri mlajših odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Peroralno in intraperitonealno aplicirani leflunomid so proučili v študijah akutne toksičnosti pri miših in podganah. Ponavljajoče se peroralne aplikacije leflunomida mišim do 3 mesecev, podganam in psom do 6 mesecev in opicam do 1 meseca so pokazale, da so glavni tarčni organi toksičnosti kostni mozeg, kri, prebavila, koža, vranica, timus in bezgavke. Glavni učinki so bili anemija, levkopenija, zmanjšanje števila trombocitov in panmielopatija; učinki odražajo temeljni način delovanja spojine (zaviranje sinteze DNA). Pri podganah in psih so našli Heinzova telesca, Howell-Jollyjeva telesca ali oboja. Druge učinke, ugotovljene na srcu, jetrih, roženici in dihalih, je mogoče razložiti kot okužbe zaradi imunosupresije. Toksičnost pri živalih je bila ugotovljena v odmerkih, ekvivalentnih terapevtskim odmerkom pri ljudeh.

Leflunomid ni bil mutagen. Toda eden od stranskih presnovkov, TFMA (4-trifluorometilanilin) je *in vitro* povzročil klastogenost in točkaste mutacije; za oceno možnosti za pojav tega učinka *in vivo* pa ni na voljo dovolj informacij.

V študiji kancerogenosti pri podganah leflunomid ni pokazal kancerogenega potenciala. V študiji kancerogenosti pri miših se je v skupini, ki je dobivala največji odmerek, pri samcih zvečala pogostnost malignih limfomov; to je domnevno posledica imunosupresivnega delovanja leflunomida. Pri mišjih samicah je bilo ugotovljeno od odmerka odvisno zvečanje pogostnosti bronhioloalveolarnih adenomov in karcinomov pljuč. Pomen teh izsledkov pri miših za klinično uporabo leflunomida ni gotov.

Leflunomid v živalskih modelih ni deloval antigeno.

Leflunomid je bil pri podganah in kuncih embriotoksičen in teratogen v odmerkih, ki so bili v terapevtskem območju za ljudi, in je imel v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov neželene učinke na moške reproduktivne organe. Plodnost se ni zmanjšala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

Koruzni škrob

Povidon (E1201)

Krospovidon (E1202)

Smukec (553b)
Brezvodni koloidni silicijev dioksid
Magnezijev stearat (E470b)
Laktoza monohidrat

Filmska obloga:

Smukec (E553b)
Hipromeloza (E464)
Titanov dioksid (E171)
makrogol 8000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot: Aluminij/aluminijast pretisni omot. Velikost pakiranja: 3 filmsko obložene tablete.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/99/118/009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve registracije: 2. september 1999
Datum zadnjega podaljšanja: 1. julij 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske Agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet morazagotoviti, da bodo vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati zdravilo Arava, prejeli izobraževalno gradivo, ki vsebuje:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravnika

Vodnik za zdravnika mora vsebovati naslednje informacije:

- Da obstaja tveganje za hudo jetrno poškodbo in zato je pomembno redno spremljanje jetrne funkcije z meritvami vrednosti ALT (SGPT). Informacije v vodniku za zdravnika morajo vsebovati podatke o prilagajanju odmerka, prenehanju zdravljenja in postopkih za izplavljanje.
- O ugotovljenem tveganju za sinergistično hepato ali hemato toksičnost v povezavi s kombinirano terapijo z drugimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili (DMARD-disease-modifying antirheumatic drug) (na primer metotreksat).
- Da obstaja tveganje za teratogenost, zato se je potrebno izogniti nosečnosti dokler niso

dosežene primerne plazemske vrednosti leflunomida. Zdravnike in bolnike je treba obvestiti, da je na razpolago posvetovalna služba za posredovanje informacij o laboratorijskem testiranju plazemskih vrednosti leflunomida.

- O tveganju za okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami in kontraindikacijami za uporabo pri imunsko oslabeledih bolnikih.
- O potrebi po svetovanju bolnikom o pomembnih tveganjih povezanih z zdravljenjem z leflunomidom in o primernih varnostnih ukrepih med uporabo zdravila.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA /PRETISNI OMOT****1. IME ZDRAVILA**

Arava 10 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg leflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje laktozo (za dodatne informacije glejte Navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Arava 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Arava 10 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi-Aventis

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA /PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Arava 10 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg leflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje laktozo (za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Arava 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI NA STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI
NALEPKA NA PLASTENKI**

1. IME ZDRAVILA

Arava 10 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg leflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte tesno zaprto.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/99/118/003 30 tablet

EU/1/99/118/004 100 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA /PRETISNI OMOT****1. IME ZDRAVILA**

Arava 20 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg leflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje laktozo (za dodatne informacije glejte Navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Arava 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Arava 20 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi-Aventis

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA /PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Arava 20 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg leflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje laktozo (za dodatne informacije glejte Navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Arava 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Arava 20 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 20 mg leflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH

ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA /PRETISNI OMOT****1. IME ZDRAVILA**

Arava 100 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg leflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje laktozo (za dodatne informacije glejte Navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

3 filmsko obložene tablete

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/99/118/009 3 tablete

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Arava 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Arava 100 mg filmsko obložene tablete
leflunomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi-Aventis

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Arava 10 mg filmsko obložene tablete leflunomid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne informacije!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Arava in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Arava
3. Kako jemati zdravilo Arava
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Arava
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Arava in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Arava spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo antirevmatična zdravila. Vsebuje učinkovino leflunomid.

Zdravilo Arava se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom ali aktivnim psoriatičnim artritisom.

Simptomi revmatoidnega artritisa vključujejo vnetje sklepov, zatekanje, težko premikanje in bolečine. Dodatni simptomi, ki prizadenejo celotno telo, vključujejo izgubo apetita, povišano telesno temperaturo, izgubo energije in anemijo (pomanjkanje rdečih krvnih celic).

Simptomi aktivnega psoriatičnega artritisa vključujejo vnetje sklepov, zatekanje, težko premikanje, bolečine in rdeče, luskaste površine na koži (lezije kože).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Arava

Ne jemljite zdravila Arava

- če ste kdaj doživeli **alergijsko** reakcijo na leflunomid (zlasti resno kožno reakcijo, ki jo pogosto spremljajo povišana telesna temperatura, bolečine v sklepih, rdeči madeži na koži ali mehurji, kot je Stevens-Johnsonov sindrom) ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali ste alergični na teriflunomid (ki se uporablja pri zdravljenju multiple skleroze),
- če imate kakršnekoli **težave z jetri**,
- če imate zmerne do hude **težave z ledvicami**,
- če imate zelo znižano število **beljakovin v krvi** (hipoproteinemija),
- če kakršnakoli težava vpliva na vaš **imunski sistem** (npr. AIDS),
- če imate kakršnekoli težave z vašim **kostnim mozgom** ali imate v krvi zmanjšano število rdečih krvnih celic, belih krvnih celic ali krvnih ploščic,
- če imate kakšno **resno okužbo**,
- če ste **noseči**, mislite, da bi lahko bili noseči, ali dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Arava se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli **vnetje pljuč** (intersticijsko bolezen pljuč).
- če ste kdaj imeli **tuberkulozo** ali če ste bili v tesnem stiku s kom, ki je imel ali ima tuberkulozo. Zdravnik lahko opravi preiskave, da bi ugotovil, ali imate tuberkulozo.
- če ste **moški** in želite zaploditi otroka. Obstaja možnost, da se zdravilo Arava izloča v semensko tekočino, zato mora bolnik med zdravljenjem z zdravilom Arava uporabljati zanesljivo kontracepcijo. Moški, ki želijo zaploditi otroka, se morajo posvetovati z zdravnikom, ki jim bo morda svetoval, da nehajo jemati zdravilo Arava in vzamejo določena zdravila za hitro in uspešno izločanje zdravila Arava iz telesa. Za potrditev, da se je zdravilo Arava uspešno izločilo iz telesa, vam bodo nato naredili preiskave krvi. Potem boste morali počakati vsaj še 3 mesece pred zaploditvijo.
- če ste naročeni na specifično preiskavo krvi (raven kalcija). Možna je zaznava lažno nizkih ravni kalcija.
- če boste imeli ali ste nedavno imeli večji kirurški poseg ali če imate po kirurškem posegu še vedno nezaceljeno rano. Zdravilo ARAVA lahko poslabša celjenje ran.

Občasno lahko zdravilo Arava povzroči nekatere krvne, jetrne, pljučne težave ali težave z živci v rokah in nogah. Prav tako lahko povzroči nekatere resne alergijske reakcije (vključno z neželeno reakcijo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [sindrom DRESS]) ali poveča možnost nastanka hudega vnetja. Za več informacij o tem, prosimo preberite poglavje 4 (Možni neželeni učinki).

Sindrom DRESS se v začetku pojavi v obliki gripi podobnih simptomov in izpuščaja na obrazu, nato v obliki razširjenega izpuščaja z visoko telesno temperaturo, zvišanih vrednosti jetrnih encimov, opaženih v preiskavah krvi, in povečanega števila določenega tipa belih krvnih celic (eozinofilija) ter povečanih bezgavk.

Takoj povejte zdravniku, če imate težave z živci v rokah in nogah (periferna nevropatija).

Vaš zdravnik vam bo pred in med zdravljenjem z zdravilom Arava v rednih presledkih opravljal **preiskave krvi**, da bo kontroliral vaše krvne celice in jetra. Prav tako vam bo vaš zdravnik redno meril krvni tlak, saj ga zdravilo Arava lahko zviša.

Obvestite svojega zdravnika, če imate nepojasnjeno kronično drisko. Zdravnik bo morda opravil dodatne preiskave za diferencialno diagnozo.

Če se med zdravljenjem z zdravilom Arava pojavi kožna razjeda, obvestite zdravnika (glejte tudi poglavje 4).

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Arava ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, ki so mlajši od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Arava

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli zdravilo. To vključuje tudi zdravila brez recepta.

To je še posebej pomembno, če jemljete:

- druga zdravila za zdravljenje revmatoidnega artritisa, kot so antimalariki (npr. klorokin in hidroksiklorokin), intramuskularno ali peroralno dano zlato, D-penicilamin, azatioprin in druga imunosupresivna zdravila (npr. metotreksat), saj te kombinacije niso priporočljive, varfarin in druga peroralna zdravila, ki se uporabljajo za redčenje krvi, ker so potrebne kontrole, da bi zmanjšali tveganje neželenih učinkov tega zdravila,
- teriflunomid za multiplo sklerozo,
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid, ali rosiglitazon za sladkorno bolezen,
- daunorubicin, doksorubicin, paklitaksel, ali topotekan za raka,
- duloksetin za depresijo, inkontinenco urina ali bolezen ledvic pri sladkornih bolnikih,

- alosetron za obvladovanje hude driske,
- teofilin za astmo,
- tizanidin, mišični relaksant,
- peroralni kontraceptivi (vključno z etinilestradiolom and levonorgestrelom),
- cefaklor, benzilpenicilin (penicilin G), ciprofloksacin za okužbe,
- indometacin, ketoprofen za bolečino ali vnetje,
- furosemid za bolezen srca (diuretik, tableta za odvajanje vode),
- zidovudin za HIV okužbe,
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin za hiperholesterolemijo (zvišane vrednosti holesterola),
- sulfasalazin za vnetno bolezen črevesa ali revmatoidni artritis,
- zdravilo imenovano holestiramin (uporablja se za zniževanje zvišanega holesterola) ali aktivno oglje, saj ti dve zdravili lahko znižata količino zdravila Arava, ki jo telo absorbira.

Če že jemljete nesteroidna **protivnetna** zdravila (NSAID) ali **kortikosteroide ali oboje**, lahko z njimi nadaljujete tudi po začetku uporabe zdravila Arava.

Cepljenje

Če se morate cepiti, se o tem posvetujte z zdravnikom. Določenih cepiv se med uporabo zdravila Arava in določen čas po koncu tega zdravljenja ne sme uporabljati.

Zdravilo Arava skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

Zdravilo Arava lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Med zdravljenjem z zdravilom Arava ni priporočljivo pitje alkohola. Pitje alkohola med jemanjem zdravila Arava lahko poveča možnost poškodbe jeter.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Arava, če ste ali mislite, da ste **noseči**. Če ste noseči ali zanosite med jemanjem zdravila Arava, je povečano tveganje, da se rodi otrok z resnimi prirojenimi okvarami. Ženske v rodni dobi ne smejo jemati zdravila Arava, če ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske zaščite.

Povejte svojemu zdravniku, če nameravate po prenehanju zdravljenja z zdravilom Arava zanositi, saj se morate, preden poskušate zanositi prepričati, da v telesu ni več ostankov zdravila Arava. Ti lahko ostanejo v telesu do 2 leti. To obdobje je mogoče skrajšati na nekaj tednov z jemanjem določenih zdravil, ki pospešijo odstranjevanje zdravila Arava iz telesa.

V obeh primerih je treba s krvno preiskavo potrditi, da se je zdravilo Arava dovolj odstranilo iz telesa, potem pa morate počakati vsaj še en mesec, preden zanosite.

Za dodatne informacije o laboratorijskem testiranju se obrnite na svojega zdravnika.

Če med jemanjem zdravila Arava ali v dveh letih po koncu zdravljenja posumite, da ste zanosili, morate o tem **nemudoma** obvestiti svojega zdravnika in opraviti nosečnostni test. Če test potrdi, da ste noseči, vam bo zdravnik morda predlagal zdravljenje z določenimi zdravili, ki hitro in uspešno odstranijo zdravilo Arava iz vašega telesa, ker to lahko zmanjša tveganje za otroka.

Ne jemljite zdravila Arava, če **dojite**, saj leflunomid lahko prehaja v mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Arava lahko povzroči omotičnost, kar lahko prizadene sposobnost za koncentracijo in reagiranje. Če čutite vplive zdravila, ne vozite oziroma ne upravljajte s stroji.

Zdravilo Arava vsebuje laktozo

Če vam je vaš zdravnik povedal, da ne prenašate določenih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Arava

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Običajni začetni odmerek zdravila Arava je 100 mg leflunomida enkrat na dan prve tri dni. Potem potrebuje večina bolnikov odmerek:

- za zdravljenje revmatoidnega artritisa: 10 ali 20 mg zdravila Arava enkrat na dan, odvisno od resnosti obolenja,
- za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa: 20 mg zdravila Arava enkrat na dan.

Tableto **pogoltnite celo** in z veliko **vode**.

Do opaznega izboljšanja stanja lahko minejo približno 4 tedni ali še dlje. Nekateri bolniki lahko nadaljnje izboljšanje občutijo celo še po 4 do 6 mesecih zdravljenja.

Običajno boste zdravilo Arava jemali dolgo časa.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Arava, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila Arava, kot bi smeli, se posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč. Če je mogoče, vzemite tablete ali škatlico s seboj, da jih boste pokazali zdravniku.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Arava

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, razen če ni že blizu čas za naslednjega. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila Arava, se posvetujte z zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko to tudi zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite svojega zdravnika in prenehajte jemati zdravilo Arava:

- če občutite **slabost**, vrtoglavost ali omotičnost ali **težko dihati**, saj so to lahko znaki resne alergijske reakcije,
- če se vam razvijejo **kožni izpuščaji** ali **razjede v ustih**, je to lahko znak smrtno nevarnih reakcij (npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, neželena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [sindrom DRESS]), glejte poglavje 2.

Nemudoma obvestite svojega zdravnika, če opazite:

- **bledico, utrujenost** ali **podplutbe**, ki so lahko znak krvnih bolezni, ki jih povzroči neravnovesje različnih krvnih celic, ki sestavljajo kri,
- **utrujenost, bolečine v trebuhu** ali **zlatenico** (porumenelost oči ali kože), ki so lahko znak resnih bolezni, kot je bolezen jeter, ki je lahko smrtna,
- simptome, kot so **vročina, vneto grlo** ali **kašelj**, ki nakazujejo **okužbo**, saj to zdravilo lahko poveča možnost nastanka hudih vnetij, ki so lahko usodna,
- **kašelj** ali **oteženo dihanje**, ki lahko nakazujeta težave s pljuči (intersticijska bolezen pljuč ali pljučna hipertenzija),
- nenavadno mravljinčenje, slabost ali bolečina v rokah in nogah. To kaže na težave z živci (periferna nevropatija).

Pogosti neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov)

- rahlo zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkopenija),
- blage alergijske reakcije,
- izguba apetita, hujšanje (ponavadi nepomembno),
- utrujenost (astenija),
- glavobol, omotica,
- nenormalne kožne zaznave, npr. mravljinčenje (parestezije),
- blago zvišanje krvnega tlaka,

- kolitis,
- driska,
- slabost, bruhanje,
- vnetje v ustih ali razjede v ustih,
- bolečine v trebuhu,
- zvišanje nekaterih vrednosti jetrnih testov,
- zvečano izpadanje las,
- ekcem, suha koža, izpuščaj, srbenje,
- tendonitis (bolečina, običajno v rokah in nogah, ki jo povzroči vnetje membrane, ki obdaja tetive),
- zvišanje določenih encimov v krvi (kreatin-fosfokinaza),
- težave z živci rok ali nog (periferna nevropatija).

Občasni neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) in zmanjšanje števila krvnih ploščic (trombocitopenija),
- zmanjšanje koncentracije kalija v krvi,
- tesnoba,
- motnje okusa,
- pojav koprivnice,
- pretrganje tetive,
- zvečanje koncentracije maščob v krvi (holesterola in trigliceridov),
- zmanjšanje koncentracije fosfata v krvi.

Redki neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 1.000 bolnikov)

- zvečanje števila krvnih celic imenovanih eozinofilci (eozinofilija); blago zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkopenija); zmanjšanje števila vseh krvnih celic (pancitopenija),
- resno zvišanje krvnega tlaka,
- vnetje pljuč (intersticijska bolezen pljuč),
- zvišanje nekaterih vrednosti jetrnih testov, kar se lahko razvije v resne bolezni, npr. hepatitis in zlatenico,
- hude okužbe, imenovane sepsa, ki so lahko usodne,
- zvišanje določenih encimov v krvi (laktat-dehidrogenaza).

Zelo redki neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 10.000 bolnikov)

- izrazito zmanjšanje nekaterih belih krvnih celic (agranulocitoza),
- hude in potencialno hude alergijske reakcije,
- vnetje krvnih žil (vaskulitis, vključno s kožnim nekrotizirajočim vaskulitisom),
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis),
- resne poškodbe jeter, kot sta odpoved jeter ali nekroza, ki sta lahko usodni,
- hude, včasih življenje ogrožujoče reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem).

Pojavijo se lahko tudi drugi neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana, kot so ledvična odpoved, zmanjšana koncentracija sečne kisline v krvi, pljučna hipertenzija, neplodnost pri moških (izgine po prenehanju uporabe tega zdravila), kožni lupus (značilen izpuščaj/eritem na predelih kože, ki so izpostavljeni svetlobi), luskavica (ki se pojavi na novo ali poslabšanje le te), sindrom DRESS in kožna razjeda (okrogla, odprta rana na koži, skozi katero je vidno pod njo ležeče tkivo).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Arava

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini.

Plastenka: Plastenko shranjujte tesno zaprto.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Arava

- Učinkovina je leflunomid. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg leflunomida.
- Pomožne snovi so: koruzni škrob, povidon (E1201), krospovidon (E1202), brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat (E470b) in laktoza monohidrat v jedru tablete, ter smukec (E553b), hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171) in makrogol 8000 v filmski oblogi.

Izgled zdravila Arava in vsebina pakiranja

Arava 10 mg filmsko obložene tablete so bele do skoraj bele barve in okrogle oblike. Na eni strani imajo napis: ZBN.

Tablete so pakirane v pretisnih omotih ali plastenkah. Na voljo so pakiranja s 30 in 100 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd.

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf. T/A SANOFI

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske Agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

NAVODILO ZA UPORABO

Arava 20 mg filmsko obložene tablete leflunomid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne informacije!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Arava in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Arava
3. Kako jemati zdravilo Arava
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Arava
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Arava in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Arava spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo antirevmatična zdravila. Vsebuje učinkovino leflunomid.

Zdravilo Arava se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom ali aktivnim psoriatičnim artritisom.

Simptomi revmatoidnega artritisa vključujejo vnetje sklepov, zatekanje, težko premikanje in bolečine. Dodatni simptomi, ki prizadenejo celotno telo, vključujejo izgubo apetita, povišano telesno temperaturo, izgubo energije in anemijo (pomanjkanje rdečih krvnih celic).

Simptomi aktivnega psoriatičnega artritisa vključujejo vnetje sklepov, zatekanje, težko premikanje, bolečine in rdeče, luskaste površine na koži (lezije kože).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Arava

Ne jemljite zdravila Arava

- če ste kdaj doživeli **alergijsko** reakcijo na leflunomid (zlasti resno kožno reakcijo, ki jo pogosto spremljajo povišana telesna temperatura, bolečine v sklepih, rdeči madeži na koži ali mehurji, kot je Stevens-Johnsonov sindrom) ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali ste alergični na teriflunomid (ki se uporablja za zdravljenje multiple skleroze),
- če imate kakršnekoli **težave z jetri**,
- če imate zmerne do hude **težave z ledvicami**,
- če imate zelo znižano število **beljakovin v krvi** (hipoproteinemija),
- če kakršnakoli težava vpliva na vaš **imunski sistem** (npr. AIDS),
- če imate kakršnekoli težave z vašim **kostnim mozgom** ali imate v krvi zmanjšano število rdečih krvnih celic, belih krvnih celic ali krvnih ploščic,
- če imate kakšno **resno okužbo**,
- če ste **noseči**, mislite, da bi lahko bili noseči ali dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Arava se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli **vnetje pljuč** (intersticijsko bolezen pljuč).
- če ste kdaj imeli **tuberkulozo** ali če ste bili v tesnem stiku s kom, ki je imel ali ima tuberkulozo. Zdravnik lahko opravi preiskave, da bi ugotovil, ali imate tuberkulozo.
- če ste **moški** in želite zaploditi otroka. Obstaja možnost, da se zdravilo Arava izloča v semensko tekočino, zato mora bolnik med zdravljenjem z zdravilom Arava uporabljati zanesljivo kontracepcijo. Moški, ki želijo zaploditi otroka, se morajo posvetovati z zdravnikom, ki jim bo morda svetoval, da nehajo jemati zdravilo Arava in vzamejo določena zdravila za hitro in uspešno izločanje zdravila Arava iz telesa. Za potrditev, da se je zdravilo Arava uspešno izločilo iz telesa, vam bodo nato naredili preiskave krvi. Potem boste morali počakati vsaj še 3 mesece pred zaploditvijo.
- če ste naročeni na specifično preiskavo krvi (raven kalcija). Možna je zaznava lažno nizkih ravni kalcija.
- če boste imeli ali ste nedavno imeli večji kirurški poseg ali če imate po kirurškem posegu še vedno nezaceljeno rano. Zdravilo ARAVA lahko poslabša celjenje ran.

Občasno lahko zdravilo Arava povzroči nekatere krvne, jetrne, pljučne težave ali težave z živci v rokah in nogah. Prav tako lahko povzroči nekatere resne alergijske reakcije (vključno z neželjeno reakcijo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [sindrom DRESS]) ali poveča možnost nastanka hudega vnetja. Za več informacij o tem, prosimo preberite poglavje 4 (Možni neželeni učinki).

Sindrom DRESS se v začetku pojavi v obliki gripi podobnih simptomov in izpuščaja na obrazu, nato v obliki razširjenega izpuščaja z visoko telesno temperaturo, zvišanih vrednosti jetrnih encimov, opaženih v preiskavah krvi, in povečanega števila določenega tipa belih krvnih celic (eozinofilija) ter povečanih bezgavk.

Takoj povejte zdravniku, če imate težave z živci v rokah in nogah (periferna nevropatija).

Vaš zdravnik vam bo pred in med zdravljenjem z zdravilom Arava v rednih presledkih opravljal **preiskave krvi**, da bo kontroliral vaše krvne celice in jetra. Prav tako vam bo vaš zdravnik redno meril krvni tlak, saj ga zdravilo Arava lahko zviša.

Obvestite svojega zdravnika, če imate nepojasnjeno kronično drisko. Zdravnik bo morda opravil dodatne preiskave za diferencialno diagnozo.

Če se med zdravljenjem z zdravilom Arava pojavi kožna razjeda, obvestite zdravnika (glejte tudi poglavje 4).

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Arava ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, ki so mlajši od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Arava

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli zdravilo. To vključuje tudi zdravila brez recepta.

To je še posebej pomembno, če jemljete:

- druga zdravila za zdravljenje revmatoidnega artritisa, kot so antimalariki (npr. klorokin in hidroksiklorokin), intramuskularno ali peroralno dano zlato, D-penicilamin, azatioprin in druga imunosupresivna zdravila (npr. metotreksat), saj te kombinacije niso priporočljive,
- varfarin in druga peroralna zdravila, ki se uporabljajo za redčenje krvi, ker so potrebne kontrole, da bi zmanjšali tveganje neželenih učinkov tega zdravila,
- teriflunomid za multiplo sklerozo,
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid, ali rosiglitazon za sladkorno bolezen,
- daunorubicin, doksorubicin, paklitaksel, ali topotekan za raka,
- duloksetin za depresijo, inkontinenco urina ali bolezen ledvic pri sladkornih bolnikih,

- alosetron za obvladovanje hude driske,
- teofilin za astmo,
- tizanidin, mišični relaksant,
- peroralni kontraceptivi (vključno z etinilestradiolom and levonorgestrelom),
- cefaklor, benzilpenicilin (penicilin G), ciprofloksacin za okužbe,
- indometacin, ketoprofen za bolečino ali vnetje,
- furosemid za bolezen srca (diuretik, tableta za odvajanje vode),
- zidovudin za HIV okužbe,
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin za hiperholesterolemijo (zvišane vrednosti holesterola),
- sulfasalazin za vnetno bolezen črevesa ali revmatoidni artritis,
- zdravilo imenovano holestiramin (uporablja se za zniževanje zvišanega holesterola) ali aktivno oglje, saj ti dve zdravili lahko znižata količino zdravila Arava, ki jo telo absorbira.

Če že jemljete nesteroidna **protivnetna** zdravila (NSAID) ali **kortikosteroide ali oboje**, lahko z njimi nadaljujete tudi po začetku uporabe zdravila Arava.

Cepljenje

Če se morate cepiti, se o tem posvetujte z zdravnikom. Določenih cepiv se med uporabo zdravila Arava in določen čas po koncu tega zdravljenja ne sme uporabljati.

Zdravilo Arava skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

Zdravilo Arava lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Med zdravljenjem z zdravilom Arava ni priporočljivo pitje alkohola. Pitje alkohola med jemanjem zdravila Arava poveča možnost poškodbe jeter.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Arava, če ste ali mislite, da ste **noseči**. Če ste noseči ali zanosite med jemanjem zdravila Arava, je povečano tveganje, da se rodi otrok z resnimi prirojenimi okvarami. Ženske v rodni dobi ne smejo jemati zdravila Arava, če ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske zaščite.

Povejte svojemu zdravniku, če nameravate po prenehanju zdravljenja z zdravilom Arava zanositi, saj se morate, preden poskušate zanositi prepričati, da v telesu ni več ostankov zdravila Arava. Ti lahko ostanejo v telesu do 2 leti. To obdobje je mogoče skrajšati na nekaj tednov z jemanjem določenih zdravil, ki pospešijo odstranjevanje zdravila Arava iz telesa.

V obeh primerih je treba s krvno preiskavo potrditi, da se je zdravilo Arava dovolj odstranilo iz telesa, potem pa morate počakati vsaj še en mesec, preden zanosite.

Za dodatne informacije o laboratorijskem testiranju se obrnite na svojega zdravnika.

Če med jemanjem zdravila Arava ali v dveh letih po koncu zdravljenja posumite, da ste zanosili, morate o tem **nemudoma** obvestiti zdravnika in opraviti nosečnostni test. Če test potrdi, da ste noseči, vam bo zdravnik morda predlagal zdravljenje z določenimi zdravili, ki lahko hitro in uspešno odstranijo zdravilo Arava iz vašega telesa, ker to lahko zmanjša tveganje za otroka.

Ne jemljite zdravila Arava, če **dojite**, saj leflunomid lahko prehaja v mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Arava lahko povzroči omotičnost, kar lahko prizadene sposobnost za koncentracijo in reagiranje. Če čutite vplive zdravila, ne vozite oziroma ne upravljajte s stroji.

Zdravilo Arava vsebuje laktozo

Če vam je vaš zdravnik povedal, da ne prenašate določenih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Arava

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Običajni začetni odmerek zdravila Arava je 100 mg leflunomida enkrat na dan prve tri dni. Potem potrebuje večina bolnikov odmerek:

- za zdravljenje revmatoidnega artritisa: 10 ali 20 mg zdravila Arava enkrat na dan, odvisno od resnosti obolenja,
- za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa: 20 mg zdravila Arava enkrat na dan.

Tableto **pogoltnite celo** z veliko vode.

Do opaznega izboljšanja stanja lahko minejo približno 4 tedni ali še dlje. Nekateri bolniki lahko nadaljnje izboljšanje občutijo celo še po 4 do 6 mesecih zdravljenja.

Običajno boste zdravilo Arava jemali dolgo časa.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Arava, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila Arava, kot bi smeli, se posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč. Če je mogoče, vzemite tablete ali škatlico s seboj, da jih boste pokazali zdravniku.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Arava

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, razen če ni že blizu čas za naslednjega. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila Arava, se posvetujte z zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite svojega zdravnika in prenehajte jemati zdravilo Arava:

- če občutite **slabost**, vrtoglavost ali omotičnost ali **težko dihate**, saj so to lahko znaki resne alergijske reakcije,
- če se vam razvijejo **kožni izpuščaji** ali **razjede v ustih**, je to lahko znak smrtno nevarnih reakcij (npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, neželena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [sindrom DRESS]), glejte poglavje 2.

Nemudoma obvestite svojega zdravnika, če opazite:

- **bledico, utrujenost** ali **podplutbe**, ki so lahko znak krvnih bolezni, ki jih povzroči neravnovesje različnih krvnih celic, ki sestavljajo kri,
- **utrujenost, bolečine v trebuhu** ali **zlatenico** (porumenelost oči ali kože), ki so lahko znak resnih bolezni, kot je bolezen jeter, ki je lahko smrtna,
- simptome, kot so **vročina, vneto grlo** ali **kašelj**, ki nakazujejo **okužbo**, saj to zdravilo lahko poveča možnost nastanka hudih vnetij, ki so lahko usodna,
- **kašelj** ali **oteženo dihanje**, ki lahko nakazujeta težave s pljuči (intersticijska bolezen pljuč ali pljučna hipertenzija),
- nenavadno mravljinčenje, slabost ali bolečina v rokah in nogah. To kaže na težave z živci (periferna nevropatija).

Pogosti neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov)

- rahlo zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkopenija),
- blage alergijske reakcije,
- izguba apetita, hujšanje (ponavadi nepomembno),
- utrujenost (astenija),
- glavobol, omotica,

- nenormalne kožne zaznave, npr. mravljinčenje (parestezije),
- blago zvišanje krvnega tlaka,
- kolitis,
- driska,
- slabost, bruhanje,
- vnetje v ustih ali razjede v ustih,
- bolečine v trebuhu,
- zvišanje nekaterih vrednosti jetrnih testov,
- zvečano izpadanje las,
- ekcem, suha koža, izpuščaj, srbenje,
- tendonitis (bolečina, običajno v rokah in nogah, ki jo povzroči vnetje membrane, ki obdaja tetive),
- zvišanje določenih encimov v krvi (kreatin-fosfokinaza),
- težave z živci rok ali nog (periferna nevropatija).

Občasni neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) in zmanjšanje števila krvnih ploščic (trombocitopenija),
- zmanjšanje koncentracije kalija v krvi,
- tesnoba,
- motnje okusa,
- pojav koprivnice,
- pretrganje tetive,
- zvečanje koncentracije maščob v krvi (holesterola in trigliceridov),
- zmanjšanje koncentracije fosfata v krvi.

Redki neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 1.000 bolnikov)

- zvečanje števila krvnih celic imenovanih eozinofilci (eozinofilija), blago zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkopenija); zmanjšanje števila vseh krvnih celic (pancitopenija),
- resno zvišanje krvnega tlaka,
- vnetje pljuč (intersticijska bolezen pljuč),
- zvišanje nekaterih vrednosti jetrnih testov, kar se lahko razvije v resne bolezni, npr. hepatitis in zlatenico,
- hude okužbe, imenovane sepsa, ki so lahko usodne,
- zvišanje določenih encimov v krvi (laktat-dehidrogenaza).

Zelo redki neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 10.000 bolnikov)

- izrazito zmanjšanje nekaterih belih krvnih celic (agranulocitoza),
- hude in potencialno hude alergijske reakcije,
- vnetje krvnih žil (vaskulitis, vključno s kožnim nekrotizirajočim vaskulitisom),
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis),
- resne poškodbe jeter, kot sta odpoved jeter ali nekroza, ki sta lahko usodni,
- hude, včasih življenje ogrožujoče reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem).

Pojavijo se lahko tudi drugi neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana, kot so ledvična odpoved, zmanjšana koncentracija sečne kisline v krvi, pljučna hipertenzija, neplodnost pri moških (izgine po prenehanju uporabe tega zdravila), kožni lupus (značilen izpuščaj/eritem na predelih kože, ki so izpostavljeni svetlobi), luskavica (ki se pojavi na novo ali poslabšanje le te), sindrom DRESS in kožna razjeda (okrogla, odprta rana na koži, skozi katero je vidno pod njo ležeče tkivo).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Arava

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini.

Plastenka: Platenko shranjujte tesno zaprto.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Arava

- Učinkovina je leflunomid. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg leflunomida.
- Pomožne snovi so: koruzni škrob, povidon (E1201), krospovidon (E1202), brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat (E470b) in laktoza monohidrat v jedru tablete, ter smukec (E553b), hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), makrogol 8000 in rumeni železov oksid (E172) v filmski oblogi.

Izgled zdravila Arava in vsebina pakiranja

Arava 20 mg filmsko obložene tablete so rumenkaste do okrase barve in trikotne oblike. Na eni strani imajo napis: ZBO.

Tablete so pakirane v pretisnih omotih ali plastenkah. Na voljo so pakiranja s 30, 50 in 100 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske Agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

NAVODILO ZA UPORABO

Arava 100 mg filmsko obložene tablete leflunomid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne informacije!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Arava in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Arava
3. Kako jemati zdravilo Arava
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Arava
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Arava in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Arava spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo antirevmatična zdravila. Vsebuje učinkovino leflunomid.

Zdravilo Arava se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom ali aktivnim psoriatičnim artritisom.

Simptomi revmatoidnega artritisa vključujejo vnetje sklepov, zatekanje, težko premikanje in bolečine. Dodatni simptomi, ki prizadenejo celotno telo, vključujejo izgubo apetita, povišano telesno temperaturo, izgubo energije in anemijo (pomanjkanje rdečih krvnih celic).

Simptomi aktivnega psoriatičnega artritisa vključujejo vnetje sklepov, zatekanje, težko premikanje, bolečine in rdeče, luskaste površine na koži (lezije kože).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Arava

Ne jemljite zdravila Arava

- če ste kdaj doživeli **alergijsko** reakcijo na leflunomid (zlasti resno kožno reakcijo, ki jo pogosto spremljajo povišana telesna temperatura, bolečine v sklepih, rdeči madeži na koži ali mehurji, kot je Stevens-Johnsonov sindrom) ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali ste alergični na teriflunomid (ki se uporablja za zdravljenje multiple skleroze),
- če imate kakršnekoli **težave z jetri**,
- če imate zmerne do hude **težave z ledvicami**,
- če imate znižano število **beljakovin v krvi** (hipoproteinemija),
- če kakršnakoli težava vpliva na vaš **imunski sistem** (npr. AIDS),
- če imate kakršnekoli težave z vašim **kostnim mozgom** ali imate v krvi zmanjšano število rdečih krvnih celic, belih krvnih celic ali krvnih ploščic,
- če imate kakšno **resno okužbo**,
- če ste **noseči**, mislite, da bi lahko bili noseči ali dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Arava se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli **vnetje pljuč** (intersticijsko bolezen pljuč).
- če ste kdaj imeli **tuberkulozo** ali če ste bili v tesnem stiku s kom, ki je imel ali ima tuberkulozo. Zdravnik lahko opravi preiskave, da bi ugotovil, ali imate tuberkulozo.
- če ste **moški** in želite zaploditi otroka. Obstaja možnost, da se zdravilo Arava izloča v semensko tekočino, zato mora bolnik med zdravljenjem z zdravilom Arava uporabljati zanesljivo kontracepcijo. Moški, ki želijo zaploditi otroka, se morajo posvetovati z zdravnikom, ki jim bo morda svetoval, da ne hajo jemati zdravila Arava in vzamejo določena zdravila za hitro in uspešno izločanje zdravila Arava iz telesa. Za potrditev, da se je zdravilo Arava uspešno izločilo iz telesa, vam bodo nato naredili preiskave krvi. Potem boste morali počakati vsaj še 3 mesece pred zaploditvijo.
- če ste naročeni na specifično preiskavo krvi (raven kalcija). Možna je zaznava lažno nizkih ravni kalcija.
- če boste imeli ali ste nedavno imeli večji kirurški poseg ali če imate po kirurškem posegu še vedno nezaceljeno rano. Zdravilo ARAVA lahko poslabša celjenje ran.

Občasno lahko zdravilo Arava povzroči nekatere krvne, jetrne, pljučne težave ali težave z živci v rokah in nogah. Prav tako lahko povzroči nekatere resne alergijske reakcije (vključno z neželjeno reakcijo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [sindrom DRESS]) ali poveča možnost nastanka hudega vnetja. Za več informacij o tem, prosimo preberite poglavje 4 (Možni neželeni učinki).

Sindrom DRESS se v začetku pojavi v obliki gripi podobnih simptomov in izpuščaja na obrazu, nato v obliki razširjenega izpuščaja z visoko telesno temperaturo, zvišanih vrednosti jetrnih encimov, opaženih v preiskavah krvi, in povečanega števila določenega tipa belih krvnih celic (eozinofilija) ter povečanih bezgavk.

Takoj povejte zdravniku, če imate težave z živci v rokah in nogah (periferna nevropatija).

Vaš zdravnik vam bo pred in med zdravljenjem z zdravilom Arava v rednih presledkih opravljal **preiskave krvi**, da bo kontroliral vaše krvne celice in jetra. Prav tako vam bo vaš zdravnik redno meril krvni tlak, saj ga zdravilo Arava lahko zviša.

Obvestite svojega zdravnika, če imate nepojasnjeno kronično drisko. Zdravnik bo morda opravil dodatne preiskave za diferencialno diagnozo.

Če se med zdravljenjem z zdravilom Arava pojavi kožna razjeda, obvestite zdravnika (glejte tudi poglavje 4).

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Arava ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, ki so mlajši od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Arava

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli zdravilo. To vključuje tudi zdravila brez recepta.

To je še posebej pomembno, če jemljete:

- druga zdravila za zdravljenje revmatoidnega artritisa, kot so antimalariki (npr. klorokin in hidroksiklorokin), intramuskularno ali peroralno dano zlato, D-penicilamin, azatioprin in druga imunosupresivna zdravila (npr. metotreksat), saj te kombinacije niso priporočljive,
- varfarin in druga peroralna zdravila, ki se uporabljajo za redčenje krvi, ker so potrebne kontrole, da bi zmanjšali tveganje neželenih učinkov tega zdravila,
- teriflunomid za multiplo sklerozo,
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid, ali rosiglitazon za sladkorno bolezen,
- daunorubicin, doksorubicin, paklitaksel, ali topotekan za raka,
- duloksetin za depresijo, inkontinenco urina ali bolezen ledvic pri sladkornih bolnikih,

- alosetron za obvladovanje hude driske,
- teofilin za astmo,
- tizanidin, mišični relaksant,
- peroralni kontraceptivi (vključno z etinilestradiolom and levonorgestrelom),
- cefaklor, benzilpenicilin (penicilin G), ciprofloksacin za okužbe,
- indometacin, ketoprofen za bolečino ali vnetje,
- furosemid za bolezni srca (diuretik, tableta za odvajanje vode),
- zidovudin za HIV okužbe,
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin za hiperholesterolemijo (zvišane vrednosti holesterola),
- sulfasalazin za vnetno bolezen črevesa ali revmatoidni artritis,
- zdravilo imenovanoolestiramin (uporablja se za zniževanje zvišanega holesterola) ali aktivno oglje, saj ti dve zdravili lahko znižata količino zdravila Arava, ki jo telo absorbira.

Če že jemljete nesteroidna **protivnetna** zdravila (NSAID) ali **kortikosteroide ali oboje**, lahko z njimi nadaljujete tudi po začetku uporabe zdravila Arava.

Cepljenje

Če se morate cepiti, se o tem posvetujte z zdravnikom. Določenih cepiv se med uporabo zdravila Arava in določen čas po koncu tega zdravljenja ne sme uporabljati.

Zdravilo Arava skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

Zdravilo Arava lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Med zdravljenjem z zdravilom Arava ni priporočljivo pitje alkohola. Pitje alkohola med jemanjem zdravila Arava lahko poveča možnost poškodbe jeter.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Arava, če ste ali mislite, da ste **noseči**. Če ste noseči ali zanosite med jemanjem zdravila Arava, je povečano tveganje, da se rodi otrok z resnimi prirojenimi okvarami. Ženske v rodni dobi ne smejo jemati zdravila Arava, če ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske zaščite.

Povejte svojemu zdravniku, če nameravate po prenehanju zdravljenja z zdravilom Arava zanositi, saj se morate, preden poskušate zanositi prepričati, da v telesu ni več ostankov zdravila Arava. Ti lahko ostanejo v telesu do 2 leti. To obdobje je mogoče skrajšati na nekaj tednov z jemanjem določenih zdravil, ki pospešijo odstranjevanje zdravila Arava iz telesa. V obeh primerih je treba s krvno preiskavo potrditi, da se je zdravilo Arava dovolj odstranilo iz telesa, potem pa morate počakati vsaj še en mesec, preden zanosite.

Za dodatne informacije o laboratorijskem testiranju se obrnite na svojega zdravnika.

Če med jemanjem zdravila Arava ali v dveh letih po koncu zdravljenja posumite, da ste zanosili, morate o tem **nemudoma** obvestiti svojega zdravnika in opraviti nosečnostni test. Če test potrdi, da ste noseči, vam bo zdravnik morda predlagal zdravljenje z določenimi zdravili, ki hitro in uspešno odstranijo zdravilo Arava iz vašega telesa, ker to lahko zmanjša tveganje za otroka.

Ne jemljite zdravila Arava, če **dojite**, saj leflunomid lahko prehaja v mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Arava lahko povzroči omotičnost, kar lahko prizadene sposobnost za koncentracijo in reagiranje. Če čutite vplive zdravila, ne vozite oziroma ne upravljajte s stroji.

Zdravilo Arava vsebuje laktozo

Če vam je vaš zdravnik povedal, da ne prenašate določenih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Arava

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Običajni začetni odmerek zdravila Arava je 100 mg leflunomida enkrat na dan prve tri dni. Potem potrebuje večina bolnikov odmerek:

- za zdravljenje revmatoidnega artritisa: 10 ali 20 mg zdravila Arava enkrat na dan, odvisno od resnosti obolenja,
- za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa: 20 mg zdravila Arava enkrat na dan.

Tableto **pogoltnite celo** in z veliko **vode**.

Do opaznega izboljšanja stanja lahko minejo približno 4 tedni ali še dlje. Nekateri bolniki lahko nadaljnje izboljšanje občutijo celo še po 4 do 6 mesecih zdravljenja.

Običajno boste zdravilo Arava jemali dolgo časa.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Arava, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila Arava, kot bi smeli, se posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč. Če je mogoče, vzemite tablete ali škatlico s seboj, da jih boste pokazali zdravniku.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Arava

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, razen če ni že blizu čas za naslednjega. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila Arava, se posvetujte z zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite svojega zdravnika in prenehajte jemati zdravilo Arava:

- če občutite **slabost**, vrtoglavost ali omotičnost ali **težko dihate**, saj so to lahko znaki resne alergijske reakcije,
- če se vam razvijejo **kožni izpuščaji** ali **razjede v ustih**, je to lahko znak smrtno nevarnih reakcij, (npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, neželena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [sindrom DRESS]), glejte poglavje 2.

Nemudoma obvestite svojega zdravnika, če opazite:

- **bledico, utrujenost** ali **podplutbe**, ki so lahko znak krvnih bolezni, ki jih povzroči neravnovesje različnih krvnih celic, ki sestavljajo kri,
- **utrujenost, bolečine v trebuhu** ali **zlatenico** (porumenelost oči ali kože), ki so lahko znak resnih bolezni, kot je bolezen jeter, ki je lahko smrtna,
- simptome, kot so **vročina, vneto grlo** ali **kašelj**, ki nakazujejo **okužbo**, saj to zdravilo lahko poveča možnost nastanka hudih vnetij, ki so lahko usodna,
- **kašelj** ali **oteženo dihanje**, ki lahko nakazujeta težave s pljuči (intersticijska bolezen pljuč ali pljučna hipertenzija).
- nenavadno mravljinčenje, slabost ali bolečina v rokah in nogah. To kaže na težave z živci (periferna nevropatija).

Pogosti neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov)

- rahlo zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkopenija),
- blage alergijske reakcije,
- izguba apetita, hujšanje (ponavadi nepomembno),
- utrujenost (astenija),

- glavobol, omotica,
- nenormalne kožne zaznave, npr. mravljinčenje (parestezije),
- blago zvišanje krvnega tlaka,
- kolitis,
- driska,
- slabost, bruhanje,
- vnetje v ustih ali razjede v ustih,
- bolečine v trebuhu,
- zvišanje nekaterih vrednosti jetrnih testov,
- zvečano izpadanje las,
- ekcem, suha koža, izpuščaj, srbenje,
- tendonitis (bolečina, običajno v rokah in nogah, ki jo povzroči vnetje membrane, ki obdaja tetive),
- zvišanje določenih encimov v krvi (kreatin-fosfokinaza),
- težave z živci rok ali nog (periferna nevropatija).

Občasni neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija) in zmanjšanje števila krvnih ploščic (trombocitopenija),
- zmanjšanje koncentracije kalija v krvi,
- tesnoba,
- motnje okusa,
- pojav koprivnice,
- pretrganje tetive,
- zvečanje koncentracije maščob v krvi (holesterola in trigliceridov),
- zmanjšanje koncentracije fosfata v krvi.

Redki neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 1.000 bolnikov)

- zvečanje števila krvnih celic imenovanih eozinofilcev (eozinofilija), blago zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkopenija); zmanjšanje števila vseh krvnih celic (pancitopenija),
- resno zvišanje krvnega tlaka,
- vnetje pljuč (intersticijska bolezen pljuč,
- zvišanje nekaterih vrednosti jetrnih testov, kar se lahko razvije v resne bolezni, npr. hepatitis in zlatenico,
- hude okužbe, imenovane sepsa, ki so lahko usodne,
- zvišanje določenih encimov v krvi (laktat-dehidrogenaza).

Zelo redki neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 10.000 bolnikov)

- izrazito zmanjšanje nekaterih belih krvnih celic (agranulocitoza),
- hude in potencialno hude alergijske reakcije,
- vnetje krvnih žil (vaskulitis, vključno s kožnim nekrotizirajočim vaskulitisom),
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis),
- resne poškodbe jeter, kot je odpoved jeter ali nekroza, ki sta lahko usodni,
- hude, včasih življenje ogrožujoče reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem).

Pojavijo se lahko tudi drugi neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana, kot so ledvična odpoved, zmanjšana koncentracija sečne kisline v krvi, pljučna hipertenzija, neplodnost pri moških (izgine po prenehanju uporabe tega zdravila), kožni lupus (značilen izpuščaj/eritem na predelih kože, ki so izpostavljeni svetlobi), luskavica (ki se pojavi na novo ali poslabšanje le te), sindrom DRESS in kožna razjeda (okrogla, odprta rana na koži, skozi katero je vidno pod njo ležeče tkivo).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Arava

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Arava ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Arava

- Učinkovina je leflunomid. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg leflunomida.
- Pomožne snovi so: koruzni škrob, povidon (E1201), krospovidon (E1202), smukec (E553b), brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat (E470b) in laktoza monohidrat v jedru tablete, ter smukec (E553b), hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171) in makrogol 8000 v filmski oblogi.

Izgled zdravila Arava in vsebina pakiranja

Arava 100 mg filmsko obložene tablete so bele do skoraj bele in okrogle oblike. Na eni strani imajo napis: ZBP.

Tablete so pakirane v pretisnih omotih. Na voljo je pakiranje s 3 tabletami.

Imetnik dovoljenja za promet

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske Agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

Priloga IV

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev
dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za leflunomid so znanstveni zaključki odbora PRAC naslednji:

Glede na podatke o motenem celjenju ran po operaciji, ki so na voljo iz opazovalne študije, literature in na podlagi spontanih poročil ter glede na verjeten mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da je potrebno opozorilo o motenem celjenju ran po operaciji. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo leflunomid, ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za leflunomid odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) leflunomid, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.