

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arava 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje leflunomidum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 78 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá nebo téměř bílá okrouhlá potahovaná tableta s vytištěným ZBN na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Leflunomid je indikován k léčbě dospělých pacientů s

- aktivní revmatoidní artritidou jako tzv. „chorobu-modifikující“ antirevmatikum (DMARD = disease-modifying antirheumatic drug),
- aktivní psoriatickou artritidou.

Předchozí nebo současná léčba hepatotoxickými nebo hematotoxickými DMARD (např. metotrexátem) může vést ke zvýšenému riziku výskytu vážných nežádoucích účinků; zahájení léčby leflunomidem je tedy nutno pečlivě zvážit s tímto aspektem poměru očekávaného přínosu a možných rizik.

Navíc převedení z leflunomidu na jiné DMARD bez následné tzv. eliminační (*washout*) procedury (viz bod 4.4) může také zvýšit riziko vážných nežádoucích účinků dokonce i za dlouhou dobu po převedení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena i sledována specialistou se zkušenostmi v léčbě revmatoidní artritidy a psoriatické artritidy.

Alanin aminotransferáza (ALT) nebo sérová glutamopyruvát transferáza (SGPT) a úplné vyšetření krevního obrazu včetně stanovení diferenciálního počtu leukocytů a krevních destiček je nutno kontrolovat současně a se stejnou četností:

- před zahájením léčby leflunomidem
- každé 2 týdny během prvních 6 měsíců léčby a
- potom každý 8. týden (viz bod 4.4)

Dávkování

- U revmatoidní artritidy: léčba leflunomidem se obvykle zahajuje úvodní dávkou 100 mg jedenkrát denně po dobu tří dnů. Vynechání úvodní dávky může snížit riziko nežádoucích účinků (viz bod 5.1).
Doporučená udržovací dávka je 10 až 20 mg leflunomidu jedenkrát denně podle závažnosti (aktivity) onemocnění.
- U psoriatické artritidy: léčba leflunomidem se zahajuje úvodní dávkou 100 mg jedenkrát denně po dobu tří dnů.
Doporučená udržovací dávka je 20 mg leflunomidu jedenkrát denně (viz bod 5.1).

Terapeutický efekt obvykle nastává po 4 až 6 týdnech a může se dále zlepšovat až 4 až 6 měsíců.

U pacientů s mírnou renální insuficiencí není žádné doporučení týkající se úpravy dávky.

U pacientů ve věku nad 65 let není žádná úprava dávky nutná.

Pediatrická populace

U pacientů mladších 18 let se užívání přípravku Arava nedoporučuje, protože účinnost a bezpečnost u pacientů s juvenilní revmatoidní artritidou (JRA) dosud nebyla stanovena (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Tablety přípravku Arava jsou určeny pro perorální podání. Tablety se polykají celé s dostatečným množstvím tekutiny. Užívání leflunomidu s jídlem neovlivňuje míru jeho vstřebávání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na hlavní aktivní metabolit teriflunomid (zejména u pacientů se Stevens-Johnsonovým syndromem, toxickou epidermální nekrolýzou a multiforním erytémem v anamnéze) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s poruchou funkce jater.
- Pacienti v těžkém stavu imunodeficience, např. AIDS.
- Pacienti s významně poškozenou funkcí kostní dřeně nebo výraznou anémií, leukopenií, neutropenií či trombocytopenií vzniklou z jiných příčin než v důsledku revmatoidní nebo psoriatické artritidy.
- Pacienti s těžkou infekcí (viz bod 4.4).
- Pacienti se středně těžkou až těžkou renální insuficiencí z důvodů nedostatečných klinických zkušeností u této skupiny pacientů.
- Pacienti s těžkou hypoproteinémií, např. u nefrotického syndromu.
- Těhotné ženy nebo ženy ve fertilním věku, které neužívají spolehlivou antikoncepci po dobu léčby leflunomidem a po jejím ukončení až do doby poklesu plazmatické koncentrace aktivního metabolitu pod 0,02 mg/l (viz také bod 4.6). Před zahájením léčby leflunomidem musí být těhotenství vyloučeno.
- Kojící ženy (viz také bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Současné podávání hepatotoxických nebo hematotoxických DMARD (např. metotrexátu) se nedoporučuje.

Aktivní metabolit leflunomidu A771726 má dlouhý poločas, obvykle 1 až 4 týdny. Závažné nežádoucí účinky (např. hepatotoxicita, hematotoxicita nebo alergické reakce, viz níže) se mohou projevit i po ukončení léčby leflunomidem. V případech výskytu těchto toxických reakcí, nebo pokud je třeba z jiných důvodů A771726 rychle odstranit z těla, je nutné podstoupit eliminační kúru. Eliminační kúra může být podle klinické potřeby opakována.

Postup eliminační procedury a další doporučené postupy pro případ plánovaného nebo nechtěného těhotenství viz bod 4.6.

Jaterní reakce

Vzácně byly hlášeny během léčby leflunomidem případy těžkého poškození jater, včetně případů s fatálními následky. Většina případů se objevila během prvních 6 měsíců léčby. Obvykle se vyskytovala současná léčba jinými hepatotoxickými léky. Považuje se za nezbytné, že jsou přísně dodržována monitorovací doporučení.

Před zahájením léčby leflunomidem je nutno zkontrolovat ALT (SGPT) enzymy a dále je nutné tyto enzymy kontrolovat ve stejných intervalech jako úplné vyšetření krevního obrazu (každé 2 týdny) během prvních šesti měsíců léčby a dále pak každých 8 týdnů.

Při zvýšení ALT (SGPT) na hodnoty mezi 2-3násobkem horní hranice normy je možné zvažovat snížení dávky z 20 mg na 10 mg a monitorování musí být prováděno v týdenních intervalech. Pokud zvýšení ALT (SGPT) na více než dvojnásobek horní hranice normy přetrvává nebo pokud dojde ke zvýšení ALT na více než trojnásobek horní hranice normy, podávání leflunomidu musí být ukončeno a zahájena eliminační procedura. Doporučuje se, aby se v monitorování jaterních enzymů pokračovalo i po ukončení léčby leflunomidem, dokud hladiny jaterních enzymů neklesnou na normální hodnoty.

Při léčbě leflunomidem je doporučeno vyvarovat se konzumace alkoholu, který může mít aditivní hepatotoxický účinek.

U pacientů s hypoproteinemií lze očekávat zvýšené plazmatické hladiny aktivního metabolitu leflunomidu A771726, protože tento metabolit A771726 se vysoce váže na bílkoviny a je v játrech metabolizován a vylučován žlučí. Přípravek Arava je kontraindikován u pacientů s těžkou hypoproteinemií nebo poškozením jaterních funkcí (viz bod 4.3).

Hematologické reakce

Před začátkem léčby leflunomidem, dále každé 2 týdny během prvních 6 měsíců léčby a potom každý 8. týden je nutno provést společně s ALT úplné vyšetření krevního obrazu, včetně stanovení diferenciálního počtu leukocytů a krevních destiček.

U pacientů s anemií, leukopenií a/nebo trombocytopenií a u pacientů s porušenou funkcí kostní dřeně stejně jako u pacientů s rizikem útlumu kostní dřeně existuje zvýšené riziko vzniku hematologických poruch. V případě výskytu takových nežádoucích účinků je vhodné zvážit provedení eliminační procedury (viz níže), aby se snížila plazmatická koncentrace A771726.

Vyskytne-li se vážná hematologická reakce, např. pancytopenie, podávání přípravku Arava a případně další myelosupresivní léčby musí být přerušeno a je třeba zahájit eliminační proceduru leflunomidu.

Kombinace s jinou léčbou

Podávání leflunomidu s antimalariíky užívanými u revmatických chorob (např. chlorochin a hydroxychlorochin), intramuskulárně nebo perorálně podávaným zlatem, D-penicilaminem, azathioprinem a jinými imunosupresivami (s výjimkou metotrexátu, viz bod 4.5) nebylo dosud studováno. Nejsou proto známá rizika spojená s kombinovanou, zejména dlouhodobou, léčbou. Kombinace s jinými DMARD (např. s metotrexátem) se nedoporučuje, protože taková léčba může vést k aditivní nebo dokonce synergické toxicitě (např. hepato nebo hematotoxicitě).

Současné podávání teriflunomidu s leflunomidem se nedoporučuje, protože leflunomid je parentní látka teriflunomidu.

Převádění na jinou léčbu

V důsledku dlouhodobého přetrvávání leflunomidu v těle může změna na jiné DMARD (např. metotrexát) bez provedení eliminační procedury (viz níže) navýšit aditivní riziko a tím zvýšit možnost vzniku nežádoucích účinků, dokonce i dlouhou dobu po převedení (tj. kinetická interakce, orgánová toxicita).

Podobně předcházející léčba hepatotoxickými nebo hematotoxickými přípravky (např. metotrexátem) může vést ke zvýšení vzniku nežádoucích účinků; proto musí být zahájení léčby vždy zváženo s ohledem na poměr očekávaného přínosu a možných rizik a v počáteční fázi po převedení se doporučuje důsledné monitorování.

Kožní reakce

Při výskytu ulcerózní stomatitidy se musí podávání leflunomidu ukončit.

U pacientů léčených leflunomidem byly jen velmi vzácně hlášeny případy Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Jakmile jsou pozorovány reakce na kůži a/nebo sliznicích, které vedou k podezření na tyto závažné nežádoucí účinky, je nutno podávání přípravku Arava a případně veškeré další léčby, která by mohla tyto reakce vyvolat, okamžitě ukončit a zahájit eliminační proceduru leflunomidu. V takových případech je nutné, aby vyloučení bylo úplné. Opětovné zahájení léčby leflunomidem je v těchto případech kontraindikováno (viz bod 4.3).

Po použití leflunomidu byla hlášena pustulózní psoriáza a zhoršení psoriázy. Je možné zvážit ukončení léčby s ohledem na pacientovo onemocnění a anamnézu.

Během léčby leflunomidem se u pacientů mohou vyskytnout kožní vředy. Pokud existuje podezření, že kožní vřed vznikl v souvislosti s leflunomidem nebo pokud kožní vředy přetrvávají i přes vhodnou léčbu, je třeba zvážit vysazení leflunomidu a provedení kompletní vymývací (washout) procedury. Rozhodnutí o pokračování v léčbě leflunomidem po výskytu kožních vředů má být založeno na klinickém posouzení adekvátního hojení ran.

Během léčby leflunomidem může u pacientů dojít ke zhoršenému hojení pooperačních ran. Na základě individuálního posouzení lze zvážit přerušování léčby leflunomidem v perioperačním období a provedení vymývací (wash-out) procedury, jak je popsáno níže. V případě přerušování léčby má být rozhodnutí o pokračování v léčbě leflunomidem založeno na klinickém posouzení adekvátního hojení ran.

Infekční onemocnění

Je známo, že léčivé přípravky s imunosupresivními vlastnostmi - stejně jako leflunomid - mohou způsobit vyšší vnímavost pacientů k infekcím, včetně oportunních infekcí. Infekce mohou mít těžší průběh a mohou proto vyžadovat včasnou a důraznou léčbu. V případě rozvinutí těžké nezvladatelné infekce může být nezbytné léčbu leflunomidem přerušit a provést eliminační proceduru, jak je popsáno dále.

U pacientů, kteří dostávali leflunomid spolu s jinými imunosupresivy, se vzácně vyskytly případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Před zahájením léčby mají být všichni pacienti testováni v souladu s lokálními doporučeními na aktivní a inaktivní („latentní“) tuberkulózu. To může zahrnovat anamnézu, možný předchozí kontakt s tuberkulózou a/nebo příslušné vyšetření jako například rentgen plic, tuberkulinový test a/nebo test založený na detekci uvolněného interferonu gama, podle toho, co je vhodné. Předepisujícím lékařům se připomíná riziko falešně negativních výsledků tuberkulinového kožního testu především u pacientů, kteří jsou vážně nemocní nebo mají sníženou imunitu. Pacienty s tuberkulózou v anamnéze je třeba pečlivě sledovat z důvodu možné reaktivace infekce.

Respirační reakce

Během léčby leflunomidem bylo zaznamenáno intersticiální plicní onemocnění a také vzácné případy plicní hypertenze (viz bod 4.8). Riziko jejich výskytu může být zvýšené u pacientů s intersticiálním plicním onemocněním v anamnéze. Intersticiální plicní onemocnění je potenciálně smrtelné onemocnění, které může vzniknout náhle během léčby. Plicní symptomy jako kašel a dušnost mohou být důvodem pro přerušení léčby a případné další odpovídající vyšetření.

Periferní neuropatie

U pacientů léčených přípravkem Arava byly hlášeny případy periferní neuropatie. U většiny pacientů se stav po přerušení léčby přípravkem Arava zlepšil. Přesto byla v konečném výsledku značná variabilita, tj. u některých pacientů neuropatie odezněla, u některých však příznaky přetrvávaly. Riziko periferní neuropatie se také může zvýšit, pokud je pacient starší 60 let, pokud má souběžně jinou neurotoxickou léčbu anebo pokud má diabetes. Jestliže se u pacienta užívajícího přípravek Arava objeví periferní neuropatie, je zapotřebí zvážit ukončení léčby přípravkem Arava a zahájení eliminační procedury (viz bod 4.4).

Kolitida

U pacientů léčených leflunomidem byla hlášena kolitida, včetně mikroskopické kolitidy. U pacientů léčených leflunomidem, kteří trpí neobjasněným chronickým průjmem, je třeba provést náležitá diagnostická vyšetření.

Krevní tlak

Před zahájením léčby leflunomidem a dále pravidelně v jejím průběhu je nutno kontrolovat krevní tlak.

Plodnost (doporučení pro muže)

Pacienti mužského pohlaví by si měli být vědomi možné fetální toxicity přenášené muži. Během léčby leflunomidem by měla být zajištěna spolehlivá antikoncepce.

O riziku možné fetální toxicity přenášené jedinci mužského pohlaví nejsou dostupné žádné konkrétní informace. Testy na zvířatech, které by zjistily toto specifické riziko, nebyly provedeny. Aby se minimalizovalo jakékoliv možné riziko, doporučuje se mužům, kteří plánují otcovství, nejprve podávání leflunomidu přerušit a užívat buď 8 g cholestyraminu třikrát denně po dobu 11 dní nebo 50 g práškového aktivního uhlí čtyřikrát denně po dobu 11 dní.

Potom je třeba v obou případech nejprve stanovit koncentraci A771726 v plazmě a plazmatická koncentrace A771726 musí být znovu stanovena v intervalu nejméně 14 dní. Jsou-li obě naměřené koncentrace pod hodnotou 0,02 mg/l, je riziko fetální toxicity po následném vyčkávacím období dalších 3 měsíců velmi nízké.

Eliminační procedura

Podává se cholestyramin 8 g třikrát denně. Alternativně je možné podat 50 g aktivního uhlí v prášku čtyřikrát denně. Délka kompletní eliminační procedury je obvykle 11 dní. Délka může být upravena v závislosti na klinickém vyšetření a laboratorních hodnotách.

Laktosa

Přípravek Arava obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo glukoso-galaktosovou malabsorbci by neměli tento léčivý přípravek užívat.

Interference při stanovování hladin ionizovaného kalcia

Měření hladin ionizovaného kalcia při léčbě leflunomidem a/nebo teriflunomidem (aktivním metabolitem leflunomidu) může v závislosti na typu použitého analyzátoru ionizovaného kalcia (např. analyzátoru krevních plynů) vykazovat falešně snížené hodnoty. Proto je třeba pozorované snížení hladin ionizovaného kalcia u pacientů podstupujících léčbu leflunomidem nebo teriflunomidem interpretovat s opatrností. V případě nejistoty ohledně naměřených hodnot se doporučuje stanovit celkovou koncentraci kalcia v séru po korekci na sérový albumin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Více nežádoucích účinků může vzniknout v případě nedávno nebo současně užívaných hepatotoxických či hematotoxických léčivých přípravků, nebo následuje-li po léčbě leflunomidem podávání těchto léčivých přípravků bez provedení eliminační procedury (viz také bod 4.4 doporučení týkající se kombinace s jinou léčbou). Proto se doporučuje důsledné monitorování jaterních enzymů a hematologických parametrů v úvodní fázi po převedení.

Metotrexát

V malé studii (n=30), kde byl leflunomid (10 – 20 mg denně) podáván spolu s metotrexátem (10 – 25 mg týdně), bylo pozorováno 2-3násobné zvýšení jaterních enzymů u 5 ze 30 pacientů. Všechna zvýšení se normalizovala, ve dvou případech bez přerušení podávání obou léčivých přípravků a ve 3 případech po vysazení leflunomidu. Více než trojnásobné zvýšení bylo pozorováno u dalších 5 pacientů. Všechna tato zvýšení se rovněž normalizovala, ve dvou případech bez přerušení podávání obou léčivých přípravků a ve 3 případech po vysazení leflunomidu.

U pacientů s revmatoidní artritidou nebyla mezi leflunomidem (10 – 20 mg denně) a metotrexátem (10 – 25 mg týdně) prokázána žádná farmakokinetická interakce.

Očkování

O účinnosti a bezpečnosti očkování při léčbě leflunomidem nejsou dostupné žádné klinické údaje. Očkování živými atenuovanými vakcínami se však nedoporučuje. Je-li po ukončení léčby přípravkem Arava zvažováno podání živé vakcíny, je nutno mít na paměti dlouhý poločas leflunomidu.

Warfarin a další kumarinová antikoagulantia

Při souběžném podávání leflunomidu a warfarinu se vyskytly případy prodlouženého protrombinového času. Farmakodynamické interakce s warfarinem byly pozorovány u A771726 v klinické farmakologické studii (viz níže). Pokud je tedy warfarin nebo jiné kumarinové antikoagulans podáváno souběžně, doporučuje se pečlivé monitorování mezinárodního normalizovaného poměru (International Normalized Ratio, INR)

NSAIDs/Kortikosteroidy

Pokud již pacient užívá nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAIDs) a/nebo kortikosteroidy, je možno v jejich podávání po zahájení léčby leflunomidem pokračovat.

Účinek dalších léčivých přípravků na leflunomid:

Cholestyramin nebo aktivní černé uhlí

U pacientů, kteří užívají leflunomid, se doporučuje nepoužívat současně cholestyramin nebo aktivní uhlí, protože by to vyvolalo rychlý a významný pokles plazmatické koncentrace A771726 (aktivního metabolitu leflunomidu; viz také bod 5). Předpokládá se, že je to způsobeno přerušением enterohepatální recyklace a/nebo gastrointestinální dialýzou A771726.

Inhibitory nebo induktory CYP450

In vitro studie inhibice na lidských jaterních mikrosomech naznačují, že izoenzymy cytochromu P450 (CYP) 1A2, 2C19 a 3A4 se zapojují do metabolismu leflunomidu. *In vivo* studie interakce s leflunomidem a cimetidinem [slabý nespecifický inhibitor cytochromu P450 (CYP)] neprokázaly žádný signifikantní dopad na expozici A771726. Po současném podání jedné dávky leflunomidu pacientům, kteří dostávali opakované dávky rifampicinu (nespecifický induktor cytochromu P450), se nejvyšší hladiny A771726 zvýšily přibližně o 40 %, zatímco AUC se signifikantně nezměnila. Mechanismus tohoto účinku je však nejasný.

Účinek leflunomidu na jiné léčivé přípravky:

Perorální antikoncepce

Ve studii, kde byl leflunomid podáván současně s trifazickými perorálními kontraceptivy obsahujícími 30 µg ethinylestradiolu zdravým dobrovolnicím, nebyla kontracepční aktivita tablet snížena a farmakokinetika A771726 byla v předpokládaném rozmezí. Farmakokinetická interakce s perorálními kontraceptivy byla pozorována s A771726 (viz níže).

Následující studie farmakokinetických a farmakodynamických interakcí byly provedeny s A771726 (hlavní aktivní metabolit leflunomidu). Protože podobné lékové interakce nemohou být u leflunomidu v doporučených dávkách vyloučeny, měly by být u pacientů léčených leflunomidem zváženy výsledky následujících studií a uvedená doporučení:

Účinek na repaglinid (substrát CYP2C8)

Zvýšení průměrného C_{max} a AUC repaglinidu (C_{max} 1,7krát a AUC 2,4krát) po opakovaných dávkách A771726 ukazuje, že A771726 je *in vivo* inhibitorem CYP2C8. Z důvodu možné vyšší expozice se proto doporučuje pečlivé sledování pacientů se souběžnou léčbou léčivými přípravky metabolizovanými CYP2C8, jako například repaglinidem, paklitaxelem, pioglitazonem nebo rosiglitazonem.

Účinek na kofein (substrát CYP1A2)

Snížení průměrného C_{max} a AUC kofeinu (substrát CYP1A2) po opakovaných dávkách A771726 o 18 % u C_{max} a 55% u AUC ukazuje, že A771726 může být slabý induktor CYP1A2 *in vivo*. Léčivé přípravky metabolizované CYP1A2 (jako například duloxetin, alosetron, teofylin a tizanid) by proto měly být užívány s opatrností, protože účinnost těchto přípravků může být snížena.

Účinek na substráty transportéru pro organické anionty 3 (Organic anion transporter 3, OAT3)

Zvýšení průměrného C_{max} a AUC cefakloru (C_{max} 1,43krát a AUC 1,54krát) po opakovaných dávkách A771726 ukazuje, že A771726 je inhibitor OAT3 *in vivo*. V případě souběžného podávání se substráty OAT3, jako například s cefaklorem, benzylpenicilinem, ciprofloxacinem, indometacinem, ketoprofenem, furosemidem, cimetidinem, metotrexátem, zidovudinem, se doporučuje zvýšená opatrnost.

Účinky na BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) a/nebo na substráty polypeptidu transportující organické anionty B1 a B3 (organic anion transporting polypeptide B1 a B3, OATP1B1/B3)

Po opakovaných dávkách A771726 se zvýšilo průměrné C_{max} a AUC rosuvastatinu (C_{max} 2,65krát a AUC 2,51krát). Toto zvýšení v plasmě po expozici rosuvastatinem nicméně nemělo zřejmý vliv na aktivitu HMG-CoA reductázy. Při souběžném užívání by dávka rosuvastatinu neměla překročit 10 mg jednou denně, pokud jsou užívány dohromady. Opatrnost se doporučuje také při souběžném podávání se substráty BCRP (např. metotrexát, topotecan, sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin) a s rodinou OATP, zejména s inhibitory HMG-CoA reductázy (např. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotrexát, nateglinid, repaglinid, rifampicin). Pacienti by měli být pečlivě monitorováni s ohledem na znaky a příznaky nadměrné expozice léčivým přípravkem a mělo by být zváženo snížení dávky těchto léčivých přípravků.

Účinek na perorální antikoncepci (0,03 mg ethinylestradiolu a 0,15 mg levonorgestrelu)

Po opakovaných dávkách A771726 se zvýšilo průměrné C_{max} a AUC_{0-24} ethinylestradiolu (C_{max} 1,58krát a AUC_{0-24} 1,54krát) a průměrné C_{max} a AUC_{0-24} levonorgestrelu (C_{max} 1,33krát a AUC_{0-24} 1,41krát). I když se nepředpokládá, že má tato interakce vliv na účinnost perorální antikoncepcie, měl by být zvážen typ léčby perorální antikoncepcí.

Účinek na warfarin (substrát CYP2C9)

Podávání opakovaných dávek A771726 nemělo žádný vliv na farmakokinetiku S-warfarinu, což signalizuje, že A771726 není inhibítoem ani induktorem CYP2C9. V porovnání s warfarinem samotným bylo nicméně při souběžném podávání A771726 s warfarinem pozorováno 25% snížení mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Pečlivé sledování INR se proto doporučuje, pokud je warfarin podáván souběžně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Aktivní metabolit leflunomidu, A771726, podávaný v průběhu těhotenství, je podezřelý, že působí závažné vrozené vady. Přípravek Arava je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí užívat účinnou antikoncepci během a do 2 let po léčbě (viz níže „vyčkávací období“), nebo do 11 dnů po léčbě (viz níže zkrácená „eliminační procedura“).

Pacientka má být informována o nutnosti neprodleně navštívit lékaře k provedení těhotenského testu v případě, že dojde k opoždění začátku menstruačního cyklu nebo pokud existují jiné známky svědčící pro těhotenství, a je-li vyšetření pozitivní, lékař musí informovat pacientku o rizicích takového těhotenství. Zahájením dále popsané procedury eliminace léku, kterou se dosáhne rychlého snížení koncentrace aktivního metabolitu v krvi, je možné při prvním opoždění začátku menstruačního cyklu riziko poškození plodu leflunomidem snížit.

V malé prospektivní studii u žen (n=64), které nechtěně otěhotněly během léčby leflunomidem a neužívaly jej déle než tři týdny po početí a které následně prodělaly proceduru eliminace leflunomidu, nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly ($p=0,13$) v celkové četnosti výskytu závažných strukturálních defektů (5,4 %) v porovnání s kteroukoliv ze srovnávacích skupin (4,2 % ve skupině se stejným onemocněním [n=108] a 4,2 % u zdravých těhotných žen [n=78]).

Ženám léčeným leflunomidem, které si přejí otěhotnět, se doporučuje provést jedno z následujících opatření, aby byla jistota, že plod nebude vystaven toxickým koncentracím metabolitu A771726 (cílová koncentrace je pod 0,02 mg/l):

Vyčkávací období

Je možné předpokládat, že plazmatické koncentrace A771726 budou přetrvávat nad hladinou 0,02 mg/l po delší dobu. Snížení koncentrace pod 0,02 mg/l lze očekávat až po 2 letech od ukončení léčby leflunomidem.

První měření plazmatické koncentrace A771726 se provede po 2 letech vyčkávacího období. Potom musí být plazmatická koncentrace A771726 stanovena znovu po alespoň 14denním intervalu. Jsou-li obě hodnoty koncentrací pod 0,02 mg/l, neočekává se žádné riziko teratogenity.

V případě potřeby dalších informací o vyšetřování vzorků, prosím, kontaktujte držitele rozhodnutí o registraci nebo jeho místní zastoupení (viz bod 7).

Eliminační procedura

Po ukončení léčby leflunomidem:

- se podává cholestyramin 8 g třikrát denně po dobu 11 dní,
- alternativně se podává 50 g aktivního uhlí v prášku čtyřikrát denně po dobu 11 dní.

Po provedení jedné z těchto procedur je však rovněž nutná verifikace výsledku provedením dvou vyšetření s odstupem nejméně 14 dní a po prvním vyšetření s hodnotou plazmatické koncentrace pod 0,02 mg/l je do fertilizace nezbytné ještě jeden a půl měsíce vyčkat.

Ženy ve fertilním věku by měly být informovány, že budou-li chtít otěhotnět, budou muset po ukončení léčby leflunomidem do oplodnění vyčkat po dobu 2 let. Jestliže se jeví přibližně dvouleté vyčkávací období s nutností používání spolehlivé antikoncepce jako nepraktické, může být doporučeno provedení eliminační procedury.

Jak cholestyramin, tak i aktivní uhlí může ovlivňovat absorpci estrogenů a progestogenů do té míry, že v průběhu eliminační procedury cholestyraminem nebo aktivním uhlím nelze zaručit spolehlivý účinek perorální antikoncepce. Je proto vhodné zvolit použití jiné antikoncepční metody.

Kojení

Studie na zvířatech ukazují, že leflunomid nebo jeho metabolity přecházejí do mateřského mléka. Kojící ženy proto nesmí leflunomid užívat.

Fertilita

Výsledky studií plodnosti na zvířatech neprokázaly vliv na plodnost mužů a žen, ale ve studiích toxicity po opakovaném podání byly pozorovány nežádoucí účiny na mužské reprodukční orgány (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V případě výskytu nežádoucích účinků, jako jsou závratě, může být narušena schopnost pacienta soustředit se a rychle reagovat. V takových případech by pacient neměl řídit vozidla ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky leflunomidu jsou: mírné zvýšení tlaku krve, leukopenie, parestzie, bolest hlavy, závrať, průjem, nevolnost, zvracení, onemocnění ústní sliznice (např. aftózní

stomatitis, ulcerace v ústech), bolest břicha, zvýšená ztráta vlasů, ekzém, vyrážka (včetně makulopapulózní vyrážky), svědění, suchá kůže, tenosynovitis, zvýšená CPK, anorexie, úbytek váhy (obvykle nevýrazný), astenie, mírné alergické reakce a zvýšení jaterních parametrů (transaminázy (hlavně ALT), méně často gama-GT, alkalická fosfatáza, bilirubin).

Klasifikace očekávané frekvence výskytu:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Vzácné: závažné infekce, včetně sepse, která může být fatální.

Tak jako jiná léčiva s imunosupresivním potenciálem, i leflunomid může zvýšit náchylnost na infekce, včetně oportunních infekcí (viz též bod 4.4). Celkový výskyt infekcí tedy může vzrůst (zvláště u rinitidy, bronchitidy a pneumonie).

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Užíváním některých imunosupresivních přípravků se zvyšuje riziko malignity, zvláště lymfoproliferativních poruch.

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: leukopenie (leukocyty > 2 g/l)

Méně časté: anemie, mírná trombocytopenie (destičky < 100 g/l)

Vzácné: pancytopenie (pravděpodobně antiproliferativním mechanismem), leukopenie (leukocyty < 2 g/l), eozinofilie

Velmi vzácné: agranulocytóza

Recentní, současné nebo následné užívání přípravků s myelotoxickým účinkem může být spojeno s vyšším rizikem hematologických účinků.

Poruchy imunitního systému

Časté: mírné alergické reakce

Velmi vzácné: různé anafylaktické/anafylaktoidní reakce, vaskulitida, včetně kožní nekrotizující vaskulitidy

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: zvýšení CPK

Méně časté: hypokalemie, hyperlipidemie, hypofosfatemie

Vzácné: zvýšení LDH

Není známo: hypourikemie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: úzkost

Poruchy nervového systému

Časté: parestzie, bolesti hlavy, závratě, periferní neuropatie

Srdeční poruchy

Časté: mírné zvýšení krevního tlaku

Vzácné: výrazné zvýšení krevního tlaku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: intersticiální plicní onemocnění (včetně intersticiální pneumonitidy), které může být fatální

Není známo: plicní hypertenze

Gastrointestinální poruchy

Časté: kolitida včetně mikroskopické kolitidy, např. lymfocytární kolitida, kolagenní kolitida; průjem, nevolnost, zvracení, orální slizniční poruchy (např.: aftózní stomatitida, ústní ulcerace), bolesti břicha

Méně časté: nechutenství

Velmi vzácné: pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: zvýšení jaterních parametrů (transaminázy, /speciálně ALT/, méně často gamma-GT, alkalické fosfatázy, bilirubinu)

Vzácné: hepatitida, žloutenka/cholestáza

Velmi vzácné: vážná jaterní onemocnění jako selhání jater a akutní hepatální nekróza, které mohou být fatální

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: zvýšená ztráta vlasů, ekzémy, vyrážka (včetně makulopapulózní vyrážky), pruritus, suchá kůže

Méně časté: kopřivka

Velmi vzácné: toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multiformní erytém

Není známo: kožní lupus erythematosus, pustulózní psoriáza nebo zhoršení psoriázy, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), kožní vřed

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Časté: tendosynovitida

Méně časté: ruptura šlachy

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo: selhání ledvin

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Není známo: nevýznamné (reverzibilní) snížení koncentrace spermií, celkového počtu spermií a rychlé progresivní motility

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: anorexie, snížení váhy (obvykle nevýrazné), astenie

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Symptomy

Byly hlášeny případy chronického předávkování u pacientů užívajících přípravky Arava v denních dávkách pětinašobně vyšších než je doporučená denní dávka a případy akutního předávkování u dospělých a dětí. Ve většině případů hlášených předávkování nebyly uvedeny žádné nežádoucí účinky. Nežádoucími účinky, které byly v souladu s bezpečnostním profilem leflunomidu, byly: bolest břicha, nevolnost, průjem, zvýšené jaterní enzymy, anemie, leukopenie, svědění a kožní vyrážka.

Léčba

V případě předávkování nebo toxicity je doporučeno podávat cholestyramin nebo aktivní uhlí za účelem urychlení eliminace. U tří zdravých dobrovolníků vedlo perorální podávání cholestyraminu v dávce 8 g třikrát denně po dobu 24 hodin ke snížení plazmatické koncentrace A771726 přibližně o 40 % za 24 hodin a 49 – 65 % za 48 hodin.

Podáváním aktivního uhlí (v suspenzi připravené z prášku) perorálně nebo nazogastrickou sondou (50 g po 6 hodinách po dobu 24 hodin) se dosáhlo snížení plazmatické koncentrace aktivního metabolitu A771726 o 37 % za 24 hodin a 48 % za 48 hodin.

Je-li z klinického hlediska zapotřebí, může se eliminační procedura opakovat.

Studie sledující jak hemodialýzu, tak CAPD (kontinuální peritoneální dialýzu) naznačují, že primární metabolit leflunomidu A771726 nelze odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AK01.

Farmakologie u člověka

Leflunomid je chorobu modifikující antirevmatikum s antiproliferativními vlastnostmi.

Farmakologie u zvířat

Leflunomid je účinný u zvířecích modelů artritidy a jiných autoimunních chorob a u transplantací, zvláště je-li podáván v průběhu senzibilizační fáze. Leflunomid má imunomodulační/imunosupresivní vlastnosti, působí jako antiproliferativní agens a vyznačuje se protizánětlivými vlastnostmi. U zvířecích modelů autoimunních chorob má leflunomid nejlepší protektivní účinek, je-li podáván v časně fázi progresu choroby.

In vivo je rychle a téměř zcela metabolizován na A771726, který je aktivní *in vitro* a předpokládá se, že je zodpovědný za léčebný účinek.

Mechanismus účinku

Aktivní metabolit leflunomidu A771726 inhibuje u člověka enzym dihydroorotát dehydrogenázu (DHODH) a vykazuje antiproliferativní aktivitu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Revmatoidní artritida

Účinnost přípravku Arava v léčbě revmatoidní artritidy byla sledována ve 4 kontrolovaných studiích (jedné ve fázi II a třech ve fázi III). Ve studii fáze II (č. YU203) bylo randomizováno 402 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k placebo (n=102), leflunomidu 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) nebo 25 mg/den (n=104). Trvání léčby bylo 6 měsíců.

Všichni pacienti léčení leflunomidem ve studiích fáze III užívali nejprve úvodní dávku 100 mg po dobu 3 dnů.

Studie MN301 randomizovala 358 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu 20 mg/den (n=133), sulfasalazinu 2 g/den (n=133), nebo placebo (n=92). Délka trvání léčby byla 6 měsíců. Studie MN303 byla připravena jako volitelné šestiměsíční zaslepené pokračování studie MN301 bez placebové větve, což poskytlo výsledky srovnání dvanáctiměsíčního podávání leflunomidu a sulfasalazinu.

Studie MN302 randomizovala 999 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu v dávce 20 mg/den (n=501) nebo k metotrexátu v dávce 7,5 mg/týden se zvýšením na 15 mg/týden (n=498). Suplementace folátu byla volitelná a využita byla pouze u 10 % pacientů. Doba léčby byla 12 měsíců. Studie US301 randomizovala 482 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu 20 mg/den (n=182), metotrexátu 7,5 mg/týden se zvýšením na 15 mg/týden (n=182), nebo k placebo (n=118). Všichni pacienti dostávali rovněž folát v dávce 1 mg dvakrát denně. Doba léčby byla 12 měsíců.

Leflunomid v denních dávkách alespoň 10 mg (10 – 25 mg ve studii YU203, 20 mg ve studiích MN301 a US301) byl statisticky významně lepší než placebo při potlačení známek a příznaků revmatoidní artritidy ve všech 3 placebem kontrolovaných studiích. Četnost klinické odpovědi dle ACR (*American College of Rheumatology*) klasifikace byla ve studii YU203 27,7 % u placebo, 31,9 % u dávky 5 mg, 50,5 % u 10 mg a 54,5 % u 25 mg leflunomidu denně. Ve studiích fáze III byla četnost klinické odpovědi dle ACR u leflunomidu 20 mg/den versus placebo 54,6 % versus 28,6 % (studie MN301) a 49,4 % versus 26,3 % (studie US301). Po 12 měsících aktivní léčby byla četnost klinické odpovědi dle ACR u pacientů léčených leflunomidem 52,3 % (studie MN301/303), 50,5 % (studie MN302) a 49,4 % (studie US301) ve srovnání s 53,8 % (studie MN301/303) u pacientů léčených sulfasalazinem, s 64,8 % (studie MN302) a 43,9 % (studie US301) u pacientů léčených metotrexátem. Ve studii MN302 byl leflunomid signifikantně méně účinný než metotrexát. Ve studii US301 však nebyl pozorován žádný signifikantní rozdíl mezi leflunomidem a metotrexátem u primárních ukazatelů účinnosti. Žádný rozdíl nebyl pozorován rovněž mezi leflunomidem a sulfasalazinem (studie MN301). Účinek léčby leflunomidem byl evidentní po 1 měsíci léčby, stabilizován do 3 – 6 měsíců a přetrvával po celou dobu léčby.

Randomizovaná, dvojitě slepá, non-inferioritní srovnávací studie porovnávala relativní účinnost dvou odlišných denních udržovacích dávek leflunomidu 10 mg a 20 mg. Z výsledků lze vyvodit, že účinnost byla lepší u udržovací dávky 20 mg, na druhé straně denní udržovací dávka 10 mg má lepší bezpečnostní profil.

Pediatrická populace

Leflunomid byl studován v jednoduché multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, aktivně kontrolované studii na 94 pacientech (47 v každé větvi) s juvenilní revmatoidní artritidou s polyartikulárním průběhem. Pacienti byli ve věku 3-17 let s aktivním polyartikulárním průběhem JRA bez ohledu na počáteční typ, kteří nebyli dříve léčeni metotrexátem nebo leflunomidem. V této studii byly počáteční a udržovací dávky určeny podle 3 hmotnostních kategorií: <20 kg, 20-40 kg a >40 kg. Po 16 týdnech léčby byl rozdíl v léčebné odpovědi na JRA statisticky významný ve prospěch metotrexátu. Definice zlepšení (DOI) ≥ 30 % (p=0,02). Podle dotazovaných se tato léčebná odpověď udržela po 48 týdnů (viz bod 4.2).

Charakter nežádoucích účinků leflunomidu a metotrexátu se zdál být stejný, ale dávka použitá u pacientů s nižší tělesnou hmotností měla za následek relativně nižší expozici (viz bod 5.2). Tato data nedovolují stanovit efektivní a bezpečné doporučené dávkování.

Psoriatická artritida

Účinnost přípravku Arava byla prokázána u 188 pacientů s psoriatickou artritidou léčených dávkou 20 mg/den v randomizované, kontrolované, dvojitě slepé studii 3L01. Léčba trvala 6 měsíců.

Leflunomid v dávce 20 mg/den byl u pacientů s psoriatickou artritidou významně účinnější ve zmírnění symptomů artritidy ve srovnání s placebem: pacientů s odpovědí na léčbu podle PsARC (kritéria odezvy na léčbu psoriatické artritidy) bylo ve skupině leflunomidu 59 % a ve skupině placebo 29,7 % po 6 měsících (p <0,0001). Účinek leflunomidu na zlepšení funkce a snížení kožních projevů byl mírný.

Studie po uvedení přípravku na trh

Randomizovaná studie hodnotila míru klinické účinnosti odpovědi na léčbu u pacientů s časnou RA, kteří dosud nebyli léčeni DMARDs (n=121) a dostávali 20 mg nebo 100 mg leflunomidu ve dvou paralelních skupinách během úvodního třídenního dvojitě zaslepeného období. Toto úvodní období bylo následováno otevřenou udržovací fází v délce 3 měsíců, během nichž dostávaly obě skupiny

20 mg leflunomidu/den. U studované populace nebylo zjištěno žádné zvýšení celkové prospěšnosti při použití režimu s úvodní dávkou 100 mg. Bezpečnostní údaje v obou léčebných skupinách byly v souladu se známým bezpečnostním profilem leflunomidu, nicméně ve skupině s úvodní dávkou 100 mg leflunomidu byla tendence ke zvýšení incidence gastrointestinálních nežádoucích účinků a zvýšení hodnot jaterních enzymů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Leflunomid je rychle přeměňován na aktivní metabolit A771726 cestou metabolismu prvního průchodu (otevření kruhu) ve střevní stěně a játrech. Ve studii s radioaktivně značeným ¹⁴C-leflunomidem na třech zdravých dobrovolnících nebyl v plasmě, moči ani stolici detekován žádný nezměněný leflunomid. V jiných studiích byly nezměněné koncentrace leflunomidu v plasmě detekovány pouze vzácně, avšak v hodnotách ng/ml. Jediným detekovaným radioaktivně značeným metabolitem v plasmě byl A771726. Tento metabolit je zodpovědný za veškerou *in vivo* aktivitu přípravku Arava.

Absorpce

Údaje o vylučování ze studie s ¹⁴C ukazují, že se nejméně 82 – 95 % dávky vstřebává. Čas pro dosažení maximálních plazmatických koncentrací A771726 je velmi variabilní; maximální plazmatické hladiny mohou být dosaženy mezi 1 hodinou a 24 hodinami po jednorázovém podání. Leflunomid se může podávat s jídlem, protože míra vstřebávání po jídle je srovnatelná s mírou vstřebávání nalačno. Vzhledem k velmi dlouhému poločasu A 771726 (přibližně 2 týdny) byla v klinických studiích pro usnadnění rychlého dosažení rovnovážného stavu hladin A771726 podávána po 3 dny úvodní dávka 100 mg. Odhaduje se, že bez této úvodní dávky by dosažení rovnovážného stavu plazmatických koncentrací vyžadovalo téměř dva měsíce podávání udržovací dávky. Ve vícedávkových studiích u pacientů s revmatoidní artritidou byly farmakokinetické parametry A771726 lineární v rozmezí dávek 5–25 mg. V těchto studiích klinický účinek úzce souvisel s plazmatickou koncentrací A771726 a s denní dávkou leflunomidu. Při dávce 20 mg/den je průměrná plazmatická koncentrace A771726 za rovnovážného stavu přibližně 35 µg/ml. Za rovnovážného stavu dochází ke 33- až 35násobné kumulaci plazmatických hladin ve srovnání s jednorázovým podáním.

Distribuce

V lidské plasmě se A771726 vysoce váže na bílkoviny (albumin). Volná frakce A771726 je přibližně 0,62 %. Vazba A771726 je v rozsahu terapeutických koncentrací lineární. Vazba A771726 byla mírně snižena a více proměnlivá v plasmě pacientů s revmatoidní artritidou nebo chronickou renální insuficiencí. Rozsáhlá vazba A771726 na bílkoviny by mohla způsobit vytěsnění jiných vysoce vázaných léků. Studie *in-vitro* sledující interakce vazeb na plazmatické bílkoviny s warfarinem v klinicky účinných koncentracích však neprokázaly žádné interakce. Podobné studie ukazují, že ani ibuprofen a diklofenak nevytěsňují A771726 z vazby, zatímco volná frakce A771726 se zvýší 2-3násobně v přítomnosti tolbutamidu. A771726 vytěsňuje ibuprofen, diklofenak a tolbutamid, ale volná frakce těchto léčivých látek je zvýšena pouze o 10–50 %. Nic nesevídčí pro to, že jsou tyto účinky klinicky významné. V souladu s vysokou vazebností má A771726 nízký zdánlivý distribuční objem (přibližně 11 litrů). Preferenční absorpce erytrocyty není zjištěna.

Biotransformace

Leflunomid je metabolizován na jeden hlavní (A771726) a mnoho vedlejších metabolitů, včetně TFMA (4-trifluorometylanilin). Metabolická biotransformace leflunomidu na A771726 a následný metabolismus A771726 nejsou řízeny jediným enzymem a bylo prokázáno, že k nim dochází v mikrozomální a cytosolové buněčné frakci. Interakční studie s cimetidinem (nespecifický inhibitor cytochromu P450) a rifampicinem (nespecifický induktor cytochromu P450) ukazují, že CYP enzymy se účastní *in-vivo* metabolismu leflunomidu pouze v malém rozsahu.

Eliminace

Eliminace A771726 je pomalá s clearancí okolo 31 ml/hod. Eliminační poločas u pacientů je přibližně 2 týdny. Po podání radioaktivně značené dávky leflunomidu byla radioaktivita ve stejné míře detekována ve stolici (pravděpodobně biliární vylučování) a moči. A771726 byl detekovatelný v moči a ve stolici ještě 36 dní po jednorázovém podání. Základními metabolity v moči byly glukuronové deriváty leflunomidu (zvláště ve vzorcích odebraných v průběhu 0-24 hod) a A771726 deriváty kyseliny oxanilové. Základní látkou ve stolici byl A771726.

U člověka bylo prokázáno, že perorální podávání práškového aktivního uhlí v suspenzi nebo cholestyraminu vede k rychlému a signifikantnímu zvýšení rychlosti eliminace A771726 a postupnému poklesu plazmatických koncentrací (viz bod 4.9). Předpokládá se, že je to způsobeno gastrointestinální dialýzou a/nebo přerušením enterohepatální recyklace.

Porucha funkce ledvin

Leflunomid byl podán perorálně v jednorázové dávce 100 mg třem hemodialyzovaným pacientům a třem pacientům na kontinuální peritoneální dialýze (CAPD). Farmakokinetické parametry A 771726 u CAPD pacientů vypadaly podobně jako u zdravých dobrovolníků. Rychlejší eliminace A771726, pozorovaná u hemodialyzovaných pacientů, nebyla způsobena extrakcí léčivého přípravku do dialyzačního roztoku.

Porucha funkce jater

O léčbě pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné informace. Aktivní metabolit A771726 se vysoce váže na bílkoviny a je vylučován cestou jaterního metabolismu a biliární sekrecí. Tyto procesy mohou být při dysfunkci jater ovlivněny.

Pediatrická populace

Farmakokinetika A771726 následující po perorálním podání leflunomidu byla zkoumána na 73 dětských pacientech ve věku od 3 do 17 let s polyartikulárním průběhem juvenilní revmatoidní artritidy (JRA). Výsledky farmakokinetických analýz populace těchto studií ukázaly, že dětské pacienti s tělesnou hmotností ≤ 40 kg mají sníženou systémovou expozici (měřeno podle C_{ss}) A771726 vzhledem k dospělým pacientům s revmatoidní artritidou (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Omezené farmakokinetické údaje u starších osob (>65 let) se v podstatě shodují s farmakokinetikou mladších dospělých jedinců.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita leflunomidu byla hodnocena ve studiích u myši a potkanů po perorálním a intraperitoneálním podání. Opakované perorální dávky leflunomidu podávané po dobu až 3 měsíců myším, až 6 měsíců potkanům a psům a až 1 měsíc opicím prokázaly, že hlavními cílovými orgány toxicity jsou kostní dřev, krev, gastrointestinální trakt, kůže, slezina, thymus a lymfatické uzliny. Hlavními účinky byly anemie, leukopenie, snížení počtu trombocytů a panmyelopatie, které odrážejí základní mechanismus účinku látky (inhibice syntézy DNA). U potkanů a psů byla nalezena Heinzova a/nebo Howell-Jollyho tělíska. Další účinky postihující srdce, játra, rohovku a dýchací ústrojí jsou infekce způsobené v důsledku imunosuprese. Dávky vyvolávající toxicitu u zvířat jsou ekvivalentní terapeutickým dávkám u člověka.

Leflunomid neprokázal žádné mutagenní účinky. Vedlejší metabolit TFMA (4-trifluorometylanilin) sice způsoboval *in-vitro* klastogenicitu a bodovou mutaci, ale o jeho potenciálu vyvolávat tento účinek *in-vivo* nejsou dostatečné informace.

V jedné studii kancerogenity na potkanech neprokázal leflunomid žádný kancerogenní potenciál. Ve studii kancerogenity na myších byla vyšší incidence maligního lymfomu u samců ze skupiny dostávající nejvyšší dávky. Předpokládá se, že to bylo výsledkem imunosupresivní aktivity leflunomidu. U samic myší byla zaznamenána v závislosti na dávce vyšší incidence bronchiolo-alveolárního adenomu a karcinomu plic. Aplikace těchto nálezů u myší je v rámci klinického použití leflunomidu nejistá.

Ve zvířecích modelech neměl leflunomid antigenní účinek. Leflunomid byl embryotoxický a teratogenní u potkanů a králíků v dávkách odpovídajících terapeutickému rozmezí u člověka a vyvolal nežádoucí účinky v samčích reprodukčních orgánech (studie toxicity po opakovaném podávání). Fertilita nebyla snížena.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Kukuřičný škrob
Povidon (E1201)
Krosopovidon (E1202)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát (E470b)
Monohydrát laktosy

Potah tablety:

Mastek (E553b)
Hypromelosa (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 8000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistr: Uchovávejte v původním obalu.

Láhev: Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr: Al/Al blistr. Velikost balení: 30 a 100 potahovaných tablet

Láhev: 100 ml HDPE láhev se širokým hrdlem, šroubovací uzávěr s integrovanou vysoušecí vložkou obsahující buď 30 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/118/001-004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. září 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 1. července 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arava 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje leflunomidum 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 72 mg mohohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žlutá až oranžová potahovaná tableta trojúhelníkového tvaru s vytištěným ZBO na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Leflunomid je indikován k léčbě dospělých pacientů s

- aktivní revmatoidní artritidou jako tzv. „chorobu-modifikující“ antirevmatikum (DMARD = disease-modifying antirheumatic drug)
- aktivní psoriatickou artritidou.

Předchozí nebo současná léčba hepatotoxickými nebo hematotoxickými DMARD (např. metotrexátem) může vést ke zvýšenému riziku výskytu vážných nežádoucích účinků; zahájení léčby leflunomidem je tedy nutno pečlivě zvážit s tímto aspektem poměru očekávaného přínosu a možných rizik.

Navíc převedení z leflunomidu na jiné DMARD bez následné tzv. eliminační (*washout*) procedury (viz bod 4.4) může také zvýšit riziko vážných nežádoucích účinků dokonce i za dlouhou dobu po převedení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena i sledována specialistou se zkušenostmi v léčbě revmatoidní artritidy a psoriatické artritidy.

Alanin aminotransferáza (ALT) nebo sérová glutamopyruvát transferáza (SGPT) a úplné vyšetření krevního obrazu včetně stanovení diferenciálního počtu leukocytů a krevních destiček je nutno kontrolovat současně a se stejnou četností:

- před zahájením léčby leflunomidem
- každé 2 týdny během prvních 6 měsíců léčby a
- potom každý 8. týden (viz bod 4.4).

Dávkování

- U revmatoidní artritidy: léčba leflunomidem se obvykle zahajuje úvodní dávkou 100 mg jedenkrát denně po dobu tří dnů. Vynechání úvodní dávky může snížit riziko nežádoucích účinků (viz bod 5.1).
Doporučená udržovací dávka je 10 až 20 mg leflunomidu jedenkrát denně podle závažnosti (aktivity) onemocnění.
- U psoriatické artritidy: léčba leflunomidem se zahajuje úvodní dávkou 100 mg jedenkrát denně po dobu tří dnů.
Doporučená udržovací dávka je 20 mg leflunomidu jedenkrát denně (viz bod 5.1).

Terapeutický efekt obvykle nastává po 4 až 6 týdnech a může se dále zlepšovat až 4 až 6 měsíců.

U pacientů s mírnou renální insuficiencí není žádné doporučení týkající se úpravy dávky.

U pacientů ve věku nad 65 let není žádná úprava dávky nutná.

Pediatrická populace

U pacientů mladších 18 let se užívání přípravku Arava nedoporučuje, protože účinnost a bezpečnost u pacientů s juvenilní revmatoidní artritidou (JRA) dosud nebyla stanovena (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Tablety přípravku Arava jsou určeny pro perorální podání. Tablety se polykají celé s dostatečným množstvím tekutiny. Užívání leflunomidu s jídlem neovlivňuje míru jeho vstřebávání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na hlavní aktivní metabolit teriflunomid (zejména se Stevens-Johnsonovým syndromem, toxickou epidermální nekrolýzou a multifonním erytémem v anamnéze) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s poruchou funkce jater.
- Pacienti v těžkém stavu imunodeficience, např. AIDS.
- Pacienti s významně poškozenou funkcí kostní dřeně nebo výraznou anémií, leukopenií, neutropenií či trombocytopenií vzniklou z jiných příčin než v důsledku revmatoidní nebo psoriatické artritidy.
- Pacienti s těžkou infekcí (viz bod 4.4).
- Pacienti se středně těžkou až těžkou renální insuficiencí z důvodů nedostatečných klinických zkušeností u této skupiny pacientů.
- Pacienti s těžkou hypoproteinémií, např. u nefrotického syndromu.
- Těhotné ženy nebo ženy ve fertilním věku, které neužívají spolehlivou antikoncepci po dobu léčby leflunomidem a po jejím ukončení až do doby poklesu plazmatické koncentrace aktivního metabolitu pod 0,02 mg/l (viz bod 4.6). Před zahájením léčby leflunomidem musí být těhotenství vyloučeno.
- Kojící ženy (viz také bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Současné podávání hepatotoxických nebo hematotoxických DMARD (např. metotrexátu) se nedoporučuje.

Aktivní metabolit leflunomidu A771726 má dlouhý poločas, obvykle 1 až 4 týdny. Závažné nežádoucí účinky (např. hepatotoxicita, hematotoxicita nebo alergické reakce, viz níže) se mohou projevit i po ukončení léčby leflunomidem. V případech výskytu těchto toxických reakcí, nebo pokud je třeba z jiných důvodů A771726 rychle odstranit z těla, je nutné podstoupit eliminační kúru. Eliminační kúra může být podle klinické potřeby opakována.

Postup eliminační procedury a další doporučené postupy pro případ plánovaného nebo nechtěného těhotenství viz bod 4.6.

Jaterní reakce

Vzácně byly hlášeny během léčby leflunomidem případy těžkého poškození jater, včetně případů s fatálními následky. Většina případů se objevila během prvních 6 měsíců léčby. Obvykle se vyskytovala současná léčba jinými hepatotoxickými léky. Považuje se za nezbytné, že jsou přísně dodržována monitorovací doporučení.

Před zahájením léčby leflunomidem je nutno zkontrolovat ALT (SGPT) enzymy a dále je nutné tyto enzymy kontrolovat ve stejných intervalech jako úplné vyšetření krevního obrazu (každé 2 týdny) během prvních šesti měsíců léčby a dále pak každých 8 týdnů.

Při zvýšení ALT (SGPT) na hodnoty mezi 2-3násobkem horní hranice normy je možné zvažovat snížení dávky z 20 mg na 10 mg a monitorování musí být prováděno v týdenních intervalech. Pokud zvýšení ALT (SGPT) na více než dvojnásobek horní hranice normy přetrvává nebo pokud dojde ke zvýšení ALT na více než trojnásobek horní hranice normy, podávání leflunomidu musí být ukončeno a zahájena eliminační procedura. Doporučuje se, aby se v monitorování jaterních enzymů pokračovalo i po ukončení léčby leflunomidem, dokud hladiny jaterních enzymů neklesnou na normální hodnoty.

Při léčbě leflunomidem je doporučeno vyvarovat se konzumace alkoholu, který může mít aditivní hepatotoxický účinek.

U pacientů s hypoproteinemií lze očekávat zvýšené plazmatické hladiny aktivního metabolitu leflunomidu A771726, protože tento metabolit A771726 se vysoce váže na bílkoviny a je v játrech metabolizován a vylučován žlučí. Přípravek Arava je kontraindikován u pacientů s těžkou hypoproteinemií nebo poškozením jaterních funkcí (viz bod 4.3).

Hematologické reakce

Před začátkem léčby leflunomidem, dále každé 2 týdny během prvních 6 měsíců léčby a potom každý 8. týden je nutno provést společně s ALT úplné vyšetření krevního obrazu, včetně stanovení diferenciálního počtu leukocytů a krevních destiček.

U pacientů s anemií, leukopenií a/nebo trombocytopenií a u pacientů s porušenou funkcí kostní dřeně stejně jako u pacientů s rizikem útlumu kostní dřeně existuje zvýšené riziko vzniku hematologických poruch. V případě výskytu takových nežádoucích účinků je vhodné zvážit provedení eliminační procedury (viz níže), aby se snížila plazmatická koncentrace A771726.

Vyskytne-li se vážná hematologická reakce, např. pancytopenie, podávání přípravku Arava a případně dalších myelosupresivní léčby musí být přerušeno a je třeba zahájit eliminační proceduru leflunomidu.

Kombinace s jinou léčbou

Podávání leflunomidu s antimalariky užívanými u revmatických chorob (např. chlorochin a hydroxychlorochin), intramuskulárně nebo perorálně podávaným zlatem, D-penicilaminem, azathioprinem a jinými imunosupresivy (s výjimkou metotrexátu, viz bod 4.5) nebylo dosud studováno. Nejsou proto známá rizika spojená s kombinovanou, zejména dlouhodobou, léčbou. Kombinace s jinými DMARD (např. s metotrexátem) se nedoporučuje, protože taková léčba může vést k aditivní nebo dokonce synergické toxicitě (např. hepato nebo hematotoxicitě).

Současné podávání teriflunomidu s leflunomidem se nedoporučuje, protože leflunomid je parentní látka teriflunomidu.

Převádění na jinou léčbu

V důsledku dlouhodobého přetrvávání leflunomidu v těle může změna na jiné DMARD (např. metotrexát) bez provedení eliminační procedury (viz níže) navýšit aditivní riziko a tím zvýšit možnost vzniku nežádoucích účinků, dokonce i dlouhou dobu po převedení (tj. kinetická interakce, orgánová toxicita).

Podobně předcházející léčba hepatotoxickými nebo hematotoxickými přípravky (např. metotrexátem) může vést ke zvýšení vzniku nežádoucích účinků; proto musí být zahájení léčby vždy zváženo s ohledem na poměr očekávaného přínosu a možných rizik a v počáteční fázi po převedení se doporučuje důsledné monitorování.

Kožní reakce

Při výskytu ulcerózní stomatitidy se musí podávání leflunomidu ukončit.

U pacientů léčených leflunomidem byly jen velmi vzácně hlášeny případy Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Jakmile jsou pozorovány reakce na kůži a/nebo sliznicích, které vedou k podezření na tyto závažné nežádoucí účinky, je nutno podávání přípravku Arava a případně veškeré další léčby, která by mohla tyto reakce vyvolat, okamžitě ukončit a zahájit eliminační proceduru leflunomidu. V takových případech je nutné, aby vyloučení bylo úplné. Opětovné zahájení léčby leflunomidem je v těchto případech kontraindikováno (viz bod 4.3).

Po použití leflunomidu byla hlášena pustulózní psoriáza a zhoršení psoriázy. Je možné zvážit ukončení léčby s ohledem na pacientovo onemocnění a anamnézu.

Během léčby leflunomidem se u pacientů mohou vyskytnout kožní vředy. Pokud existuje podezření, že kožní vřed vznikl v souvislosti s leflunomidem nebo pokud kožní vředy přetrvávají i přes vhodnou léčbu, je třeba zvážit vysazení leflunomidu a provedení kompletní vymývací (washout) procedury. Rozhodnutí o pokračování v léčbě leflunomidem po výskytu kožních vředů má být založeno na klinickém posouzení adekvátního hojení ran.

Během léčby leflunomidem může u pacientů dojít ke zhoršenému hojení pooperačních ran. Na základě individuálního posouzení lze zvážit přerušování léčby leflunomidem v perioperačním období a provedení vymývací (wash-out) procedury, jak je popsáno níže. V případě přerušování léčby má být rozhodnutí o pokračování v léčbě leflunomidem založeno na klinickém posouzení adekvátního hojení ran.

Infekční onemocnění

Je známo, že léčivé přípravky s imunosupresivními vlastnostmi - stejně jako leflunomid - mohou způsobit vyšší vnímavost pacientů k infekcím, včetně oportunních infekcí. Infekce mohou mít těžší průběh a mohou proto vyžadovat včasnou a důraznou léčbu. V případě rozvinutí těžké neovladatelné

infekce může být nezbytné léčbu leflunomidem přerušit a provést eliminační proceduru, jak je popsáno dále.

U pacientů, kteří dostávali leflunomid spolu s jinými imunosupresivy, se vzácně vyskytly případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Před zahájením léčby mají být všichni pacienti testováni v souladu s lokálními doporučeními na aktivní a inaktivní („latentní“) tuberkulózu. To může zahrnovat anamnézu, možný předchozí kontakt s tuberkulózou a/nebo příslušné vyšetření jako například rentgen plic, tuberkulinový test a/nebo test založený na detekci uvolněného interferonu gama, podle toho, co je vhodné. Předepisujícím lékařům se připomíná riziko falešně negativních výsledků tuberkulinového kožního testu především u pacientů, kteří jsou vážně nemocní nebo mají sníženou imunitu. Pacienty s tuberkulózou v anamnéze je třeba pečlivě sledovat z důvodu možné reaktivace infekce.

Respirační reakce

Během léčby leflunomidem bylo zaznamenáno intersticiální plicní onemocnění a také vzácné případy plicní hypertenze (viz bod 4.8). Riziko jejich výskytu může být zvýšené u pacientů s intersticiálním plicním onemocněním v anamnéze. Intersticiální plicní onemocnění je potenciálně smrtelné onemocnění, které může vzniknout náhle během léčby. Plicní symptomy jako kašel a dušnost mohou být důvodem pro přerušení léčby a případné další odpovídající vyšetření.

Periferní neuropatie

U pacientů léčených přípravkem Arava byly hlášeny případy periferní neuropatie. U většiny pacientů se stav po přerušení léčby přípravkem Arava zlepšil. Přesto byla v konečném výsledku značná variabilita, tj. u některých pacientů neuropatie odezněla, u některých však příznaky přetrvávaly. Riziko periferní neuropatie se také může zvýšit, pokud je pacient starší 60 let, pokud má souběžně jinou neurotoxickou léčbu anebo pokud má diabetes. Jestliže se u pacienta užívajícího přípravek Arava objeví periferní neuropatie, je zapotřebí zvážit ukončení léčby přípravkem Arava a zahájení eliminační procedury (viz bod 4.4).

Kolitida

U pacientů léčených leflunomidem byla hlášena kolitida, včetně mikroskopické kolitidy. U pacientů léčených leflunomidem, kteří trpí neobjasněným chronickým průjmem, je třeba provést náležitá diagnostická vyšetření.

Krevní tlak

Před zahájením léčby leflunomidem a dále pravidelně v jejím průběhu je nutno kontrolovat krevní tlak.

Plodnost (doporučení pro muže)

Pacienti mužského pohlaví by si měli být vědomi možné fetální toxicity přenášené muži. Během léčby leflunomidem by měla být zajištěna spolehlivá antikoncepce.

O riziku možné fetální toxicity přenášené jedinci mužského pohlaví nejsou dostupné žádné konkrétní informace. Testy na zvířatech, které by zjistily toto specifické riziko, nebyly provedeny. Aby se minimalizovalo jakékoliv možné riziko, doporučuje se mužům, kteří plánují otcovství, nejprve podávání leflunomidu přerušit a užívat buď 8 g cholestyraminu třikrát denně po dobu 11 dní nebo 50 g práškového aktivního uhlí čtyřikrát denně po dobu 11 dní.

Potom je třeba v obou případech nejprve stanovit koncentraci A771726 v plazmě a plazmatická koncentrace A771726 musí být znovu stanovena v intervalu nejméně 14 dní. Jsou-li obě naměřené

koncentrace pod hodnotou 0,02 mg/l, je riziko fetální toxicity po následném vyčkávacím období dalších 3 měsíců velmi nízké.

Eliminační procedura

Podává se cholestyramin 8 g třikrát denně. Alternativně je možné podat 50 g aktivního uhlí v prášku čtyřikrát denně. Délka kompletní eliminační procedury je obvykle 11 dní. Délka může být upravena v závislosti na klinickém vyšetření a laboratorních hodnotách.

Laktosa

Přípravek Arava obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo glukoso-galaktosovou malabsorbci by neměli tento léčivý přípravek užívat.

Interference při stanovování hladin ionizovaného kalcia

Měření hladin ionizovaného kalcia při léčbě leflunomidem a/nebo teriflunomidem (aktivním metabolitem leflunomidu) může v závislosti na typu použitého analyzátoru ionizovaného kalcia (např. analyzátoru krevních plynů) vykazovat falešně snížené hodnoty. Proto je třeba pozorované snížení hladin ionizovaného kalcia u pacientů podstupujících léčbu leflunomidem nebo teriflunomidem interpretovat s opatrností. V případě nejistoty ohledně naměřených hodnot se doporučuje stanovit celkovou koncentraci kalcia v séru po korekci na sérový albumin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Více nežádoucích účinků může vzniknout v případě nedávno nebo současně užívaných hepatotoxických či hematotoxických léčivých přípravků, nebo následuje-li po léčbě leflunomidem podávání těchto léčivých přípravků bez provedení eliminační procedury (viz také bod 4.4 doporučení týkající se kombinace s jinou léčbou). Proto se doporučuje důsledné monitorování jaterních enzymů a hematologických parametrů v úvodní fázi po převedení.

Metotrexát

V malé studii (n = 30), kde byl leflunomid (10 – 20 mg denně) podáván spolu s metotrexátem (10 – 25 mg týdně), bylo pozorováno 2-3násobné zvýšení jaterních enzymů u 5 ze 30 pacientů. Všechna zvýšení se normalizovala, ve dvou případech bez přerušení podávání obou léčivých přípravků a ve 3 případech po vysazení leflunomidu. Více než trojnásobné zvýšení bylo pozorováno u dalších 5 pacientů. Všechna tato zvýšení se rovněž normalizovala, ve dvou případech bez přerušení podávání obou léčivých přípravků a ve 3 případech po vysazení leflunomidu.

U pacientů s revmatoidní artritidou nebyla mezi leflunomidem (10 – 20 mg denně) a metotrexátem (10 – 25 mg týdně) prokázána žádná farmakokinetická interakce.

Očkování

O účinnosti a bezpečnosti očkování při léčbě leflunomidem nejsou dostupné žádné klinické údaje. Očkování živými atenuovanými vakcínami se však nedoporučuje. Je-li po ukončení léčby přípravkem Arava zvažováno podání živé vakcíny, je nutno mít na paměti dlouhý poločas leflunomidu.

Warfarin a další kumarinová antikoagulancia

Při souběžném podávání leflunomidu a warfarinu se vyskytly případy prodlouženého protrombinového času. Farmakodynamické interakce s warfarinem byly pozorovány u A771726 v klinické farmakologické studii (viz níže). Pokud je tedy warfarin nebo jiné kumarinové antikoagulans podáváno souběžně, doporučuje se pečlivé monitorování mezinárodního normalizovaného poměru (International Normalized Ratio, INR)

NSAIDs/Kortikosteroidy

Pokud již pacient užívá nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAIDs) a/nebo kortikosteroidy, je možno v jejich podávání po zahájení léčby leflunomidem pokračovat.

Účinek dalších léčivých přípravků na leflunomid:

Cholestyramin nebo aktivní černé uhlí

U pacientů, kteří užívají leflunomid, se doporučuje nepoužívat současně cholestyramin nebo aktivní uhlí, protože by to vyvolalo rychlý a významný pokles plazmatické koncentrace A771726 (aktivního metabolitu leflunomidu; viz také bod 5). Předpokládá se, že je to způsobeno přerušením enterohepatální recyklace a/nebo gastrointestinální dialýzou A771726.

Inhibitory nebo induktory CYP450

In vitro studie inhibice na lidských jaterních mikrosomech naznačují, že izoenzymy cytochromu P450 (CYP) 1A2, 2C19 a 3A4 se zapojují do metabolismu leflunomidu. *In vivo* studie interakce s leflunomidem a cimetidinem [slabý nespecifický inhibitor cytochromu P450 (CYP)] neprokázaly žádný signifikantní dopad na expozici A771726. Po současném podání jedné dávky leflunomidu pacientům, kteří dostávali opakované dávky rifampicinu (nespecifický induktor cytochromu P450), se nejvyšší hladiny A771726 zvýšily přibližně o 40 %, zatímco AUC se signifikantně nezměnila. Mechanismus tohoto účinku je však nejasný.

Účinek leflunomidu na jiné léčivé přípravky:

Perorální antikoncepce

Ve studii, kde byl leflunomid podáván současně s trifazickými perorálními kontraceptivy obsahujícími 30 µg ethinylestradiolu zdravým dobrovolnicím, nebyla kontracepční aktivita tablet snížena a farmakokinetika A771726 byla v předpokládaném rozmezí. Farmakokinetická interakce s perorálními kontraceptivy byla pozorována s A771726 (viz níže).

Následující studie farmakokinetických a farmakodynamických interakcí byly provedeny s A771726 (hlavní aktivní metabolit leflunomidu). Protože podobné lékové interakce nemohou být u leflunomidu v doporučených dávkách vyloučeny, měly by být u pacientů léčených leflunomidem zváženy výsledky následujících studií a uvedená doporučení:

Účinek na repaglinid (substrát CYP2C8)

Zvýšení průměrného C_{max} a AUC repaglinidu (C_{max} 1,7krát a AUC 2,4krát) po opakovaných dávkách A771726 ukazuje, že A771726 je *in vivo* inhibitorem CYP2C8. Z důvodu možné vyšší expozice se proto doporučuje pečlivé sledování pacientů se souběžnou léčbou léčivými přípravky metabolizovanými CYP2C8, jako například repaglinidem, paklitaxelem, pioglitazonem nebo rosiglitazonem.

Účinek na kofein (substrát CYP1A2)

Snížení průměrného C_{max} a AUC kofeinu (substrát CYP1A2) po opakovaných dávkách A771726 o 18 % u C_{max} a 55% u AUC ukazuje, že A771726 může být slabý induktor CYP1A2 *in vivo*. Léčivé přípravky metabolizované CYP1A2 (jako například duloxetin, alosetron, teofylin a tizanid) by proto měly být užívány s opatrností, protože účinnost těchto přípravků může být snížena.

Účinek na substráty transportéru pro organické anionty 3 (Organic anion transporter 3, OAT3)

Zvýšení průměrného C_{max} a AUC cefakloru (C_{max} 1,43krát a AUC 1,54krát) po opakovaných dávkách A771726 ukazuje, že A771726 je inhibitor OAT3 *in vivo*. V případě souběžného podávání se substráty OAT3, jako například s cefaklorem, benzylpenicilinem, ciprofloxacinem, indometacinem,

ketoprofenem, furosemidem, cimetidinem, metotrexátem, zidovudinem, se doporučuje zvýšená opatrnost.

Účinky na BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) a/nebo na substráty polypeptidu transportující organické anionty B1 a B3 (organic anion transporting polypeptide B1 a B3, OATP1B1/B3)

Po opakovaných dávkách A771726 se zvýšilo průměrné C_{max} a AUC rosuvastatinu (C_{max} 2,65krát a AUC 2,51krát). Toto zvýšení v plasmě po expozici rosuvastatinem nicméně nemělo zřejmý vliv na aktivitu HMG-CoA reduktázy. Při souběžném užívání by dávka rosuvastatinu neměla překročit 10 mg jednou denně, pokud jsou užívány dohromady. Opatrnost se doporučuje také při souběžném podávání se substráty BCRP (např. metotrexát, topotecan, sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin) a s rodinou OATP, zejména s inhibitory HMG-CoA reduktázy (např. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotrexát, nateglinid, repaglinid, rifampicin). Pacienti by měli být pečlivě monitorováni s ohledem na znaky a příznaky nadměrné expozice léčivým přípravkem a mělo by být zváženo snížení dávky těchto léčivých přípravků.

Účinek na perorální antikoncepci (0,03 mg ethinylestradiolu a 0,15 mg levonorgestrelu)

Po opakovaných dávkách A771726 se zvýšilo průměrné C_{max} a AUC₀₋₂₄ ethinylestradiolu (C_{max} 1,58krát a AUC₀₋₂₄ 1,54krát) a průměrné C_{max} a AUC₀₋₂₄ levonorgestrelu (C_{max} 1,33krát a AUC₀₋₂₄ 1,41krát). I když se nepředpokládá, že má tato interakce vliv na účinnost perorální antikoncepce, měl by být zvážen typ léčby perorální antikoncepcí.

Účinek na warfarin (substrát CYP2C9)

Podávání opakovaných dávek A771726 nemělo žádný vliv na farmakokinetiku S-warfarinu, což signalizuje, že A771726 není inhibitorem ani induktorem CYP2C9. V porovnání s warfarinem samotným bylo nicméně při souběžném podávání A771726 s warfarinem pozorováno 25% snížení mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Pečlivé sledování INR se proto doporučuje, pokud je warfarin podáván souběžně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Aktivní metabolit leflunomidu, A771726, podávaný v průběhu těhotenství je podezřelý, že působí závažné vrozené vady. Přípravek Arava je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí užívat účinnou antikoncepci během a do 2 let po léčbě (viz níže „vyčkávací období“), nebo do 11 dnů po léčbě (viz níže zkrácená „eliminací procedura“).

Pacientka má být informována o nutnosti neprodleně navštívit lékaře k provedení těhotenského testu v případě, že dojde k opoždění začátku menstruačního cyklu nebo pokud existují jiné známky svědčící pro těhotenství, a je-li vyšetření pozitivní, lékař musí informovat pacientku o rizicích takového těhotenství. Zahájením dále popsané procedury eliminace léku, kterou se dosáhne rychlého snížení koncentrace aktivního metabolitu v krvi, je možné při prvním opoždění začátku menstruačního cyklu riziko poškození plodu leflunomidem snížit.

V malé prospektivní studii u žen (n=64), které nechtěně otěhotněly během léčby leflunomidem a neužívaly jej déle než tři týdny po početí a které následně prodělaly proceduru eliminace leflunomidu, nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly (p=0,13) v celkové četnosti výskytu závažných strukturálních defektů (5,4 %) v porovnání s kteroukoliv ze srovnávacích skupin (4,2 % ve skupině se stejným onemocněním [n=108] a 4,2 % u zdravých těhotných žen [n=78]).

Ženám léčeným leflunomidem, které si přejí otěhotnět, se doporučuje provést jedno z následujících opatření, aby byla jistota, že plod nebude vystaven toxickým koncentracím metabolitu A771726 (cílová koncentrace je pod 0,02 mg/l):

Vyčkávací období

Je možné předpokládat, že plazmatické koncentrace A771726 budou přetrvávat nad hladinou 0,02 mg/l po delší dobu. Snížení koncentrace pod 0,02 mg/l lze očekávat až po 2 letech od ukončení léčby leflunomidem.

První měření plazmatické koncentrace A771726 se provede po 2 letech vyčkávacího období. Potom musí být plazmatická koncentrace A771726 stanovena znovu po alespoň 14denním intervalu. Jsou-li obě hodnoty koncentrací pod 0,02 mg/l, neočekává se žádné riziko teratogenity.

V případě potřeby dalších informací o vyšetřování vzorků, prosím, kontaktujte držitele rozhodnutí o registraci nebo jeho místní zastoupení (viz bod 7).

Eliminační procedura

Po ukončení léčby leflunomidem:

- se podává cholestyramin 8 g třikrát denně po dobu 11 dní,
- alternativně se podává 50 g aktivního uhlí v prášku čtyřikrát denně po dobu 11 dní.

Po provedení jedné z těchto procedur je však rovněž nutná verifikace výsledku provedením dvou vyšetření s odstupem nejméně 14 dní a po prvním vyšetření s hodnotou plazmatické koncentrace pod 0,02 mg/l je do fertilizace nezbytné ještě jeden a půl měsíce vyčkat.

Ženy ve fertilním věku by měly být informovány, že budou-li chtít otěhotnět, budou muset po ukončení léčby leflunomidem do oplodnění vyčkat po dobu 2 let. Jestliže se jeví přibližně dvouleté vyčkávací období s nutností používání spolehlivé antikoncepce jako nepraktické, může být doporučeno provedení eliminační procedury.

Jak cholestyramin, tak i aktivní uhlí může ovlivňovat absorpci estrogenů a progestogenů do té míry, že v průběhu eliminační procedury cholestyraminem nebo aktivním uhlím nelze zaručit spolehlivý účinek perorální antikoncepce. Je proto vhodné zvolit použití jiné antikoncepční metody.

Kojení

Studie na zvířatech ukazují, že leflunomid nebo jeho metabolity přecházejí do mateřského mléka. Kojící ženy proto nesmí leflunomid užívat.

Fertilita

Výsledky studií plodnosti na zvířatech neprokázaly vliv na plodnost mužů a žen, ale ve studiích toxicity po opakovaném podání byly pozorovány nežádoucí účiny na mužské reprodukční orgány (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V případě výskytu nežádoucích účinků, jako jsou závratě, může být narušena schopnost pacienta soustředit se a rychle reagovat. V takových případech by pacient neměl řídit vozidla ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky leflunomidu jsou: mírné zvýšení tlaku krve, leukopenie, parestezie, bolest hlavy, závrať, průjem, nevolnost, zvracení, onemocnění ústní sliznice (např. aftózní

stomatitis, ulcerace v ústech), bolest břicha, zvýšená ztráta vlasů, ekzém, vyrážka (včetně makulopapulózní vyrážky), svědění, suchá kůže, tenosynovitis, zvýšená CPK, anorexie, úbytek váhy (obvykle nevýrazný), astenie, mírné alergické reakce a zvýšení jaterních parametrů (transaminázy (hlavně ALT), méně často gama-GT, alkalická fosfatáza, bilirubin).

Klasifikace očekávané frekvence výskytu:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Vzácné: závažné infekce, včetně sepse, která může být fatální.

Tak jako jiná léčiva s imunosupresivním potenciálem, i leflunomid může zvýšit náchylnost na infekce, včetně oportunních infekcí (viz též bod 4.4). Celkový výskyt infekcí tedy může vzrůst (zvláště u rinitidy, bronchitidy a pneumonie).

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Užíváním některých imunosupresivních přípravků se zvyšuje riziko malignity, zvláště lymfoproliferativních poruch.

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: leukopenie (leukocyty > 2 g/l)

Méně časté: anemie, mírná trombocytopenie (destičky < 100 g/l)

Vzácné: pancytopenie (pravděpodobně antiproliferativním mechanismem), leukopenie (leukocyty < 2 g/l), eozinofilie

Velmi vzácné: agranulocytóza

Recentní, současné nebo následné užívání přípravků s myelotoxickým účinkem může být spojeno s vyšším rizikem hematologických účinků.

Poruchy imunitního systému

Časté: mírné alergické reakce

Velmi vzácné: různé anafylaktické/anafylaktoidní reakce, vaskulitida, včetně kožní nekrotizující vaskulitidy.

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: zvýšení CPK

Méně časté: hypokalemie, hyperlipidemie, hypofosfatemie

Vzácné: zvýšení LDH

Není známo: hypourikemie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: úzkost

Poruchy nervového systému

Časté: parestzie, bolesti hlavy, závratě, periferní neuropatie

Srdeční poruchy

Časté: mírné zvýšení krevního tlaku

Vzácné: výrazné zvýšení krevního tlaku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: intersticiální plicní onemocnění (včetně intersticiální pneumonitidy), které může být fatální

Není známo: plicní hypertenze

Gastrointestinální poruchy

Časté: kolitida včetně mikroskopické kolitidy, např. lymfocytární kolitida, kolagenní kolitida; průjem, nevolnost, zvracení, orální slizniční poruchy (např.: aftózní stomatitida, ústní ulcerace), bolesti břicha

Méně časté: nechutenství

Velmi vzácné: pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: zvýšení jaterních parametrů (transaminázy, /speciálně ALT/, méně často gamma-GT, alkalické fosfatázy, bilirubinu)

Vzácné: hepatitida, žloutenka/cholestáza

Velmi vzácné: vážná jaterní onemocnění jako selhání jater a akutní hepatální nekróza, které mohou být fatální

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: zvýšená ztráta vlasů, ekzémy, vyrážka (včetně makulopapulózní vyrážky), pruritus, suchá kůže

Méně časté: kopřivka

Velmi vzácné: toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multiformní erytém

Není známo: kožní lupus erythematosus, pustulózní psoriáza nebo zhoršení psoriázy, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), kožní vřed

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Časté: tendosynovitida

Méně časté: ruptura šlachy

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo: selhání ledvin

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Není známo: nevýznamné (reverzibilní) snížení koncentrace spermií, celkového počtu spermií a rychlé progresivní motility

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: anorexie, snížení váhy (obvykle nevýrazné), astenie

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Symptomy

Byly hlášeny případy chronického předávkování u pacientů užívajících přípravky Arava v denních dávkách pětinašobně vyšších než je doporučená denní dávka a případy akutního předávkování u dospělých a dětí. Ve většině případů hlášených předávkování nebyly uvedeny žádné nežádoucí účinky. Nežádoucími účinky, které byly v souladu s bezpečnostním profilem leflunomidu byly: bolest břicha, nevolnost, průjem, zvýšené jaterní enzymy, anemie, leukopenie, svědění a kožní vyrážka.

Léčba

V případě předávkování nebo toxicity je doporučeno podávat cholestyramin nebo aktivní uhlí za účelem urychlení eliminace. U tří zdravých dobrovolníků vedlo perorální podávání cholestyraminu v dávce 8 g třikrát denně po dobu 24 hodin ke snížení plazmatické koncentrace A771726 přibližně o 40 % za 24 hodin a 49 – 65 % za 48 hodin.

Podáváním aktivního uhlí (v suspenzi připravené z prášku) perorálně nebo nazogastrickou sondou (50 g po 6 hodinách po dobu 24 hodin) se dosáhlo snížení plazmatické koncentrace aktivního metabolitu A771726 o 37 % za 24 hodin a 48 % za 48 hodin.

Je-li z klinického hlediska zapotřebí, může se eliminační procedura opakovat.

Studie sledující jak hemodialýzu, tak CAPD (kontinuální peritoneální dialýzu) naznačují, že primární metabolit leflunomidu A771726 nelze odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AK01.

Farmakologie u člověka

Leflunomid je chorobu modifikující antirevmatikum s antiproliferativními vlastnostmi.

Farmakologie u zvířat

Leflunomid je účinný u zvířecích modelů artritidy a jiných autoimunních chorob a u transplantací, zvláště je-li podáván v průběhu senzibilizační fáze. Leflunomid má imunomodulační/imunosupresivní vlastnosti, působí jako antiproliferativní agens a vyznačuje se protizánětlivými vlastnostmi. U zvířecích modelů autoimunních chorob má leflunomid nejlepší protektivní účinek, je-li podáván v časně fázi progresu choroby.

In vivo je rychle a téměř zcela metabolizován na A771726, který je aktivní *in vitro* a předpokládá se, že je zodpovědný za léčebný účinek.

Mechanismus účinku

Aktivní metabolit leflunomidu A771726 inhibuje u člověka enzym dihydroorotát dehydrogenázu (DHODH) a vykazuje antiproliferativní aktivitu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Revmatoidní artritida

Účinnost přípravku Arava v léčbě revmatoidní artritidy byla sledována ve 4 kontrolovaných studiích (jedné ve fázi II a třech ve fázi III). Ve studii fáze II (č. YU203) bylo randomizováno 402 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k placebu (n=102), leflunomidu 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) nebo 25 mg/den (n=104). Trvání léčby bylo 6 měsíců.

Všichni pacienti léčení leflunomidem ve studiích fáze III užívali nejprve úvodní dávku 100 mg po dobu 3 dnů.

Studie MN301 randomizovala 358 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu 20 mg/den (n=133), sulfasalazinu 2 g/den (n=133), nebo placebu (n=92). Délka trvání léčby byla 6 měsíců. Studie MN303 byla připravena jako volitelné šestiměsíční zaslepené pokračování studie MN301 bez placebové větve, což poskytlo výsledky srovnání dvanáctiměsíčního podávání leflunomidu a sulfasalazinu.

Studie MN302 randomizovala 999 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu v dávce 20 mg/den (n=501) nebo k metotrexátu v dávce 7,5 mg/týden se zvýšením na 15 mg/týden (n=498). Suplementace folátu byla volitelná a využita byla pouze u 10 % pacientů. Doba léčby byla 12 měsíců.

Studie US301 randomizovala 482 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu 20 mg/den (n=182), metotrexátu 7,5 mg/týden se zvýšením na 15 mg/týden (n=182), nebo k placebo (n=118). Všichni pacienti dostávali rovněž folát v dávce 1 mg dvakrát denně. Doba léčby byla 12 měsíců.

Leflunomid v denních dávkách alespoň 10 mg (10 – 25 mg ve studii YU203, 20 mg ve studiích MN301 a US301) byl statisticky významně lepší než placebo při potlačení známek a příznaků revmatoidní artritidy ve všech 3 placebem kontrolovaných studiích. Četnost klinické odpovědi dle ACR (*American College of Rheumatology*) klasifikace byla ve studii YU203 27,7 % u placebo, 31,9 % u dávky 5 mg, 50,5 % u 10 mg a 54,5 % u 25 mg leflunomidu denně. Ve studiích fáze III byla četnost klinické odpovědi dle ACR u leflunomidu 20 mg/den versus placebo 54,6 % versus 28,6 % (studie MN301) a 49,4 % versus 26,3 % (studie US301). Po 12 měsících aktivní léčby byla četnost klinické odpovědi dle ACR u pacientů léčených leflunomidem 52,3 % (studie MN301/303), 50,5 % (studie MN302) a 49,4 % (studie US301) ve srovnání s 53,8 % (studie MN301/303) u pacientů léčených sulfasalazinem, s 64,8 % (studie MN302) a 43,9 % (studie US301) u pacientů léčených metotrexátem. Ve studii MN302 byl leflunomid signifikantně méně účinný než metotrexát. Ve studii US301 však nebyl pozorován žádný signifikantní rozdíl mezi leflunomidem a metotrexátem u primárních ukazatelů účinnosti. Žádný rozdíl nebyl pozorován rovněž mezi leflunomidem a sulfasalazinem (studie MN301). Účinek léčby leflunomidem byl evidentní po 1 měsíci léčby, stabilizován do 3 – 6 měsíců a přetrvával po celou dobu léčby.

Randomizovaná, dvojitě slepá, non-inferioritní srovnávací studie porovnávala relativní účinnost dvou odlišných denních udržovacích dávek leflunomidu 10 mg a 20 mg. Z výsledků lze vyvodit, že účinnost byla lepší u udržovací dávky 20 mg, na druhé straně denní udržovací dávka 10 mg má lepší bezpečnostní profil.

Pediatrická populace

Leflunomid byl studován v jednoduché multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, aktivně kontrolované studii na 94 pacientech (47 v každé větvi) s juvenilní revmatoidní artritidou s polyartikulárním průběhem. Pacienti byli ve věku 3-17 let s aktivním polyartikulárním průběhem JRA bez ohledu na počáteční typ, kteří nebyli dříve léčeni metotrexátem nebo leflunomidem. V této studii byly počáteční a udržovací dávky určeny podle 3 hmotnostních kategorií: <20 kg, 20-40 kg a >40 kg. Po 16 týdnech léčby byl rozdíl v léčebné odpovědi na JRA statisticky významný ve prospěch metotrexátu. Definice zlepšení (DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Podle dotazovaných se tato léčebná odpověď udržela po 48 týdnů (viz bod 4.2).

Charakter nežádoucích účinků leflunomidu a metotrexátu se zdál být stejný, ale dávka použitá u pacientů s nižší tělesnou hmotností měla za následek relativně nižší expozici (viz bod 5.2). Tato data nedovolují stanovit efektivní a bezpečné doporučené dávkování.

Psoriatická artritida

Účinnost přípravku Arava byla prokázána u 188 pacientů s psoriatickou artritidou léčených dávkou 20 mg/den v randomizované, kontrolované dvojitě slepé studii 3L01. Léčba trvala 6 měsíců.

Leflunomid v dávce 20 mg/den byl u pacientů s psoriatickou artritidou významně účinnější ve zmírnění symptomů artritidy ve srovnání s placebem: pacientů s odpovědí na léčbu podle PsARC (kritéria odezvy na léčbu psoriatické artritidy) bylo ve skupině leflunomidu 59 % a ve skupině placebo 29,7 % po 6 měsících ($p < 0,0001$). Účinek leflunomidu na zlepšení funkce a snížení kožních projevů byl mírný.

Studie po uvedení přípravku na trh

Randomizovaná studie hodnotila míru klinické účinnosti odpovědi na léčbu u pacientů s časnou RA, kteří dosud nebyli léčeni DMARDs (n=121) a dostávali 20 mg nebo 100 mg leflunomidu ve dvou paralelních skupinách během úvodního třídenního dvojitě zaslepeného období. Toto úvodní období bylo následováno otevřenou udržovací fází v délce 3 měsíců, během nichž dostávaly obě skupiny 20 mg leflunomidu/den. U studované populace nebylo zjištěno žádné zvýšení celkové prospěšnosti při použití režimu s úvodní dávkou 100 mg. Bezpečnostní údaje v obou léčebných skupinách byly v souladu se známým bezpečnostním profilem leflunomidu, nicméně ve skupině s úvodní dávkou

100 mg leflunomidu byla tendence ke zvýšení incidence gastrointestinálních nežádoucích účinků a zvýšení hodnot jaterních enzymů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Leflunomid je rychle přeměňován na aktivní metabolit A771726 cestou metabolismu prvního průchodu (otevření kruhu) ve střevní stěně a játrech. Ve studii s radioaktivně značeným ¹⁴C-leflunomidem na třech zdravých dobrovolnících nebyl v plasmě, moči ani stolici detekován žádný nezměněný leflunomid. V jiných studiích byly nezměněné koncentrace leflunomidu v plasmě detekovány pouze vzácně, avšak v hodnotách ng/ml. Jediným detekovaným radioaktivně značeným metabolitem v plasmě byl A771726. Tento metabolit je zodpovědný za veškerou *in vivo* aktivitu přípravku Arava.

Absorpce

Údaje o vylučování ze studie s ¹⁴C ukazují, že se nejméně 82 – 95 % dávky vstřebává. Čas pro dosažení maximálních plazmatických koncentrací A771726 je velmi variabilní; maximální plazmatické hladiny mohou být dosaženy mezi 1 hodinou a 24 hodinami po jednorázovém podání. Leflunomid se může podávat s jídlem, protože míra vstřebávání po jídle je srovnatelná s mírou vstřebávání nalačno. Vzhledem k velmi dlouhému poločasu A 771726 (přibližně 2 týdny) byla v klinických studiích pro usnadnění rychlého dosažení rovnovážného stavu hladin A771726 podávána po 3 dny úvodní dávka 100 mg. Odhaduje se, že bez této úvodní dávky by dosažení rovnovážného stavu plazmatických koncentrací vyžadovalo téměř dva měsíce podávání udržovací dávky. Ve vícedávkových studiích u pacientů s revmatoidní artritidou byly farmakokinetické parametry A771726 lineární v rozmezí dávek 5 - 25 mg. V těchto studiích klinický účinek úzce souvisel s plazmatickou koncentrací A771726 a s denní dávkou leflunomidu. Při dávce 20 mg/den je průměrná plazmatická koncentrace A771726 za rovnovážného stavu přibližně 35 µg/ml. Za rovnovážného stavu dochází ke 33- až 35-násobné kumulaci plazmatických hladin ve srovnání s jednorázovým podáním.

Distribuce

V lidské plazmě se A771726 vysoce váže na bílkoviny (albumin). Volná frakce A771726 je přibližně 0,62 %. Vazba A771726 je v rozsahu terapeutických koncentrací lineární. Vazba A771726 byla mírně snižena a více proměnlivá v plazmě pacientů s revmatoidní artritidou nebo chronickou renální insuficiencí. Rozsáhlá vazba A771726 na bílkoviny by mohla způsobit vytěsnění jiných vysoce vázaných léků. Studie *in-vitro* sledující interakce vazeb na plazmatické bílkoviny s warfarinem v klinicky účinných koncentracích však neprokázaly žádné interakce. Podobné studie ukazují, že ani ibuprofen a diklofenak nevytěsňují A771726 z vazby, zatímco volná frakce A771726 se zvýší 2-3násobně v přítomnosti tolbutamidu. A771726 vytěsňuje ibuprofen, diklofenak a tolbutamid, ale volná frakce těchto léčivých látek je zvýšena pouze o 10–50 %. Nic nesevřdí pro to, že jsou tyto účinky klinicky významné. V souladu s vysokou vazebností má A771726 nízký zdánlivý distribuční objem (přibližně 11 litrů). Preferenční absorpce erytrocyty není zjištěna.

Biotransformace

Leflunomid je metabolizován na jeden hlavní (A771726) a mnoho vedlejších metabolitů, včetně TFMA (4-trifluorometylanilin). Metabolická biotransformace leflunomidu na A771726 a následný metabolismus A771726 nejsou řízeny jediným enzymem a bylo prokázáno, že k nim dochází v mikrozomální a cytosolové buněčné frakci. Interakční studie s cimetidinem (nespecifický inhibitor cytochromu P450) a rifampicinem (nespecifický induktor cytochromu P450) ukazují, že CYP enzymy se účastní *in-vivo* metabolismu leflunomidu pouze v malém rozsahu.

Eliminace

Eliminace A771726 je pomalá s clearancí okolo 31 ml/hod. Eliminační poločas u pacientů je přibližně 2 týdny. Po podání radioaktivně značené dávky leflunomidu byla radioaktivita ve stejné míře detekována ve stolici (pravděpodobně biliární vylučování) a moči. A771726 byl detekovatelný v moči

a ve stolici ještě 36 dní po jednorázovém podání. Základními metabolity v moči byly glukuronové deriváty leflunomidu (zvláště ve vzorcích odebraných v průběhu 0-24 hod) a A771726 deriváty kyseliny oxanilové. Základní látkou ve stolici byl A771726.

U člověka bylo prokázáno, že perorální podávání práškového aktivního uhlí v suspenzi nebo cholestyraminu vede k rychlému a významnému zvýšení rychlosti eliminace A771726 a postupnému poklesu plazmatických koncentrací (viz bod 4.9). Předpokládá se, že je to způsobeno gastrointestinální dialýzou a/nebo přerušením enterohepatální recyklace.

Porucha funkce ledvin

Leflunomid byl podán perorálně v jednorázové dávce 100 mg třem hemodialyzovaným pacientům a třem pacientům na kontinuální peritoneální dialýze (CAPD). Farmakokinetické parametry A 771726 u CAPD pacientů vypadaly podobně jako u zdravých dobrovolníků. Rychlejší eliminace A771726, pozorovaná u hemodialyzovaných pacientů, nebyla způsobena extrakcí léčivého přípravku do dialyzačního roztoku.

Porucha funkce jater

O léčbě pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné informace. Aktivní metabolit A771726 se vysoce váže na bílkoviny a je vylučován cestou jaterního metabolismu a biliární sekrecí. Tyto procesy mohou být při dysfunkci jater ovlivněny.

Pediatrická populace

Farmakokinetika A771726 následující po perorálním podání leflunomidu byla zkoumána na 73 dětských pacientech ve věku od 3 do 17 let s polyartikulárním průběhem juvenilní revmatoidní artritidy (JRA). Výsledky farmakokinetických analýz populace těchto studií ukázaly, že dětská pacienta s tělesnou hmotností ≤ 40 kg mají sníženou systémovou expozici (měřeno podle C_{ss}) A771726 vzhledem k dospělým pacientům s revmatoidní artritidou (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Omezené farmakokinetické údaje u starších osob (>65 let) se v podstatě shodují s farmakokinetikou mladších dospělých jedinců.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita leflunomidu byla hodnocena ve studiích u myší a potkanů po perorálním a intraperitoneálním podání. Opakované perorální dávky leflunomidu podávané po dobu až 3 měsíců myším, až 6 měsíců potkanům a psům a až 1 měsíc opicím prokázaly, že hlavními cílovými orgány toxicity jsou kostní dřev, krev, gastrointestinální trakt, kůže, slezina, thymus a lymfatické uzliny. Hlavními účinky byly anemie, leukopenie, snížení počtu trombocytů a panmyelopatie, které odrážejí základní mechanismus účinku látky (inhibice syntézy DNA). U potkanů a psů byla nalezena Heinzova a/nebo Howell-Jollyho tělíška. Další účinky postihující srdce, játra, rohovku a dýchací ústrojí jsou infekce způsobené v důsledku imunosuprese. Dávky vyvolávající toxicitu u zvířat jsou ekvivalentní terapeutickým dávkám u člověka.

Leflunomid neprokázal žádné mutagenní účinky. Vedlejší metabolit TFMA (4-trifluorometylanilin) sice způsoboval *in-vitro* klastogenicitu a bodovou mutaci, ale o jeho potenciálu vyvolávat tento účinek *in-vivo* nejsou dostatečné informace.

V jedné studii kancerogenity na potkanech neprokázal leflunomid žádný kancerogenní potenciál. Ve studii kancerogenity na myších byla vyšší incidence maligního lymfomu u samic ze skupiny dostávající nejvyšší dávky. Předpokládá se, že to bylo výsledkem imunosupresivní aktivity leflunomidu. U samic myší byla zaznamenána v závislosti na dávce vyšší incidence bronchiolo-alveolárního adenomu a karcinomu plic. Aplikace těchto nálezů u myší je v rámci klinického použití leflunomidu nejistá.

Ve zvířecích modelech neměl leflunomid antigenní účinek. Leflunomid byl embryotoxický a teratogenní u potkanů a králíků v dávkách odpovídajících terapeutickému rozmezí u člověka a vyvolal nežádoucí účinky v samčích reprodukčních orgánech (studie toxicity po opakovaném podávání). Fertilita nebyla snížena.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Kukuřičný škrob
Povidon (E1201)
Krosopovidon (E1202)
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát (E470b)
Monohydrát laktosy

Potah tablety:

Mastek (E553b)
Hypromelosa (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 8000
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistr: Uchovávejte v původním obalu.

Láhev: Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr: Al/Al blistr. Velikost balení: 30 a 100 potahovaných tablet

Láhev: 100 ml HDPE láhev se širokým hrdlem, šroubovací uzávěr s integrovanou vysoušecí vložkou obsahující buď 30, 50 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. září 1999
Datum posledního prodloužení registrace: 1. července 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arava 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje leflunomidum 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 138,42 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá nebo téměř bílá okrouhlá potahovaná tableta s vytištěným ZBP na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Leflunomid je indikován k léčbě dospělých pacientů s

- aktivní revmatoidní artritidou jako tzv. „chorobu-modifikující“ antirevmatikum (DMARD = disease-modifying antirheumatic drug)
- aktivní psoriatickou artritidou.

Předchozí nebo současná léčba hepatotoxickými nebo hematotoxickými DMARD (např. metotrexátem) může vést ke zvýšenému riziku výskytu vážných nežádoucích účinků; zahájení léčby leflunomidem je tedy nutno pečlivě zvážit s tímto aspektem poměru očekávaného přínosu a možných rizik.

Navíc převedení z leflunomidu na jiné DMARD bez následné tzv. eliminační (*washout*) procedury (viz bod 4.4) může také zvýšit riziko vážných nežádoucích účinků dokonce i za dlouhou dobu po převedení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena i sledována specialistou se zkušenostmi v léčbě revmatoidní artritidy a psoriatické artritidy.

Alanin aminotransferáza (ALT) nebo sérová glutamopyruvát transferáza (SGPT) a úplné vyšetření krevního obrazu včetně stanovení diferenciálního počtu leukocytů a krevních destiček je nutno kontrolovat současně a se stejnou četností:

- před zahájením léčby leflunomidem
- každé 2 týdny během prvních 6 měsíců léčby a
- potom každý 8. týden (viz bod 4.4).

Dávkování

- U revmatoidní artritidy: léčba leflunomidem se obvykle zahajuje úvodní dávkou 100 mg jedenkrát denně po dobu tří dnů. Vynechání úvodní dávky může snížit riziko nežádoucích účinků (viz bod 5.1).
Doporučená udržovací dávka je 10 až 20 mg leflunomidu jedenkrát denně podle závažnosti (aktivity) onemocnění.
- U psoriatické artritidy: léčba leflunomidem se zahajuje úvodní dávkou 100 mg jedenkrát denně po dobu tří dnů.
Doporučená udržovací dávka je 20 mg leflunomidu jedenkrát denně (viz bod 5.1).

Terapeutický efekt obvykle nastává po 4 až 6 týdnech a může se dále zlepšovat až 4 až 6 měsíců.

U pacientů s mírnou renální insuficiencí není žádné doporučení týkající se úpravy dávky.

U pacientů ve věku nad 65 let není žádná úprava dávky nutná.

Pediatrická populace

U pacientů mladších 18 let se užívání přípravku Arava nedoporučuje, protože účinnost a bezpečnost u pacientů s juvenilní revmatoidní artritidou (JRA) dosud nebyla stanovena (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Tablety přípravku Arava jsou určeny pro perorální podání. Tablety se polykají celé s dostatečným množstvím tekutiny. Užívání leflunomidu s jídlem neovlivňuje míru jeho vstřebávání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na hlavní aktivní metabolit teriflunomid (zejména se Stevens-Johnsonovým syndromem, toxickou epidermální nekrolýzou a multifórním erytémem v anamnéze) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s poruchou funkce jater.
- Pacienti v těžkém stavu imunodeficience, např. AIDS.
- Pacienti s významně poškozenou funkcí kostní dřeně nebo výraznou anémií, leukopenií, neutropenií či trombocytopenií vzniklou z jiných příčin než v důsledku revmatoidní nebo psoriatické artritidy.
- Pacienti s těžkou infekcí (viz bod 4.4).
- Pacienti se středně těžkou až těžkou renální insuficiencí z důvodů nedostatečných klinických zkušeností u této skupiny pacientů.
- Pacienti s těžkou hypoproteinémií, např. u nefrotického syndromu.
- Těhotné ženy nebo ženy ve fertilním věku, které neužívají spolehlivou antikoncepci po dobu léčby leflunomidem a po jejím ukončení až do doby poklesu plazmatické koncentrace aktivního metabolitu pod 0,02 mg/l (viz také bod 4.6). Před zahájením léčby leflunomidem musí být těhotenství vyloučeno.
- Kojící ženy (viz také bod 4.6.).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Současné podávání hepatotoxických nebo hematotoxických DMARD (např. metotrexátu) se nedoporučuje.

Aktivní metabolit leflunomidu A771726 má dlouhý poločas, obvykle 1 až 4 týdny. Závažné nežádoucí účinky (např. hepatotoxicita, hematotoxicita nebo alergické reakce, viz níže) se mohou projevit i po ukončení léčby leflunomidem. V případech výskytu těchto toxických reakcí, nebo pokud je třeba z jiných důvodů A771726 rychle odstranit z těla, je nutné podstoupit eliminační kúru. Eliminační kúra může být podle klinické potřeby opakována.

Postup eliminační procedury a další doporučené postupy pro případ plánovaného nebo nechtěného těhotenství viz bod 4.6.

Jaterní reakce

Vzácně byly hlášeny během léčby leflunomidem případy těžkého poškození jater, včetně případů s fatálními následky. Většina případů se objevila během prvních 6 měsíců léčby. Obvykle se vyskytovala současná léčba jinými hepatotoxickými léky. Považuje se za nezbytné, že jsou přísně dodržována monitorovací doporučení.

Před zahájením léčby leflunomidem je nutno zkontrolovat ALT (SGPT) enzymy a dále je nutné tyto enzymy kontrolovat ve stejných intervalech jako úplné vyšetření krevního obrazu (každé 2 týdny) během prvních šesti měsíců léčby a dále pak každých 8 týdnů.

Při zvýšení ALT (SGPT) na hodnoty mezi 2-3násobkem horní hranice normy je možné zvažovat snížení dávky z 20 mg na 10 mg a monitorování musí být prováděno v týdenních intervalech. Pokud zvýšení ALT (SGPT) na více než dvojnásobek horní hranice normy přetrvává nebo pokud dojde ke zvýšení ALT na více než trojnásobek horní hranice normy, podávání leflunomidu musí být ukončeno a zahájena eliminační procedura. Doporučuje se, aby se v monitorování jaterních enzymů pokračovalo i po ukončení léčby leflunomidem, dokud hladiny jaterních enzymů neklesnou na normální hodnoty.

Při léčbě leflunomidem je doporučeno vyvarovat se konzumace alkoholu, který může mít aditivní hepatotoxický účinek.

U pacientů s hypoproteinemií lze očekávat zvýšené plazmatické hladiny aktivního metabolitu leflunomidu A771726, protože tento metabolit A771726 se vysoce váže na bílkoviny a je v játrech metabolizován a vylučován žlučí. Přípravek Arava je kontraindikován u pacientů s těžkou hypoproteinemií nebo poškozením jaterních funkcí (viz bod 4.3).

Hematologické reakce

Před začátkem léčby leflunomidem, dále každé 2 týdny během prvních 6 měsíců léčby a potom každý 8. týden je nutno provést společně s ALT úplné vyšetření krevního obrazu, včetně stanovení diferenciálního počtu leukocytů a krevních destiček.

U pacientů s anemií, leukopenií a/nebo trombocytopenií a u pacientů s porušenou funkcí kostní dřeně stejně jako u pacientů s rizikem útlumu kostní dřeně existuje zvýšené riziko vzniku hematologických poruch. V případě výskytu takových nežádoucích účinků je vhodné zvážit provedení eliminační procedury (viz níže), aby se snížila plazmatická koncentrace A771726.

Vyskytne-li se vážná hematologická reakce, např. pancytopenie, podávání přípravku Arava a případně další myelosupresivní léčby musí být přerušeno a je třeba zahájit eliminační proceduru leflunomidu.

Kombinace s jinou léčbou

Podávání leflunomidu s antimalariky užívanými u revmatických chorob (např. chlorochin a hydroxychlorochin), intramuskulárně nebo perorálně podávaným zlatem, D-penicilaminem, azathioprinem a jinými imunosupresivy (s výjimkou metotrexátu, viz bod 4.5) nebylo dosud studováno. Nejsou proto známá rizika spojená s kombinovanou, zejména dlouhodobou, léčbou. Kombinace s jinými DMARD (např. s metotrexátem) se nedoporučuje, protože taková léčba může vést k aditivní nebo dokonce synergické toxicitě (např. hepato nebo hematotoxicitě).

Současné podávání teriflunomidu s leflunomidem se nedoporučuje, protože leflunomid je parentní látka teriflunomidu.

Převádění na jinou léčbu

V důsledku dlouhodobého přetrvávání leflunomidu v těle může změna na jiné DMARD (např. metotrexát) bez provedení eliminační procedury (viz níže) navýšit aditivní riziko a tím zvýšit možnost vzniku nežádoucích účinků, dokonce i dlouhou dobu po převedení (tj. kinetická interakce, orgánová toxicita).

Podobně předcházející léčba hepatotoxickými nebo hematotoxickými přípravky (např. metotrexátem) může vést ke zvýšení vzniku nežádoucích účinků; proto musí být zahájení léčby vždy zváženo s ohledem na poměr očekávaného přínosu a možných rizik a v počáteční fázi po převedení se doporučuje důsledné monitorování.

Kožní reakce

Při výskytu ulcerózní stomatitidy se musí podávání leflunomidu ukončit.

U pacientů léčených leflunomidem byly jen velmi vzácně hlášeny případy Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Jakmile jsou pozorovány reakce na kůži a/nebo sliznicích, které vedou k podezření na tyto závažné nežádoucí účinky, je nutno podávání přípravku Arava a případně veškeré další léčby, která by mohla tyto reakce vyvolat, okamžitě ukončit a zahájit eliminační proceduru leflunomidu. V takových případech je nutné, aby vyloučení bylo úplné. Opětovné zahájení léčby leflunomidem je v těchto případech kontraindikováno (viz bod 4.3).

Po použití leflunomidu byla hlášena pustulózní psoriáza a zhoršení psoriázy. Je možné zvážit ukončení léčby s ohledem na pacientovo onemocnění a anamnézu.

Během léčby leflunomidem se u pacientů mohou vyskytnout kožní vředy. Pokud existuje podezření, že kožní vřed vznikl v souvislosti s leflunomidem nebo pokud kožní vředy přetrvávají i přes vhodnou léčbu, je třeba zvážit vysazení leflunomidu a provedení kompletní vymývací (washout) procedury. Rozhodnutí o pokračování v léčbě leflunomidem po výskytu kožních vředů má být založeno na klinickém posouzení adekvátního hojení ran.

Během léčby leflunomidem může u pacientů dojít ke zhoršenému hojení pooperačních ran. Na základě individuálního posouzení lze zvážit přerušení léčby leflunomidem v perioperačním období a provedení vymývací (wash-out) procedury, jak je popsáno níže. V případě přerušení léčby má být rozhodnutí o pokračování v léčbě leflunomidem založeno na klinickém posouzení adekvátního hojení ran.

Infekční onemocnění

Je známo, že léčivé přípravky s imunosupresivními vlastnostmi - stejně jako leflunomid - mohou způsobit vyšší vnímavost pacientů k infekcím, včetně oportunních infekcí. Infekce mohou mít těžší průběh a mohou proto vyžadovat včasnou a důraznou léčbu. V případě rozvinutí těžké nezvladatelné infekce může být nezbytné léčbu leflunomidem přerušit a provést eliminační proceduru, jak je popsáno dále.

U pacientů, kteří dostávali leflunomid spolu s jinými imunosupresivy, se vzácně vyskytly případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Před zahájením léčby mají být všichni pacienti testováni v souladu s lokálními doporučeními na aktivní a inaktivní („latentní“) tuberkulózu. To může zahrnovat anamnézu, možný předchozí kontakt s tuberkulózou a/nebo příslušné vyšetření jako například rentgen plic, tuberkulinový test a/nebo test založený na detekci uvolněného interferonu gama, podle toho, co je vhodné. Předepisujícím lékařům se připomíná riziko falešně negativních výsledků tuberkulinového kožního testu především u pacientů, kteří jsou vážně nemocní nebo mají sníženou imunitu. Pacienty s tuberkulózou v anamnéze je třeba pečlivě sledovat z důvodu možné reaktivace infekce.

Respirační reakce

Během léčby leflunomidem bylo zaznamenáno intersticiální plicní onemocnění a také vzácné případy plicní hypertenze (viz bod 4.8). Riziko jejich výskytu může být zvýšené u pacientů s intersticiálním plicním onemocněním v anamnéze. Intersticiální plicní onemocnění je potenciálně smrtelné onemocnění, které může vzniknout náhle během léčby. Plicní symptomy jako kašel a dušnost mohou být důvodem pro přerušení léčby a případné další odpovídající vyšetření.

Periferní neuropatie

U pacientů léčených přípravkem Arava byly hlášeny případy periferní neuropatie. U většiny pacientů se stav po přerušení léčby přípravkem Arava zlepšil. Přesto byla v konečném výsledku značná variabilita, tj. u některých pacientů neuropatie odezněla, u některých však příznaky přetrvávaly. Riziko periferní neuropatie se také může zvýšit, pokud je pacient starší 60 let, pokud má souběžně jinou neurotoxickou léčbu anebo pokud má diabetes. Jestliže se u pacienta užívajícího přípravek Arava objeví periferní neuropatie, je zapotřebí zvážit ukončení léčby přípravkem Arava a zahájení eliminační procedury (viz bod 4.4).

Kolitida

U pacientů léčených leflunomidem byla hlášena kolitida, včetně mikroskopické kolitidy. U pacientů léčených leflunomidem, kteří trpí neobjasněným chronickým průjmem, je třeba provést náležitá diagnostická vyšetření.

Krevní tlak

Před zahájením léčby leflunomidem a dále pravidelně v jejím průběhu je nutno kontrolovat krevní tlak.

Plodnost (doporučení pro muže)

Pacienti mužského pohlaví by si měli být vědomi možné fetální toxicity přenášené muži. Během léčby leflunomidem by měla být zajištěna spolehlivá antikoncepce.

O riziku možné fetální toxicity přenášené jedinci mužského pohlaví nejsou dostupné žádné konkrétní informace. Testy na zvířatech, které by zjistily toto specifické riziko, nebyly provedeny. Aby se minimalizovalo jakékoliv možné riziko, doporučuje se mužům, kteří plánují otcovství, nejprve podávání leflunomidu přerušit a užívat buď 8 g cholestyraminu třikrát denně po dobu 11 dní nebo 50 g práškového aktivního uhlí čtyřikrát denně po dobu 11 dní.

Potom je třeba v obou případech nejprve stanovit koncentraci A771726 v plazmě a plazmatická koncentrace A771726 musí být znovu stanovena v intervalu nejméně 14 dní. Jsou-li obě naměřené koncentrace pod hodnotou 0,02 mg/l, je riziko fetální toxicity po následném vyčkávacím období dalších 3 měsíců velmi nízké.

Eliminační procedura

Podává se cholestyramin 8 g třikrát denně. Alternativně je možné podat 50 g aktivního uhlí v prášku čtyřikrát denně. Délka kompletní eliminační procedury je obvykle 11 dní. Délka může být upravena v závislosti na klinickém vyšetření a laboratorních hodnotách.

Laktosa

Přípravek Arava obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo glukoso-galaktosovou malabsorbci by neměli tento léčivý přípravek užívat.

Interference při stanovování hladin ionizovaného kalcia

Měření hladin ionizovaného kalcia při léčbě leflunomidem a/nebo teriflunomidem (aktivním metabolitem leflunomidu) může v závislosti na typu použitého analyzátoru ionizovaného kalcia (např. analyzátoru krevních plynů) vykazovat falešně snížené hodnoty. Proto je třeba pozorované snížení hladin ionizovaného kalcia u pacientů podstupujících léčbu leflunomidem nebo teriflunomidem interpretovat s opatrností. V případě nejistoty ohledně naměřených hodnot se doporučuje stanovit celkovou koncentraci kalcia v séru po korekci na sérový albumin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Více nežádoucích účinků může vzniknout v případě nedávno nebo současně užívaných hepatotoxických či hematotoxických léčivých přípravků, nebo následuje-li po léčbě leflunomidem podávání těchto léčivých přípravků bez provedení eliminační procedury (viz také bod 4.4 doporučení týkající se kombinace s jinou léčbou). Proto se doporučuje důsledné monitorování jaterních enzymů a hematologických parametrů v úvodní fázi po převedení.

Metotrexát

V malé studii (n=30), kde byl leflunomid (10 – 20 mg denně) podáván spolu s metotrexátem (10 – 25 mg týdně), bylo pozorováno 2-3násobné zvýšení jaterních enzymů u 5 ze 30 pacientů. Všechna zvýšení se normalizovala, ve dvou případech bez přerušení podávání obou léčivých přípravků a ve 3 případech po vysazení leflunomidu. Více než trojnásobné zvýšení bylo pozorováno u dalších 5 pacientů. Všechna tato zvýšení se rovněž normalizovala, ve dvou případech bez přerušení podávání obou léčivých přípravků a ve 3 případech po vysazení leflunomidu.

U pacientů s revmatoidní artritidou nebyla mezi leflunomidem (10 – 20 mg denně) a metotrexátem (10 – 25 mg týdně) prokázána žádná farmakokinetická interakce.

Očkování

O účinnosti a bezpečnosti očkování při léčbě leflunomidem nejsou dostupné žádné klinické údaje. Očkování živými atenuovanými vakcínami se však nedoporučuje. Je-li po ukončení léčby přípravkem Arava zvažováno podání živé vakcíny, je nutno mít na paměti dlouhý poločas leflunomidu.

Warfarin a další kumarinová antikoagulantia

Při souběžném podávání leflunomidu a warfarinu se vyskytly případy prodlouženého protrombinového času. Farmakodynamické interakce s warfarinem byly pozorovány u A771726 v klinické farmakologické studii (viz níže). Pokud je tedy warfarin nebo jiné kumarinové antikoagulans podáváno souběžně, doporučuje se pečlivé monitorování mezinárodního normalizovaného poměru (International Normalized Ratio, INR)

NSAIDs/Kortikosteroidy

Pokud již pacient užívá nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAIDs) a/nebo kortikosteroidy, je možno v jejich podávání po zahájení léčby leflunomidem pokračovat.

Účinek dalších léčivých přípravků na leflunomid:

Cholestyramin nebo aktivní černé uhlí

U pacientů, kteří užívají leflunomid, se doporučuje nepoužívat současně cholestyramin nebo aktivní uhlí, protože by to vyvolalo rychlý a významný pokles plazmatické koncentrace A771726 (aktivního metabolitu leflunomidu; viz také bod 5). Předpokládá se, že je to způsobeno přerušáním enterohepatální recyklace a/nebo gastrointestinální dialýzou A771726.

Inhibitory nebo induktory CYP450

In vitro studie inhibice na lidských jaterních mikrosomech naznačují, že izoenzymy cytochromu P450 (CYP) 1A2, 2C19 a 3A4 se zapojují do metabolismu leflunomidu. *In vivo* studie interakce s leflunomidem a cimetidinem [slabý nespecifický inhibitor cytochromu P450 (CYP)] neprokázaly žádný signifikantní dopad na expozici A771726. Po současném podání jedné dávky leflunomidu pacientům, kteří dostávali opakované dávky rifampicinu (nespecifický induktor cytochromu P450), se nejvyšší hladiny A771726 zvýšily přibližně o 40 %, zatímco AUC se signifikantně nezměnila. Mechanismus tohoto účinku je však nejasný.

Účinek leflunomidu na jiné léčivé přípravky:

Perorální antikoncepce

Ve studii, kde byl leflunomid podáván současně s trifazickými perorálními kontraceptivy obsahujícími 30 µg ethinylestradiolu zdravým dobrovolnicím, nebyla kontracepční aktivita tablet snížena a farmakokinetika A771726 byla v předpokládaném rozmezí. Farmakokinetická interakce s perorálními kontraceptivy byla pozorována s A771726 (viz níže).

Následující studie farmakokinetických a farmakodynamických interakcí byly provedeny s A771726 (hlavní aktivní metabolit leflunomidu). Protože podobné lékové interakce nemohou být u leflunomidu v doporučených dávkách vyloučeny, měly by být u pacientů léčených leflunomidem zváženy výsledky následujících studií a uvedená doporučení:

Účinek na repaglinid (substrát CYP2C8)

Zvýšení průměrného C_{max} a AUC repaglinidu (C_{max} 1,7krát a AUC 2,4krát) po opakovaných dávkách A771726 ukazuje, že A771726 je *in vivo* inhibitorem CYP2C8. Z důvodu možné vyšší expozice se proto doporučuje pečlivé sledování pacientů se souběžnou léčbou léčivými přípravky metabolizovanými CYP2C8, jako například repaglinidem, paklitaxelem, pioglitazonem nebo rosiglitazonem.

Účinek na kofein (substrát CYP1A2)

Snížení průměrného C_{max} a AUC kofeinu (substrát CYP1A2) po opakovaných dávkách A771726 o 18 % u C_{max} a 55% u AUC ukazuje, že A771726 může být slabý induktor CYP1A2 *in vivo*. Léčivé přípravky metabolizované CYP1A2 (jako například duloxetin, alosetron, teofylin a tizanid) by proto měly být užívány s opatrností, protože účinnost těchto přípravků může být snížena.

Účinek na substráty transportéru pro organické anionty 3 (Organic anion transporter 3, OAT3)

Zvýšení průměrného C_{max} a AUC cefakloru (C_{max} 1,43krát a AUC 1,54krát) po opakovaných dávkách A771726 ukazuje, že A771726 je inhibitor OAT3 *in vivo*. V případě souběžného podávání se substráty OAT3, jako například s cefaklorem, benzylpenicilinem, ciprofloxacinem, indometacinem, ketoprofenem, furosemidem, cimetidinem, metotrexátem, zidovudinem, se doporučuje zvýšená opatrnost.

Účinky na BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) a/nebo na substráty polypeptidu transportující organické anionty B1 a B3 (organic anion transporting polypeptide B1 a B3, OATP1B1/B3)

Po opakovaných dávkách A771726 se zvýšilo průměrné C_{\max} a AUC rosuvastatinu (C_{\max} 2,65krát a AUC 2,51krát). Toto zvýšení v plasmě po expozici rosuvastatinem nicméně nemělo zřejmý vliv na aktivitu HMG-CoA reductázy. Při souběžném užívání by dávka rosuvastatinu neměla překročit 10 mg jednou denně, pokud jsou užívány dohromady. Opatrnost se doporučuje také při souběžném podávání se substráty BCRP (např. metotrexát, topotecan, sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin) a s rodinou OATP, zejména s inhibitory HMG-CoA reductázy (např. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotrexát, nateglinid, repaglinid, rifampicin). Pacienti by měli být pečlivě monitorováni s ohledem na znaky a příznaky nadměrné expozice léčivým přípravkem a mělo by být zváženo snížení dávky těchto léčivých přípravků.

Účinek na perorální antikoncepci (0,03 mg ethinylestradiolu a 0,15 mg levonorgestrelu)

Po opakovaných dávkách A771726 se zvýšilo průměrné C_{\max} a AUC₀₋₂₄ ethinylestradiolu (C_{\max} 1,58krát a AUC₀₋₂₄ 1,54krát) a průměrné C_{\max} a AUC₀₋₂₄ levonorgestrelu (C_{\max} 1,33krát a AUC₀₋₂₄ 1,41krát). I když se nepředpokládá, že má tato interakce vliv na účinnost perorální antikoncepce, měl by být zvážen typ léčby perorální antikoncepcí.

Účinek na warfarin (substrát CYP2C9)

Podávání opakovaných dávek A771726 nemělo žádný vliv na farmakokinetiku S-warfarinu, což signalizuje, že A771726 není inhibítoem ani induktorem CYP2C9. V porovnání s warfarinem samotným bylo nicméně při souběžném podávání A771726 s warfarinem pozorováno 25% snížení mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Pečlivé sledování INR se proto doporučuje, pokud je warfarin podáván souběžně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Aktivní metabolit leflunomidu, A771726, podávaný v průběhu těhotenství je podezřelý, že působí závažné vrozené vady. Přípravek Arava je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí užívat účinnou antikoncepci během a do 2 let po léčbě (viz níže „vyčkávací období“), nebo do 11 dnů po léčbě (viz níže zkrácená „eliminační procedura“).

Pacientka má být informována o nutnosti neprodleně navštívit lékaře k provedení těhotenského testu v případě, že dojde k opoždění začátku menstruačního cyklu nebo pokud existují jiné známky svědčící pro těhotenství a je-li vyšetření pozitivní, lékař musí informovat pacientku o rizicích takového těhotenství. Zahájením dále popsané procedury eliminace léku, kterou se dosáhne rychlého snížení koncentrace aktivního metabolitu v krvi, je možné při prvním opoždění začátku menstruačního cyklu riziko poškození plodu leflunomidem snížit.

V malé prospektivní studii u žen (n=64), které nechtěně otěhotněly během léčby leflunomidem a nežily jej déle než tři týdny po početí a které následně prodělaly proceduru eliminace leflunomidu, nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly (p=0,13) v celkové četnosti výskytu závažných strukturálních defektů (5,4 %) v porovnání s kteroukoliv ze srovnávacích skupin (4,2 % ve skupině se stejným onemocněním [n=108] a 4,2 % u zdravých těhotných žen [n=78]).

Ženám léčeným leflunomidem, které si přejí otěhotnět, se doporučuje provést jedno z následujících opatření, aby byla jistota, že plod nebude vystaven toxickým koncentracím metabolitu A771726 (cílová koncentrace je pod 0,02 mg/l):

Vyčkávací období

Je možné předpokládat, že plazmatické koncentrace A771726 budou přetrvávat nad hladinou 0,02 mg/l po delší dobu. Snížení koncentrace pod 0,02 mg/l lze očekávat až po 2 letech od ukončení léčby leflunomidem.

První měření plazmatické koncentrace A771726 se provede po 2 letech vyčkávacího období. Potom musí být plazmatická koncentrace A771726 stanovena znovu po alespoň 14denním intervalu. Jsou-li obě hodnoty koncentrací pod 0,02 mg/l, neočekává se žádné riziko teratogenity.

V případě potřeby dalších informací o vyšetřování vzorků, prosím, kontaktujte držitele rozhodnutí o registraci nebo jeho místní zastoupení (viz bod 7).

Eliminační procedura

Po ukončení léčby leflunomidem:

- se podává cholestyramin 8 g třikrát denně po dobu 11 dní,
- alternativně se podává 50 g aktivního uhlí v prášku čtyřikrát denně po dobu 11 dní.

Po provedení jedné z těchto procedur je však rovněž nutná verifikace výsledku provedením dvou vyšetření s odstupem nejméně 14 dní a po prvním vyšetření s hodnotou plazmatické koncentrace pod 0,02 mg/l je do fertilizace nezbytné ještě jeden a půl měsíce vyčkat.

Ženy ve fertilním věku by měly být informovány, že budou-li chtít otěhotnět, budou muset po ukončení léčby leflunomidem do oplodnění vyčkat po dobu 2 let. Jestliže se jeví přibližně dvouleté vyčkávací období s nutností používání spolehlivé antikoncepce jako nepraktické, může být doporučeno provedení eliminační procedury.

Jak cholestyramin, tak i aktivní uhlí může ovlivňovat absorpci estrogenů a progestogenů do té míry, že v průběhu eliminační procedury cholestyraminem nebo aktivním uhlím nelze zaručit spolehlivý účinek perorální antikoncepce. Je proto vhodné zvolit použití jiné antikoncepční metody.

Kojení

Studie na zvířatech ukazují, že leflunomid nebo jeho metabolity přecházejí do mateřského mléka. Kojící ženy proto nesmí leflunomid užívat.

Fertilita

Výsledky studií plodnosti na zvířatech neprokázaly vliv na plodnost mužů a žen, ale ve studiích toxicity po opakovaném podání byly pozorovány nežádoucí účiny na mužské reprodukční orgány (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V případě výskytu nežádoucích účinků, jako jsou závratě, může být narušena schopnost pacienta soustředit se a rychle reagovat. V takových případech by pacient neměl řídit vozidla ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky leflunomidu jsou: mírné zvýšení tlaku krve, leukopenie, parestzie, bolest hlavy, závrať, průjem, nevolnost, zvracení, onemocnění ústní sliznice (např. aftózní

stomatitis, ulcerace v ústech), bolest břicha, zvýšená ztráta vlasů, ekzém, vyrážka (včetně makulopapulózní vyrážky), svědění, suchá kůže, tenosynovitis, zvýšená CPK, anorexie, úbytek váhy (obvykle nevýrazný), astenie, mírné alergické reakce a zvýšení jaterních parametrů (transaminázy (hlavně ALT), méně často gama-GT, alkalická fosfatáza, bilirubin).

Klasifikace očekávané frekvence výskytu:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Vzácné: závažné infekce, včetně sepse, která může být fatální.

Tak jako jiná léčiva s imunosupresivním potenciálem, i leflunomid může zvýšit náchylnost na infekce, včetně oportunních infekcí (viz též bod 4.4). Celkový výskyt infekcí tedy může vzrůst (zvláště u rinitidy, bronchitidy a pneumonie).

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Užíváním některých imunosupresivních přípravků se zvyšuje riziko malignity, zvláště lymfoproliferativních poruch.

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: leukopenie (leukocyty > 2 g/l)

Méně časté: anemie, mírná trombocytopenie (destičky < 100 g/l)

Vzácné: pancytopenie (pravděpodobně antiproliferativním mechanismem), leukopenie (leukocyty < 2 g/l), eozinofilie

Velmi vzácné: agranulocytóza

Recentní, současné nebo následné užívání přípravků s myelotoxickým účinkem může být spojeno s vyšším rizikem hematologických účinků.

Poruchy imunitního systému

Časté: mírné alergické reakce

Velmi vzácné: různé anafylaktické/ anafylaktoidní reakce, vaskulitida, včetně kožní nekrotizující vaskulitidy.

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: zvýšení CPK

Méně časté: hypokalemie, hyperlipidemie, hypofosfatemie

Vzácné: zvýšení LDH

Není známo: hypourikemie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: úzkost

Poruchy nervového systému

Časté: parestzie, bolesti hlavy, závratě, periferní neuropatie

Srdeční poruchy

Časté: mírné zvýšení krevního tlaku

Vzácné: výrazné zvýšení krevního tlaku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: intersticiální plicní onemocnění (včetně intersticiální pneumonitidy), které může být fatální

Není známo: plicní hypertenze

Gastrointestinální poruchy

Časté: kolitida včetně mikroskopické kolitidy, např. lymfocytární kolitida, kolagenní kolitida; průjem, nevolnost, zvracení, orální slizniční poruchy (např.: aftózní stomatitida, ústní ulcerace), bolesti břicha

Méně časté: nechutenství

Velmi vzácné: pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: zvýšení jaterních parametrů (transaminázy, /speciálně ALT/, méně často gamma-GT, alkalické fosfatázy, bilirubinu)

Vzácné: hepatitida, žloutenka/cholestáza

Velmi vzácné: vážná jaterní onemocnění jako selhání jater a akutní hepatální nekróza, které mohou být fatální

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: zvýšená ztráta vlasů, ekzémy, vyrážka (včetně makulopapulózní vyrážky), pruritus, suchá kůže

Méně časté: kopřivka

Velmi vzácné: toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multiformní erytém

Není známo: kožní lupus erythematosus, pustulózní psoriáza nebo zhoršení psoriázy, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), kožní vřed

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Časté: tendosynovitida

Méně časté: ruptura šlachy

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo: selhání ledvin

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Není známo: nevýznamné (reverzibilní) snížení koncentrace spermií, celkového počtu spermií a rychlé progresivní motility

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: anorexie, snížení váhy (obvykle nevýrazné), astenie

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Symptomy

Byly hlášeny případy chronického předávkování u pacientů užívajících přípravky Arava v denních dávkách pětinašobně vyšších než je doporučená denní dávka a případy akutního předávkování u dospělých a dětí. Ve většině případů hlášených předávkování nebyly uvedeny žádné nežádoucí účinky. Nežádoucími účinky, které byly v souladu s bezpečnostním profilem leflunomidu byly: bolest břicha, nevolnost, průjem, zvýšené jaterní enzymy, anemie, leukopenie, svědění a kožní vyrážka.

Léčba

V případě předávkování nebo toxicity je doporučeno podávat cholestyramin nebo aktivní uhlí za účelem urychlení eliminace. U tří zdravých dobrovolníků vedlo perorální podávání cholestyraminu v dávce 8 g třikrát denně po dobu 24 hodin ke snížení plazmatické koncentrace A771726 přibližně o 40 % za 24 hodin a 49 – 65 % za 48 hodin.

Podáváním aktivního uhlí (v suspenzi připravené z prášku) perorálně nebo nazogastrickou sondou (50 g po 6 hodinách po dobu 24 hodin) se dosáhlo snížení plazmatické koncentrace aktivního metabolitu A771726 o 37 % za 24 hodin a 48 % za 48 hodin.

Je-li z klinického hlediska zapotřebí, může se eliminační procedura opakovat.

Studie sledující jak hemodialýzu, tak CAPD (kontinuální peritoneální dialýzu) naznačují, že primární metabolit leflunomidu A771726 nelze odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AK01.

Farmakologie u člověka

Leflunomid je chorobu modifikující antirevmatikum s antiproliferativními vlastnostmi.

Farmakologie u zvířat

Leflunomid je účinný u zvířecích modelů artritidy a jiných autoimunních chorob a u transplantací, zvláště je-li podáván v průběhu senzibilizační fáze. Leflunomid má imunomodulační/imunosupresivní vlastnosti, působí jako antiproliferativní agens a vyznačuje se protizánětlivými vlastnostmi. U zvířecích modelů autoimunních chorob má leflunomid nejlepší protektivní účinek, je-li podáván v časně fázi progresu choroby.

In vivo je rychle a téměř zcela metabolizován na A771726, který je aktivní *in vitro* a předpokládá se, že je zodpovědný za léčebný účinek.

Mechanismus účinku

Aktivní metabolit leflunomidu A771726 inhibuje u člověka enzym dihydroorotát dehydrogenázu (DHODH) a vykazuje antiproliferativní aktivitu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Revmatoidní artritida

Účinnost přípravku Arava v léčbě revmatoidní artritidy byla sledována ve 4 kontrolovaných studiích (jedné ve fázi II a třech ve fázi III). Ve studii fáze II (č. YU203) bylo randomizováno 402 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k placebo (n=102), leflunomidu 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) nebo 25 mg/den (n=104). Trvání léčby bylo 6 měsíců.

Všichni pacienti léčení leflunomidem ve studiích fáze III užívali nejprve úvodní dávku 100 mg po dobu 3 dnů.

Studie MN301 randomizovala 358 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu 20 mg/den (n=133), sulfasalazinu 2 g/den (n=133), nebo placebo (n=92). Délka trvání léčby byla 6 měsíců. Studie MN303 byla připravena jako volitelné šestiměsíční zaslepené pokračování studie MN301 bez placebové větve, což poskytlo výsledky srovnání dvanáctiměsíčního podávání leflunomidu a sulfasalazinu.

Studie MN302 randomizovala 999 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu v dávce 20 mg/den (n=501) nebo k metotrexátu v dávce 7,5 mg/týden se zvýšením na 15 mg/týden (n=498). Suplementace folátu byla volitelná a využita byla pouze u 10 % pacientů. Doba léčby byla 12 měsíců. Studie US301 randomizovala 482 subjektů s aktivní revmatoidní artritidou k leflunomidu 20 mg/den (n=182), metotrexátu 7,5 mg/týden se zvýšením na 15 mg/týden (n=182), nebo k placebo (n=118). Všichni pacienti dostávali rovněž folát v dávce 1 mg dvakrát denně. Doba léčby byla 12 měsíců.

Leflunomid v denních dávkách alespoň 10 mg (10 – 25 mg ve studii YU203, 20 mg ve studiích MN301 a US301) byl statisticky významně lepší než placebo při potlačení známek a příznaků revmatoidní artritidy ve všech 3 placebem kontrolovaných studiích. Četnost klinické odpovědi dle ACR (*American College of Rheumatology*) klasifikace byla ve studii YU203 27,7 % u placebo, 31,9 % u dávky 5 mg, 50,5 % u 10 mg a 54,5 % u 25 mg leflunomidu denně. Ve studiích fáze III byla četnost klinické odpovědi dle ACR u leflunomidu 20 mg/den versus placebo 54,6 % versus 28,6 % (studie MN301) a 49,4 % versus 26,3 % (studie US301). Po 12 měsících aktivní léčby byla četnost klinické odpovědi dle ACR u pacientů léčených leflunomidem 52,3 % (studie MN301/303), 50,5 % (studie MN302) a 49,4 % (studie US301) ve srovnání s 53,8 % (studie MN301/303) u pacientů léčených sulfasalazinem, s 64,8 % (studie MN302) a 43,9 % (studie US301) u pacientů léčených metotrexátem. Ve studii MN302 byl leflunomid signifikantně méně účinný než metotrexát. Ve studii US301 však nebyl pozorován žádný signifikantní rozdíl mezi leflunomidem a metotrexátem u primárních ukazatelů účinnosti. Žádný rozdíl nebyl pozorován rovněž mezi leflunomidem a sulfasalazinem (studie MN301). Účinek léčby leflunomidem byl evidentní po 1 měsíci léčby, stabilizován do 3 – 6 měsíců a přetrvával po celou dobu léčby.

Randomizovaná, dvojitě slepá, non-inferioritní srovnávací studie porovnávala relativní účinnost dvou odlišných denních udržovacích dávek leflunomidu 10 mg a 20 mg. Z výsledků lze vyvodit, že účinnost byla lepší u udržovací dávky 20 mg, na druhé straně denní udržovací dávka 10 mg má lepší bezpečnostní profil.

Pediatrická populace

Leflunomid byl studován v jednoduché multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, aktivně kontrolované studii na 94 pacientech (47 v každé větvi) s juvenilní revmatoidní artritidou s polyartikulárním průběhem. Pacienti byli ve věku 3-17 let s aktivním polyartikulárním průběhem JRA bez ohledu na počáteční typ, kteří nebyli dříve léčeni metotrexátem nebo leflunomidem. V této studii byly počáteční a udržovací dávky určeny podle 3 hmotnostních kategorií: <20 kg, 20-40 kg a >40 kg. Po 16 týdnech léčby byl rozdíl v léčebné odpovědi na JRA statisticky významný ve prospěch metotrexátu. Definice zlepšení (DOI) ≥ 30 % (p=0,02). Podle dotazovaných se tato léčebná odpověď udržela po 48 týdnů (viz bod 4.2).

Charakter nežádoucích účinků leflunomidu a metotrexátu se zdál být stejný, ale dávka použitá u pacientů s nižší tělesnou hmotností měla za následek relativně nižší expozici (viz bod 5.2). Tato data nedovolují stanovit efektivní a bezpečné doporučené dávkování.

Psoriatická artritida

Účinnost přípravku Arava byla prokázána u 188 pacientů s psoriatickou artritidou léčených dávkou 20 mg/den v randomizované, kontrolované dvojitě slepé studii 3L01. Léčba trvala 6 měsíců.

Leflunomid v dávce 20 mg/den byl u pacientů s psoriatickou artritidou významně účinnější ve zmírnění symptomů artritidy ve srovnání s placebem: pacientů s odpovědí na léčbu podle PsARC (kritéria odezvy na léčbu psoriatické artritidy) bylo ve skupině leflunomidu 59 % a ve skupině placebo 29,7 % po 6 měsících (p < 0,0001). Účinek leflunomidu na zlepšení funkce a snížení kožních projevů byl mírný.

Studie po uvedení přípravku na trh

Randomizovaná studie hodnotila míru klinické účinnosti odpovědi na léčbu u pacientů s časnou RA, kteří dosud nebyli léčeni DMARDs (n=121) a dostávali 20 mg nebo 100 mg leflunomidu ve dvou paralelních skupinách během úvodního třídenního dvojitě zaslepeného období. Toto úvodní období bylo následováno otevřenou udržovací fází v délce 3 měsíců, během nichž dostávaly obě skupiny

20 mg leflunomidu/den. U studované populace nebylo zjištěno žádné zvýšení celkové prospěšnosti při použití režimu s úvodní dávkou 100 mg. Bezpečnostní údaje v obou léčebných skupinách byly v souladu se známým bezpečnostním profilem leflunomidu, nicméně ve skupině s úvodní dávkou 100 mg leflunomidu byla tendence ke zvýšení incidence gastrointestinálních nežádoucích účinků a zvýšení hodnot jaterních enzymů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Leflunomid je rychle přeměňován na aktivní metabolit A771726 cestou metabolismu prvního průchodu (otevření kruhu) ve střevní stěně a játrech. Ve studii s radioaktivně značeným ¹⁴C-leflunomidem na třech zdravých dobrovolnících nebyl v plasmě, moči ani stolici detekován žádný nezměněný leflunomid. V jiných studiích byly nezměněné koncentrace leflunomidu v plasmě detekovány pouze vzácně, avšak v hodnotách ng/ml. Jediným detekovaným radioaktivně značeným metabolitem v plasmě byl A771726. Tento metabolit je zodpovědný za veškerou *in vivo* aktivitu přípravku Arava.

Absorpce

Údaje o vylučování ze studie s ¹⁴C ukazují, že se nejméně 82 – 95 % dávky vstřebává. Čas pro dosažení maximálních plazmatických koncentrací A771726 je velmi variabilní; maximální plazmatické hladiny mohou být dosaženy mezi 1 hodinou a 24 hodinami po jednorázovém podání. Leflunomid se může podávat s jídlem, protože míra vstřebávání po jídle je srovnatelná s mírou vstřebávání nalačno. Vzhledem k velmi dlouhému poločasu A 771726 (přibližně 2 týdny) byla v klinických studiích pro usnadnění rychlého dosažení rovnovážného stavu hladin A771726 podávána po 3 dny úvodní dávka 100 mg. Odhaduje se, že bez této úvodní dávky by dosažení rovnovážného stavu plazmatických koncentrací vyžadovalo téměř dva měsíce podávání udržovací dávky. Ve vícedávkových studiích u pacientů s revmatoidní artritidou byly farmakokinetické parametry A771726 lineární v rozmezí dávek 5 - 25 mg. V těchto studiích klinický účinek úzce souvisel s plazmatickou koncentrací A771726 a s denní dávkou leflunomidu. Při dávce 20 mg/den je průměrná plazmatická koncentrace A771726 za rovnovážného stavu přibližně 35 µg/ml. Za rovnovážného stavu dochází ke 33- až 35-násobné kumulaci plazmatických hladin ve srovnání s jednorázovým podáním.

Distribuce

V lidské plasmě se A771726 vysoce váže na bílkoviny (albumin). Volná frakce A771726 je přibližně 0,62 %. Vazba A771726 je v rozsahu terapeutických koncentrací lineární. Vazba A771726 byla mírně snižena a více proměnlivá v plasmě pacientů s revmatoidní artritidou nebo chronickou renální insuficiencí. Rozsáhlá vazba A771726 na bílkoviny by mohla způsobit vytěsnění jiných vysoce vázaných léků. Studie *in-vitro* sledující interakce vazeb na plazmatické bílkoviny s warfarinem v klinicky účinných koncentracích však neprokázaly žádné interakce. Podobné studie ukazují, že ani ibuprofen a diklofenak nevytěsňují A771726 z vazby, zatímco volná frakce A771726 se zvýší 2-3násobně v přítomnosti tolbutamidu. A771726 vytěsňuje ibuprofen, diklofenak a tolbutamid, ale volná frakce těchto léčivých látek je zvýšena pouze o 10–50 %. Nic nesevídčí pro to, že jsou tyto účinky klinicky významné. V souladu s vysokou vazebností má A771726 nízký zdánlivý distribuční objem (přibližně 11 litrů). Preferenční absorpce erythrocyty není zjištěna.

Biotransformace

Leflunomid je metabolizován na jeden hlavní (A771726) a mnoho vedlejších metabolitů, včetně TFMA (4-trifluorometylanilin). Metabolická biotransformace leflunomidu na A771726 a následný metabolismus A771726 nejsou řízeny jediným enzymem a bylo prokázáno, že k nim dochází v mikrozomální a cytosolové buněčné frakci. Interakční studie s cimetidinem (nespecifický inhibitor cytochromu P450) a rifampicinem (nespecifický induktor cytochromu P450) ukazují, že CYP enzymy se účastní *in-vivo* metabolismu leflunomidu pouze v malém rozsahu.

Eliminace

Eliminace A771726 je pomalá s clearancí okolo 31 ml/hod. Eliminační poločas u pacientů je přibližně 2 týdny. Po podání radioaktivně značené dávky leflunomidu byla radioaktivita ve stejné míře detekována ve stolici (pravděpodobně biliární vylučování) a moči. A771726 byl detekovatelný v moči a ve stolici ještě 36 dní po jednorázovém podání. Základními metabolity v moči byly glukuronové deriváty leflunomidu (zvláště ve vzorcích odebraných v průběhu 0-24 hod) a A771726 deriváty kyseliny oxanilové. Základní látkou ve stolici byl A771726.

U člověka bylo prokázáno, že perorální podávání práškového aktivního uhlí v suspenzi nebo cholestyraminu vede k rychlému a významnému zvýšení rychlosti eliminace A771726 a postupnému poklesu plazmatických koncentrací (viz bod 4.9). Předpokládá se, že je to způsobeno gastrointestinální dialýzou a/nebo přerušением enterohepatální recyklace.

Porucha funkce ledvin

Leflunomid byl podán perorálně v jednorázové dávce 100 mg třem hemodialyzovaným pacientům a třem pacientům na kontinuální peritoneální dialýze (CAPD). Farmakokinetické parametry A 771726 u CAPD pacientů vypadaly podobně jako u zdravých dobrovolníků. Rychlejší eliminace A771726, pozorovaná u hemodialyzovaných pacientů, nebyla způsobena extrakcí léčivého přípravku do dialyzačního roztoku.

Porucha funkce jater

O léčbě pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné informace. Aktivní metabolit A771726 se vysoce váže na bílkoviny a je vylučován cestou jaterního metabolismu a biliární sekrecí. Tyto procesy mohou být při dysfunkci jater ovlivněny.

Pediatrická populace

Farmakokinetika A771726 následující po perorálním podání leflunomidu byla zkoumána na 73 dětských pacientech ve věku od 3 do 17 let s polyartikulárním průběhem juvenilní revmatoidní artritidy (JRA). Výsledky farmakokinetických analýz populace těchto studií ukázaly, že dětské pacienti s tělesnou hmotností ≤ 40 kg mají sníženou systémovou expozici (měřeno podle C_{ss}) A771726 vzhledem k dospělým pacientům s revmatoidní artritidou (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Omezené farmakokinetické údaje u starších osob (>65 let) se v podstatě shodují s farmakokinetikou mladších dospělých jedinců.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita leflunomidu byla hodnocena ve studiích u myší a potkanů po perorálním a intraperitoneálním podání. Opakované perorální dávky leflunomidu podávané po dobu až 3 měsíců myším, až 6 měsíců potkanům a psům a až 1 měsíc opicím prokázaly, že hlavními cílovými orgány toxicity jsou kostní dřev, krev, gastrointestinální trakt, kůže, slezina, thymus a lymfatické uzliny. Hlavními účinky byly anemie, leukopenie, snížení počtu trombocytů a panmyelopatie, které odrážejí základní mechanismus účinku látky (inhibice syntézy DNA). U potkanů a psů byla nalezena Heinzova a/nebo Howell-Jollyho tělíčka. Další účinky postihující srdce, játra, rohovku a dýchací ústrojí jsou infekce způsobené v důsledku imunosuprese. Dávky vyvolávající toxicitu u zvířat jsou ekvivalentní terapeutickým dávkám u člověka.

Leflunomid neprokázal žádné mutagenní účinky. Vedlejší metabolit TFMA (4-trifluorometylanilin) sice způsoboval *in-vitro* klastogenicitu a bodovou mutaci, ale o jeho potenciálu vyvolávat tento účinek *in-vivo* nejsou dostatečné informace.

V jedné studii kancerogenity na potkanech neprokázal leflunomid žádný kancerogenní potenciál. Ve studii kancerogenity na myších byla vyšší incidence maligního lymfomu u samců ze skupiny dostávající nejvyšší dávky. Předpokládá se, že to bylo výsledkem imunosupresivní aktivity leflunomidu. U samic myší byla zaznamenána v závislosti na dávce vyšší incidence bronchiolo-alveolárního adenomu a karcinomu plic. Aplikace těchto nálezů u myší je v rámci klinického použití leflunomidu nejistá.

Ve zvířecích modelech neměl leflunomid antigenní účinek. Leflunomid byl embryotoxický a teratogenní u potkanů a králíků v dávkách odpovídajících terapeutickému rozmezí u člověka a vyvolal nežádoucí účinky v samčích reprodukčních orgánech (studie toxicity po opakovaném podávání). Fertilita nebyla snížena.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Kukuřičný škrob

Povidon (E1201)

Krospovidon (E1202)

Mastek (E553b)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát (E470b)

Monohydrát laktosy

Potah tablety:

Mastek (E553b)

Hypromelosa (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 8000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr. Velikost balení: 3 potahované tablety

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/118/009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. září 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 1. července 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby všichni lékaři, u kterých se předpokládá, že budou předepisovat/používat přípravek Arava, obdrželi edukační materiál pro lékaře, který bude obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Informační leták pro lékaře

Informační leták pro lékaře musí obsahovat následující klíčová sdělení:

- Informaci o tom, že existuje riziko závažného poškození jater, a proto je důležité pravidelně měřit hladiny ALT (SGPT) a kontrolovat funkci jater. Tento leták musí poskytovat informace o snížení dávek, ukončení léčby a eliminační kúře.
- Informaci o zjištěném riziku synergického hepato- nebo hematotoxického účinku při kombinaci s terapií jinými chorobu modifikujícími léky (DMARDs) (např. metotrexát).
- Informaci o riziku teratogenity a tudíž o nutnosti vyvarovat se otěhotnění, dokud nejsou plazmatické hladiny leflunomidu na přijatelné úrovni. Lékaře i pacienty je zapotřebí upozornit,

že je pro tento účel dostupná poradenská služba, která poskytne informace o laboratorním stanovení hladiny leflunomidu v plazmě.

- Informaci o riziku infekcí, včetně oportunních infekcí, a kontraindikaci u pacientů se sníženou funkcí imunitního systému.
- Informaci o tom, že je zapotřebí pacienty upozornit na závažná rizika spojená s léčbou leflunomidem a poskytnout radu ohledně vhodných preventivních opatření v průběhu léčby.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL PRO BALENÍ V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arava 10 mg potahované tablety
leflunomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu (další informace viz Příbalová informace).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Arava 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arava 10 mg potahované tablety
leflunomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi-Aventis

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL PRO BALENÍ V LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arava 10 mg potahované tablety
leflunomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg leflunomidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu (další informace viz Příbalová informace).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Arava 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arava 10 mg potahované tablety
leflunomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet.
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/118/003 30 tablet

EU/1/99/118/004 100 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL PRO BALENÍ V BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Arava 20 mg potahované tablety
leflunomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu (další informace viz Příbalová informace).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Arava 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arava 20 mg potahované tablety
leflunomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi-Aventis

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL PRO BALENÍ V LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arava 20 mg potahované tablety
leflunomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu (další informace viz Příbalová informace).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Arava 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arava 20 mg potahované tablety
leflunomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet.
50 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL PRO BALENÍ V BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Arava 100 mg potahované tablety
leflunomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg leflunomidu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu (další informace viz Příbalová informace).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

3 potahované tablety

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/118/009 3 tablety

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Arava 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arava 100 mg potahované tablety
leflunomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi-Aventis

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Arava 10 mg potahované tablety leflunomidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Arava a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Arava užívat
3. Jak se přípravek Arava užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Arava uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Arava a k čemu se používá

Přípravek Arava patří do skupiny látek nazývaných antirevmatické léky. Obsahuje léčivou látku, která se nazývá leflunomid.

Přípravek Arava se užívá k léčení dospělých pacientů s aktivní revmatoidní nebo s aktivní psoriatickou artritidou.

Mezi příznaky revmatoidní artritidy patří zánět kloubů, otoky, ztížený pohyb a bolesti. Další příznaky, které ovlivňují celé tělo, jsou ztráta chuti k jídlu, horečka, ztráta energie a anemie (nedostatek červených krvinek).

Mezi příznaky aktivní psoriatické artritidy patří zánět kloubů, otoky, ztížený pohyb, bolesti a oblasti se zarudlou, šupinatou kůží (kožní léze).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Arava užívat

Neužívejte přípravek Arava

- pokud jste někdy měl(a) **alergickou** reakci na leflunomid (zejména vážnou kožní reakci často doprovázenou horečkou, bolestí kloubů, červenými skvrnami na kůži nebo puchýři, např. Stevens-Johnsonův syndrom) nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo pokud jste měl(a) alergickou reakci na teriflunomid (používaný k léčbě roztroušené sklerózy),
- pokud máte jakékoliv **potíže s játry**,
- pokud máte středně závažné nebo závažné **potíže s ledvinami**,
- pokud máte velmi malé množství **proteinů v krvi** (hypoproteinemie),
- pokud trpíte jakýmikoliv potížemi, které ovlivňují **obranyschopnost** Vašeho organismu (např. AIDS),
- pokud máte jakékoliv potíže s funkcí **kostní dřeně** nebo pokud máte značně snížený počet červených nebo bílých krvinek v krvi nebo nízký počet krevních destiček,
- pokud trpíte **vážnou infekcí**,

- pokud jste **těhotná**, myslíte si, že byste mohla být těhotná, nebo kojíte.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Arava se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- pokud jste někdy trpěli zánětem plic (**intersticiální plicní nemocí**).
- pokud jste někdy měl(a) **tuberkulózu** nebo pokud jste byl(a) v blízkém kontaktu s někým, kdo má nebo měl tuberkulózu. Váš lékař může provést testy, aby zjistil, zda máte tuberkulózu.
- pokud jste **muž** a přejete stát se otcem dítěte. Protože nelze vyloučit přechod přípravku Arava do spermatu, má být během léčby přípravkem Arava používána spolehlivá antikoncepce. Muži, kteří se chtějí stát otcem dítěte, by se měli obrátit na svého lékaře, který jim může doporučit přerušování užívání přípravku Arava a podání určitých léků k rychlejšímu a dostatečnému odstranění přípravku Arava z organismu. Potom bude třeba udělat krevní test, aby se potvrdilo, že přípravek Arava byl z Vašeho těla dostatečně vyloučen, a pak je třeba počkat alespoň další 3 měsíce před pokusem o oplodnění.
- pokud máte podstoupit specifický krevní test (vyšetření hladiny vápníku), protože mohou být zjištěny falešně nízké hladiny vápníku.
- pokud máte podstoupit nebo jste nedávno podstoupil(a) velkou operaci nebo pokud máte po operaci stále nezhojenou ránu. Přípravek Arava může zhoršit hojení ran.

Přípravek Arava může někdy působit potíže s krví, játry, plicemi nebo nervy v ruce či nohou. Také může způsobit některé závažné alergické reakce [včetně lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)] nebo zvýšit riziko závažné infekce. Pro více informací si, prosím, přečtěte bod 4 (Možné nežádoucí účinky).

DRESS se zpočátku projevuje příznaky podobnými chřipce a vyrážkou v obličeji s následným rozšířením vyrážky zároveň s vysokou horečkou, vzestupem hladin jaterních enzymů zjištěných při vyšetření krve a rovněž zvýšením počtu určitého typu bílých krvinek v krvi (eozinofilie) a zvětšením lymfatických uzlin.

Lékař Vám bude před začátkem a během léčby přípravkem Arava v pravidelných intervalech dělat **krevní testy**, aby Vám kontroloval krvinky a játra. Také Vám bude pravidelně kontrolovat tlak krve, protože přípravek Arava může působit jeho zvýšení.

Pokud trpíte dlouhodobým průjmem z neznámých důvodů, informujte svého lékaře. Váš lékař může provést další vyšetření za účelem stanovení příčiny průjmu. %

%

Informujte svého lékaře, pokud se u Vás během léčby přípravkem Arava objeví kožní vřed (viz také bod 4).

Děti a dospívající

Používání přípravku Arava se nedoporučuje u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Arava

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i léčivých přípravků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Je to zvláště důležité pokud užíváte:

- jiné léčivé přípravky na revmatoidní artritidu jako jsou antimalarika (např. chlorochin a hydroxychlorochin), intramuskulární (podávané do svalů) nebo ústně podávané zlato, D-penicilamin, azathioprin a jiné imunosupresivní (snižující imunitu) léčivé přípravky (např. metotrexát), protože tyto kombinace se nedoporučují
- warfarin a jiné perorální přípravky (přípravky užívané ústy) používané ke snížení srážlivosti krve, protože je nutné pečlivé sledování, aby se snížilo riziko vedlejších nežádoucích účinků tohoto léčivého přípravku
- teriflunomid na roztroušenou sklerózu
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid nebo rosiglitazon k léčbě cukrovky (diabetu)

- daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel nebo topotecan na léčbu rakoviny
- duloxetin na depresi, inkontinenci moči nebo na onemocnění ledvin u diabetiků
- alosetron k léčbě závažného průjmu
- teofylin na astma
- tizanidin na uvolnění svalů
- perorální antikoncepci (obsahující ethinylestradiol a levonorgestrel)
- cefaklor, benzylpenicilin (penicilin G), ciprofloxacín na infekce
- indometacin, ketoprofen na bolest a zánět
- furosemid na srdeční onemocnění (diuretikum, pilulky na odvodnění)
- zidovudin na HIV infekci
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin na snížení vysoké hladiny cholesterolu
- sulfasalazin na zánětlivé onemocnění střev nebo revmatoidní artritidu
- léčivý přípravek nazývaný kolestyramin (užívaný ke snížení vysoké hladiny cholesterolu) nebo aktivní uhlí, protože tyto léčivé přípravky mohou snížit množství přípravku Arava vstřebané do organismu

Pokud již užíváte nesteroidní **protizánětlivé** léčivé přípravky (NSAID) a/nebo **kortikosteroidy**, můžete je dále používat i po zahájení léčby přípravkem Arava.

Očkování

V případě, že musíte být očkován(a), poraďte se se svým lékařem. Některé očkovací látky by se během užívání přípravku Arava a nějaký čas po skončení jejího užívání neměly podávat.

Přípravek Arava s jídlem, pitím a alkoholem

Přípravek Arava je možné užívat nezávisle na jídle.

Během léčby přípravkem Arava se nedoporučuje konzumace alkoholu. Pití alkoholu během užívání přípravku Arava může zvýšit možnost poškození jater.

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek Arava, pokud jste **těhotná** nebo si myslíte, že byste **těhotná** mohla být. Jste-li těhotná nebo otěhotníte během léčby přípravkem Arava, je zvýšené riziko, že se u Vašeho dítěte objeví závažné vrozené vady. Ženy, které jsou ve věku, kdy mohou otěhotnět, nesmí užívat přípravek Arava bez používání spolehlivých antikoncepčních metod.

Sdělte svému lékaři, pokud plánujete otěhotnět po ukončení užívání přípravku Arava, protože je třeba se ujistit, že všechny stopy přípravku Arava byly z těla vyloučeny před tím, než se pokusíte otěhotnět. To může trvat až 2 roky. Užíváním určitých léků, které urychlí odstranění přípravku Arava z Vašeho organismu, může být tato doba zkrácena na několik týdnů.

V každém případě má být potvrzeno krevními testy, že přípravek Arava byl z Vašeho organismu dostatečně odstraněn, a i poté byste měla vyčkat alespoň další měsíc, než otěhotníte.

Pro další informace o laboratorních testech kontaktujte, prosím, svého lékaře.

Pokud máte podezření, že jste otěhotněla během užívání přípravku Arava nebo během následujících dvou let po ukončení léčby, musíte **ihned** požádat lékaře o provedení těhotenského testu. Pokud test těhotenství potvrdí, Váš lékař může rozhodnout o léčbě určitými léčivými přípravky, aby se přípravek Arava rychleji a dostatečně vyloučil z Vašeho organismu, a snížil tak riziko pro Vaše dítě.

Neužívejte přípravek Arava, pokud **kojíte**, protože leflunomid přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Arava může způsobit, že cítíte závratě, což může zhoršit Vaši schopnost soustředit se a reagovat. Pokud máte pocit, že jsou Vaše schopnosti zhoršeny, neřídte ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Arava obsahuje laktosu

Pokud Vám lékař řekl, že jste alergický(á) na některé druhy cukrů, poraďte se s ním před užitím tohoto léku.

3. Jak se přípravek Arava užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

První tři dny je obvyklá počáteční dávka 100 mg leflunomidu jednou denně. Poté potřebuje většina pacientů dávku:

- Pro revmatoidní artritidu: 10 nebo 20 mg přípravku Arava denně v závislosti na závažnosti onemocnění.
- Pro psoriatickou artritidu: 20 mg přípravku Arava denně.

Polykejte tablety celé s dostatečným množstvím vody.

Může trvat 4 týdny nebo déle, než začnete pociťovat zlepšení svého stavu. Někteří pacienti dokonce mohou zaznamenat ještě další zlepšení po 4 až 6 měsících léčby.

Přípravek Arava se obvykle užívá dlouhodobě.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Arava, než jste měl(a):

Pokud si vezmete více přípravku Arava než máte, obraťte se na svého lékaře nebo jinou lékařskou pomoc. Je-li to možné, vezměte s sebou tablety nebo krabičku, abyste je ukázal(a) lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Arava

Pokud si zapomenete vzít dávku, vezměte si ji hned, jakmile jste si vzpomněl(a), pokud není již čas pro příští dávku. Neberte dvojitou dávku, abyste doplnil(a) zapomenutou dávku.

Máte-li jakékoliv další otázky, týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě sdělte svému lékaři a přestaňte užívat přípravek Arava:

- jestliže pociťíte **slabost**, zmatenost nebo závrať nebo máte **potíže s dýcháním**, protože to mohou být příznaky závažné alergické reakce,
- jestliže se u Vás objeví **kožní vyrážka** nebo **vředy v ústech**, protože se může jednat o závažné, někdy život ohrožující reakce [např. Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)], viz bod 2.

Okamžitě sdělte svému lékaři, jestliže se u Vás objeví:

- **bledá pokožka, unavenost** nebo **podlitiny**, protože to mohou být příznaky onemocnění krve způsobené nerovnováhou jednotlivých typů krevních buněk, z nichž se krev skládá,
- **unavenost, bolest břicha** nebo **žloutenka** (žluté zbarvení očí nebo kůže), protože to mohou být příznaky závažných stavů jako je selhání jater, které může být smrtelné,
- jakékoliv příznaky **infekce** jako jsou **horečka, bolest v krku** nebo **kašel**, protože tento přípravek může zvýšit riziko závažné infekce, která může být život ohrožující,
- **kašel** nebo **dýchací potíže**, protože mohou ukazovat na plicní potíže (intersticiální plicní onemocnění nebo plicní hypertenzi),
- neobvyklé brnění, slabost nebo bolest v rukou či nohou, protože může jít o problémy s nervy (tzv. periferní neuropatie).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- mírné snížení počtu bílých krvinek (leukopenie),
- mírné alergické reakce,
- snížení chuti k jídlu, úbytek hmotnosti (obvykle nevýznamný),
- unavenost (astenie),
- bolest hlavy, závrať,
- abnormální kožní citlivost jako mravenčení (parestezie),
- mírné zvýšení krevního tlaku,
- zánět tlustého střeva (kolitida),
- průjem,
- nevolnost, zvracení,
- zánět v ústech, tvorba vředů v ústech,
- bolesti břicha,
- zvýšení výsledků některých jaterních testů,
- zvýšené vypadávání vlasů,
- ekzém, suchá kůže, vyrážka, svědění,
- tendonitida (bolest způsobená zánětem blány obklopující šlachy, obvykle na nohou nebo na rukou),
- zvýšená hladina některých enzymů v krvi (kreatinfosfokinázy),
- problémy s nervy v rukou či nohou (periferní neuropatie).

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- pokles počtu červených krvinek (anemie) a pokles počtu krevních destiček (trombocytopenie),
- snížené hladiny draslíku v krvi,
- úzkost,
- poruchy chuti,
- kopřivka (dráždivá vyrážka),
- přetržení šlachy,
- zvýšení hladin tuku v krvi (cholesterol a triglyceridy),
- snížení hladin fosfátů v krvi.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- zvýšený počet krvinek nazývaných eozinofily (eozinofilie); mírné snížení počtu bílých krvinek (leukopenie); snížení počtu všech krvinek (pancytopenie),
- výrazné zvýšení krevního tlaku,
- zánět plic (intersticiální onemocnění plicní),
- zvýšení některých výsledků jaterních testů, které se mohou vyvinout do tak závažných stavů, jako jsou zánět jater a žloutenka,
- těžké infekce zvané sepse, které mohou být smrtelné,
- zvýšení hladin některých enzymů v krvi (laktátdehydrogenáza).

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)

- výrazné snížení počtu některých bílých krvinek (agranulocytóza),
- závažné nebo potenciálně závažné alergické reakce,
- zánět krevních cév (vaskulitida, včetně kožní nekrotizující vaskulitidy),
- nervové potíže v rukou a nohou (periferní neuropatie),
- zánět slinivky břišní (pankreatitida),
- závažné poškození jater, jako je jaterní selhání nebo nekróza, které mohou být smrtelné,
- závažné, někdy život ohrožující reakce (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multifonní erytém).

Jiné nežádoucí účinky, jako je selhání jater, snížení hladiny kyseliny močové v krvi, plicní hypertenze, mužská neplodnost (která je vratná, jakmile je léčba tímto přípravkem ukončena), kožní lupus (charakterizovaný vyrážkou/erytémem na oblastech kůže vystavených světlu), lupénka (nový výskyt nebo zhoršení), DRESS a kožní vřed (okrouhlý, otevřený bolák na kůži, přes který lze vidět podkožní tkáň) se také mohou vyskytnout s frekvencí, která není známa.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak se přípravek Arava uchovává

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Blistr: Uchovávejte v původním obalu.

Lahvička: Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Arava obsahuje

- Léčivou látkou je leflunomid. Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.
- Pomocnými látkami jsou: kukuřičný škrob, povidon (E1201), krospovidon (E1202), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát (E470b) a monohydrát laktosy v jádru tablety a dále mastek (E553b), hypromelosa (E464), oxid titaničitý (E171) a makrogol 8000 v potahu tablety.

Jak přípravek Arava vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Arava 10 mg jsou bílé až téměř bílé kulaté potahované tablety.
Na jedné straně vyraženo: ZBN.

Tablety jsou baleny do blistrů nebo lahviček.

Dostupná jsou balení po 30 a 100 tabletách.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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 AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis france
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

Genzyme Europe 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Arava 20 mg potahované tablety leflunomidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Arava a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Arava užívat
3. Jak se přípravek Arava užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Arava uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Arava a k čemu se používá

Přípravek Arava patří do skupiny látek nazývaných antirevmatické léky. Obsahuje léčivou látku, která se nazývá leflunomid.

Přípravek Arava se užívá k léčení dospělých pacientů s aktivní revmatoidní nebo s aktivní psoriatickou artritidou.

Mezi příznaky revmatoidní artritidy patří zánět kloubů, otoky, ztížený pohyb a bolesti. Další příznaky, které ovlivňují celé tělo, jsou ztráta chuti k jídlu, horečka, ztráta energie a anemie (nedostatek červených krvinek).

Mezi příznaky aktivní psoriatické artritidy patří zánět kloubů, otoky, ztížený pohyb, bolesti a oblasti se zarudlou, šupinatou kůží (kožní léze).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Arava užívat

Neužívejte přípravek Arava

- pokud jste někdy měl(a) **alergickou** reakci na leflunomid (zejména vážnou kožní reakci často doprovázenou horečkou, bolestí kloubů, červenými skvrnami na kůži nebo puchýři, např. Stevens-Johnsonův syndrom) nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo pokud jste měl(a) alergickou reakci na teriflunomid (používaný k léčbě roztroušené sklerózy),
- pokud máte jakékoliv **potíže s játry**,
- pokud máte středně závažné nebo závažné **potíže s ledvinami**,
- pokud máte velmi malé množství **proteinů v krvi** (hypoproteinemie),
- pokud trpíte jakýmkoliv potíže, které ovlivňují **obranyschopnost** Vašeho organismu (např. AIDS),
- pokud máte jakékoliv potíže s funkcí **kostní dřeně** nebo pokud máte značně snížený počet červených nebo bílých krvinek v krvi nebo nízký počet krevních destiček,
- pokud trpíte **vážnou infekcí**,

- pokud jste **těhotná**, myslíte si, že byste mohla být těhotná, nebo kojíte.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Arava se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- pokud jste někdy trpěli zánětem plic (**intersticiální plicní nemocí**).
- pokud jste někdy měl(a) **tuberkulózu** nebo pokud jste byl(a) v blízkém kontaktu s někým, kdo má nebo měl tuberkulózu. Váš lékař může provést testy, aby zjistil, zda máte tuberkulózu.
- pokud jste **muž** a přejete stát se otcem dítěte. Protože nelze vyloučit přechod přípravku Arava do spermatu, má být během léčby přípravkem Arava používána spolehlivá antikoncepce. Muži, kteří se chtějí stát otcem dítěte, by se měli obrátit na svého lékaře, který jim může doporučit přerušování užívání přípravku Arava a podání určitých léků k rychlejšímu a dostatečnému odstranění přípravku Arava z organismu. Potom bude třeba udělat krevní test, aby se potvrdilo, že přípravek Arava byl z Vašeho těla dostatečně vyloučen, a pak je třeba počkat ještě alespoň další 3 měsíce před pokusem o oplodnění.
- pokud máte podstoupit specifický krevní test (vyšetření hladiny vápníku), protože mohou být zjištěny falešně nízké hladiny vápníku.
- pokud máte podstoupit nebo jste nedávno podstoupil(a) velkou operaci nebo pokud máte po operaci stále nezhojenou ránu. Přípravek Arava může zhoršit hojení ran.

Přípravek Arava může někdy působit potíže s krví, játry, plicemi nebo nervy v ruce či nohou. Také může způsobit některé závažné alergické reakce [včetně lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)] nebo zvýšit riziko závažné infekce. Pro více informací si, prosím, přečtěte bod 4 (Možné nežádoucí účinky).

DRESS se zpočátku projevuje příznaky podobnými chřipce a vyrážkou v obličeji s následným rozšířením vyrážky zároveň s vysokou horečkou, vzestupem hladin jaterních enzymů zjištěných při vyšetření krve a rovněž zvýšením počtu určitého typu bílých krvinek v krvi (eozinofilie) a zvětšením lymfatických uzlin.

Lékař Vám bude před začátkem a během léčby přípravkem Arava v pravidelných intervalech dělat **krevní testy**, aby Vám kontroloval krvinky a játra. Také Vám bude pravidelně kontrolovat tlak krve, protože přípravek Arava může působit jeho zvýšení.

Pokud trpíte dlouhodobým průjmem z neznámých důvodů, informujte svého lékaře. Váš lékař může provést další vyšetření za účelem stanovení příčiny průjmu.

☺

Informujte svého lékaře, pokud se u Vás během léčby přípravkem Arava objeví kožní vřed (viz také bod 4).

Děti a dospívající

Používání přípravku Arava se nedoporučuje u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Arava

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i léčivých přípravků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Je to zvláště důležité pokud užíváte:

- jiné léčivé přípravky na revmatoidní artritidu jako jsou antimalarika (např. chlorochin a hydroxychlorochin), intramuskulární (podávané do svalu) nebo ústně podávané zlato, D-penicilamin, azathioprin a jiné imunosupresivní (snižující imunitu) léčivé přípravky (např. metotrexát), protože tyto kombinace se nedoporučují
- warfarin a jiné perorální přípravky (přípravky užívané ústy) používané ke snížení srážlivosti krve, protože je nutné pečlivé sledování, aby se snížilo riziko vedlejších nežádoucích účinků tohoto léčivého přípravku
- teriflunomid na roztroušenou sklerózu
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid nebo rosiglitazon k léčbě cukrovky (diabetu)

- daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel nebo topotecan na léčbu rakoviny
- duloxetin na depresi, inkontinenci moči nebo na onemocnění ledvin u diabetiků
- alosetron k léčbě závažného průjmu
- teofylin na astma
- tizanidin na uvolnění svalů
- perorální antikoncepci (obsahující ethinylestradiol a levonorgestrel)
- cefaklor, benzylpenicilin (penicilin G), ciprofloxacín na infekce
- indometacin, ketoprofen na bolest a zánět
- furosemid na srdeční onemocnění (diuretikum, pilulky na odvodnění)
- zidovudin na HIV infekci
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin na snížení vysoké hladiny cholesterolu
- sulfasalazin na zánětlivé onemocnění střev nebo revmatoidní artritidu
- léčivý přípravek nazývaný kcholestyramin (užívaný ke snížení vysoké hladiny cholesterolu) nebo aktivní uhlí, protože tyto léčivé přípravky mohou snížit množství přípravku Arava vstřebané do organismu

Pokud již užíváte nesteroidní **protizánětlivé** léčivé přípravky (NSAID) a/nebo **kortikosteroidy**, můžete je dále používat i po zahájení léčby přípravkem Arava.

Očkování

V případě, že musíte být očkovan(a), poraďte se se svým lékařem. Některé očkovací látky by se během užívání přípravku Arava a nějaký čas po skončení jejího užívání neměly podávat.

Přípravek Arava s jídlem, pitím a alkoholem

Přípravek Arava je možné užívat nezávisle na jídle.

Během léčby přípravkem Arava se nedoporučuje konzumace alkoholu. Pití alkoholu během užívání přípravku Arava může zvýšit možnost poškození jater.

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek Arava, pokud jste **těhotná**, nebo si myslíte, že byste **těhotná** mohla být. Jste-li těhotná nebo otěhotníte během léčby přípravkem Arava, je zvýšené riziko, že se u Vašeho dítěte objeví závažné vrozené vady. Ženy, které jsou ve věku, kdy mohou otěhotnět, nesmí užívat přípravek Arava bez používání spolehlivých antikoncepčních metod.

Sdělte svému lékaři, pokud plánujete otěhotnět po ukončení užívání přípravku Arava, protože je třeba se ujistit, že všechny stopy přípravku Arava byly z těla vyloučeny před tím, než se pokusíte otěhotnět. To může trvat až 2 roky. Užíváním určitých léků, které urychlí odstranění přípravku Arava z Vašeho organismu, může být tato doba zkrácena na několik týdnů.

V každém případě má být potvrzeno krevními testy, že přípravek Arava byl z Vašeho organismu dostatečně odstraněn, a i poté byste měla vyčkat alespoň další měsíc, než otěhotníte.

Pro další informace o laboratorních testech kontaktujte, prosím, svého lékaře.

Pokud máte podezření, že jste otěhotněla během užívání přípravku Arava nebo během následujících dvou let po ukončení léčby, musíte **ihned** požádat lékaře o provedení těhotenského testu. Pokud test těhotenství potvrdí, Váš lékař může rozhodnout o léčbě určitými léčivými přípravky, aby se přípravek Arava rychleji a dostatečně vyloučil z Vašeho organismu, a snížil tak riziko pro Vaše dítě.

Neužívejte přípravek Arava, pokud kojíte, protože leflunomid přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Arava může způsobit, že cítíte závratě, což může zhoršit Vaši schopnost soustředit se a reagovat. Pokud máte pocit, že jsou Vaše schopnosti zhoršeny, neřídte ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Arava obsahuje laktosu

Pokud Vám lékař řekl, že jste alergický(á) na některé druhy cukrů, poraďte se s ním před užitím tohoto léku.

3. Jak se přípravek Arava užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

První tři dny je obvyklá počáteční dávka 100 mg leflunomidu jednou denně. Poté potřebuje většina pacientů dávku:

- Pro revmatoidní artritidu: 10 nebo 20 mg přípravku Arava denně v závislosti na závažnosti onemocnění.
- Pro psoriatickou artritidu: 20 mg přípravku Arava denně.

Polykejte tablety celé s dostatečným množstvím vody.

Může trvat 4 týdny nebo déle, než začnete pociťovat zlepšení svého stavu. Někteří pacienti dokonce mohou zaznamenat ještě další zlepšení po 4 až 6 měsících léčby.

Přípravek Arava se obvykle užívá dlouhodobě.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Arava, než jste měl(a)

Pokud si vezmete více přípravku Arava než máte, obraťte se na svého lékaře nebo jinou lékařskou pomoc. Je-li to možné, vezměte s sebou tablety nebo krabičku, abyste je ukázal(a) lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Arava

Pokud si zapomenete vzít dávku, vezměte si ji hned, jakmile jste si vzpomněl(a), pokud není již čas pro příští dávku. Neberte dvojitou dávku, abyste doplnil(a) zapomenutou dávku.

Máte-li jakékoliv další otázky, týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě sdělte svému lékaři a přestaňte užívat přípravek Arava:

- jestliže pociťíte **slabost**, zmatenost nebo závrať nebo máte **potíže s dýcháním**, protože to mohou být příznaky závažné alergické reakce,
- jestliže se u Vás objeví **kožní vyrážka** nebo **vředy v ústech**, protože se může jednat o závažné, někdy život ohrožující reakce [např. Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)], viz bod 2.

Okamžitě sdělte svému lékaři, jestliže se u Vás objeví:

- **bledá pokožka, unavenost** nebo **podlitiny**, protože to mohou být příznaky onemocnění krve způsobené nerovnováhou jednotlivých typů krevních buněk, z nichž se krev skládá,
- **unavenost, bolest břicha** nebo **žloutenka** (žluté zbarvení očí nebo kůže), protože to mohou být příznaky závažných stavů jako je selhání jater, které může být smrtelné,
- jakékoliv příznaky **infekce** jako jsou **horečka, bolest v krku** nebo **kašel**, protože tento přípravek může zvýšit riziko závažné infekce, která může být život ohrožující,
- **kašel** nebo **dýchací potíže**, protože mohou ukazovat na plicní potíže (intersticiální plicní onemocnění nebo plicní hypertenzi),
- neobvyklé brnění, slabost nebo bolest v rukou či nohou, protože může jít o problémy s nervy (tzv. periferní neuropatie).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- mírné snížení počtu bílých krvinek (leukopenie),

- mírné alergické reakce,
- snížení chuti k jídlu, úbytek hmotnosti (obvykle nevýznamný),
- unavenost (astenie),
- bolest hlavy, závrať,
- abnormální kožní citlivost jako mravenčení (parestazie),
- mírné zvýšení krevního tlaku,
- zánět tlustého střeva (kolitida),
- průjem,
- nevolnost, zvracení,
- zánět v ústech, tvorba vředů v ústech,
- bolesti břicha,
- zvýšení výsledků některých jaterních testů,
- zvýšené vypadávání vlasů,
- ekzém, suchá kůže, vyrážka, svědění,
- tendonitida (bolest způsobená zánětem blány obklopující šlachy, obvykle na nohou nebo na rukou),
- zvýšená hladina některých enzymů v krvi (kreatinfosfokinázy),
- problémy s nervy v rukou či nohou (periferní neuropatie).

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- pokles počtu červených krvinek (anemie) a pokles počtu krevních destiček (trombocytopenie),
- snížené hladiny draslíku v krvi,
- úzkost,
- poruchy chuti,
- kopřivka (dráždivá vyrážka),
- přetržení šlachy,
- zvýšení hladin tuku v krvi (cholesterol a triglyceridy),
- snížení hladin fosfátů v krvi.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- zvýšený počet krvinek nazývaných eozinofily (eozinofilie); mírné snížení počtu bílých krvinek (leukopenie); snížení počtu všech krvinek (pancytopenie),
- výrazné zvýšení krevního tlaku,
- zánět plic (intersticiální onemocnění plicní),
- zvýšení některých výsledků jaterních testů, které se mohou vyvinout do tak závažných stavů, jako jsou zánět jater a žloutenka,
- těžké infekce zvané sepse, které mohou být smrtelné,
- zvýšení hladin některých enzymů v krvi (laktátdehydrogenáza).

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)

- výrazné snížení počtu některých bílých krvinek (agranulocytóza),
- závažné nebo potenciálně závažné alergické reakce,
- zánět krevních cév (vaskulitida, včetně kožní nekrotizující vaskulitidy),
- nervové potíže v rukou a nohou (periferní neuropatie),
- zánět slinivky břišní (pankreatitida),
- závažné poškození jater, jako je jaterní selhání nebo nekróza, které mohou být smrtelné,
- závažné, někdy život ohrožující reakce (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multifonní erytém).

Jiné nežádoucí účinky jako je selhání jater, snížení hladiny kyseliny močové v krvi, plicní hypertenze, mužská neplodnost (která je vratná, jakmile je léčba tímto přípravkem ukončena), kožní lupus (charakterizovaný vyrážkou/erytémem na oblastech kůže vystavených světlu), lupénka (nový výskyt nebo zhoršení), DRESS a kožní vřed (okrouhlý, otevřený bolák na kůži, přes který lze vidět podkožní tkáň) se také mohou vyskytnout s frekvencí, která není známa.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak se přípravek Arava uchovává

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Blistr: Uchovávejte v původním obalu.

Lahvička: Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Arava obsahuje

- Léčivou látkou je leflunomid. Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.
- Pomocnými látkami jsou: kukuřičný škrob, povidon (E1201), krospovidon (E1202), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát (E470b) a monohydrát laktosy v jádru tablety a dále mastek (E553b), hypromelosa (E464), oxid titaničitý (E171) a makrogol 8000 a žlutý oxid železitý (E172) v potahu tablety.

Jak přípravek Arava vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Arava 20 mg potahované tablety jsou nažloutlé až okrové ve tvaru trojúhelníku. Na jedné straně vyraženo: ZBO.

Tablety jsou baleny do blistrů nebo lahviček.
Dostupná jsou balení po 30, 50 a 100 tabletách.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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 AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis france
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

Genzyme Europe 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Arava 100 mg potahované tablety leflunomidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému, lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě, jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Arava a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Arava užívat
3. Jak se přípravek Arava užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Arava uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Arava a k čemu se používá

Přípravek Arava patří do skupiny látek nazývaných antirevmatické léky. Obsahuje léčivou látku, která se nazývá leflunomid.

Přípravek Arava se užívá k léčení dospělých pacientů s aktivní revmatoidní nebo s aktivní psoriatickou artritidou.

Mezi příznaky revmatoidní artritidy patří zánět kloubů, otoky, ztížený pohyb a bolesti. Další příznaky, které ovlivňují celé tělo, jsou ztráta chuti k jídlu, horečka, ztráta energie a anemie (nedostatek červených krvinek).

Mezi příznaky aktivní psoriatické artritidy patří zánět kloubů, otoky, ztížený pohyb, bolesti a oblasti se zarudlou, šupinatou kůží (kožní léze).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Arava užívat

Neužívejte přípravek Arava

- pokud jste někdy měl(a) **alergickou** reakci na leflunomid (zejména vážnou kožní reakci často doprovázenou horečkou, bolestí kloubů, červenými skvrnami na kůži nebo puchýři, např. Stevens-Johnsonův syndrom) nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo pokud jste měl(a) alergickou reakci na teriflunomid (používaný k léčbě roztroušené sklerózy),
- pokud máte jakékoliv **potíže s játry**,
- pokud máte středně závažné nebo závažné **potíže s ledvinami**,
- pokud máte velmi malé množství **proteinů v krvi** (hypoproteinemie),
- pokud trpíte jakýmkoliv potížemi, které ovlivňují **obranyschopnost** Vašeho organismu (např. AIDS),
- pokud máte jakékoliv potíže s funkcí **kostní dřeně** nebo pokud máte značně snížený počet červených nebo bílých krvinek v krvi nebo nízký počet krevních destiček,
- pokud trpíte **vážnou infekcí**,

- pokud jste **těhotná**, myslíte si, že byste mohla být těhotná, nebo kojíte.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Arava se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- pokud jste někdy trpěli zánětem plic (**intersticiální plicní nemocí**).
- pokud jste někdy měl(a) **tuberkulózu** nebo pokud jste byl(a) v blízkém kontaktu s někým, kdo má nebo měl tuberkulózu. Váš lékař může provést testy, aby zjistil, zda máte tuberkulózu.
- pokud jste **muž** a přejete stát se otcem dítěte. Protože nelze vyloučit přechod přípravku Arava do spermatu, má být během léčby přípravkem Arava používána spolehlivá antikoncepce. Muži, kteří se chtějí stát otcem dítěte, by se měli obrátit na svého lékaře, který jim může doporučit přerušování užívání přípravku Arava a podání určitých léků k rychlejšímu a dostatečnému odstranění přípravku Arava z organismu. Potom bude třeba udělat krevní test, aby se potvrdilo, že přípravek Arava byl z Vašeho těla dostatečně vyloučen, a pak je třeba počkat alespoň další 3 měsíce před pokusem o oplodnění.
- pokud máte podstoupit specifický krevní test (vyšetření hladiny vápníku), protože mohou být zjištěny falešně nízké hladiny vápníku.
- pokud máte podstoupit nebo jste nedávno podstoupil(a) velkou operaci nebo pokud máte po operaci stále nezhojenou ránu. Přípravek Arava může zhoršit hojení ran.

Přípravek Arava může někdy působit potíže s krví, játry, plicemi nebo nervy v ruce či nohou. Také může způsobit některé závažné alergické reakce [včetně lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)] nebo zvýšit riziko závažné infekce. Pro více informací si, prosím, přečtěte bod 4 (Možné nežádoucí účinky).

DRESS se zpočátku projevuje příznaky podobnými chřipce a vyrážkou v obličeji s následným rozšířením vyrážky zároveň s vysokou horečkou, vzestupem hladin jaterních enzymů zjištěných při vyšetření krve a rovněž zvýšením počtu určitého typu bílých krvinek v krvi (eozinofilie) a zvětšením lymfatických uzlin.

Lékař Vám bude před začátkem a během léčby přípravkem Arava v pravidelných intervalech dělat **krevní testy**, aby Vám kontroloval krvinky a játra. Také Vám bude pravidelně kontrolovat tlak krve, protože přípravek Arava může působit jeho zvýšení.

Pokud trpíte dlouhodobým průjmem z neznámých důvodů, informujte svého lékaře. Váš lékař může provést další vyšetření za účelem stanovení příčiny průjmu.

☺

Informujte svého lékaře, pokud se u Vás během léčby přípravkem Arava objeví kožní vřed (viz také bod 4).

Děti a dospívající

Používání přípravku Arava se nedoporučuje u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Arava

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i léčivých přípravků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Je to zvláště důležité pokud užíváte:

- jiné léčivé přípravky na revmatoidní artritidu jako jsou antimalarika (např. chlorochin a hydroxychlorochin), intramuskulární (podávané do svalů) nebo ústně podávané zlato, D-penicilamin, azathioprin a jiné imunosupresivní (snižující imunitu) léčivé přípravky (např. metotrexát), protože tyto kombinace se nedoporučují
- warfarin a jiné perorální přípravky (přípravky užívané ústy) používané ke snížení srážlivosti krve, protože je nutné pečlivé sledování, aby se snížilo riziko vedlejších nežádoucích účinků tohoto léčivého přípravku
- teriflunomid na roztroušenou sklerózu
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid nebo rosiglitazon k léčbě cukrovky (diabetu)

- daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel nebo topotecan na léčbu rakoviny
- duloxetin na depresi, inkontinenci moči nebo na onemocnění ledvin u diabetiků
- alosetron k léčbě závažného průjmu
- teofylin na astma
- tizanidin na uvolnění svalů
- perorální antikoncepci (obsahující ethinylestradiol a levonorgestrel)
- cefaklor, benzylpenicilin (penicilin G), ciprofloxacin na infekce
- indometacin, ketoprofen na bolest a zánět
- furosemid na srdeční onemocnění (diuretikum, pilulky na odvodnění)
- zidovudin na HIV infekci
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin na snížení vysoké hladiny cholesterolu
- sulfasalazin na zánětlivé onemocnění střev nebo revmatoidní artritidu
- léčivý přípravek nazývaný kolestyramin (užívaný ke snížení vysoké hladiny cholesterolu) nebo aktivní uhlí, protože tyto léčivé přípravky mohou snížit množství přípravku Arava vstřebané do organismu

Pokud již užíváte nesteroidní **protizánětlivé** léčivé přípravky (NSAID) a/nebo **kortikosteroidy**, můžete je dále používat i po zahájení léčby přípravkem Arava.

Očkování

V případě, že musíte být očkovan(a), poraďte se se svým lékařem. Některé očkovací látky by se během užívání přípravku Arava a nějaký čas po skončení jejího užívání neměly podávat.

Přípravek Arava s jídlem, pitím a alkoholem

Přípravek Arava je možné užívat nezávisle na jídle.

Během léčby přípravkem Arava se nedoporučuje konzumace alkoholu. Pití alkoholu během užívání přípravku Arava může zvýšit možnost poškození jater.

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek Arava, pokud jste **těhotná**, nebo si myslíte, že byste **těhotná** mohla být. Jste-li těhotná nebo otěhotníte během léčby přípravkem Arava, je zvýšené riziko, že se u Vašeho dítěte objeví závažné vrozené vady. Ženy, které jsou ve věku, kdy mohou otěhotnět, nesmí užívat přípravek Arava bez používání spolehlivých antikoncepčních metod.

Sdělte svému lékaři, pokud plánujete otěhotnět po ukončení užívání přípravku Arava, protože je třeba se ujistit, že všechny stopy přípravku Arava byly z těla vyloučeny před tím, než se pokusíte otěhotnět. To může trvat až 2 roky. Užíváním určitých léků, které urychlí odstranění přípravku Arava z Vašeho organismu, může být tato doba zkrácen na několik týdnů.

V každém případě má být potvrzeno krevními testy, že přípravek Arava byl z Vašeho organismu dostatečně odstraněn, a i poté byste měla vyčkat alespoň další měsíc, než otěhotníte.

Pro další informace o laboratorních testech kontaktujte, prosím, svého lékaře.

Pokud máte podezření, že jste otěhotněla během užívání přípravku Arava nebo během následujících dvou let po ukončení léčby, musíte **ihned** požádat lékaře o provedení těhotenského testu. Pokud test těhotenství potvrdí, Váš lékař může rozhodnout o léčbě určitými léčivými přípravky, aby se přípravek Arava rychleji a dostatečně vyloučil z Vašeho organismu, a snížil tak riziko pro Vaše dítě.

Neužívejte přípravek Arava, pokud kojíte, protože leflunomid přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Arava může způsobit, že cítíte závrať, což může zhoršit Vaši schopnost soustředit se a reagovat. Pokud máte pocit, že jsou Vaše schopnosti zhoršeny, neříd'te ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Arava obsahuje laktosu

Pokud Vám lékař řekl, že jste alergický(á) na některé druhy cukrů, poraďte se s ním lékařem před užitím tohoto léku.

3. Jak se přípravek Arava užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

První tři dny je obvyklá počáteční dávka 100 mg leflunomidu jednou denně. Poté potřebuje většina pacientů dávku:

- Pro revmatoidní artritidu: 10 nebo 20 mg přípravku Arava denně v závislosti na závažnosti onemocnění.
- Pro psoriatickou artritidu: 20 mg přípravku Arava denně.

Polykejte tablety celé s dostatečným množstvím vody.

Může trvat 4 týdny nebo déle, než začnete pociťovat zlepšení svého stavu. Někteří pacienti dokonce mohou zaznamenat ještě další zlepšení po 4 až 6 měsících léčby.

Přípravek Arava se obvykle užívá dlouhodobě.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Arava, než jste měl(a)

Pokud si vezmete více přípravku Arava než máte, obraťte se na svého lékaře nebo jinou lékařskou pomoc. Je-li to možné, vezměte s sebou tablety nebo krabičku, abyste je ukázal(a) lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Arava

Pokud si zapomenete vzít dávku, vezměte si ji hned, jakmile jste si vzpomněl(a), pokud není již čas pro příští dávku. Neberte dvojitou dávku, abyste doplnil(a) zapomenutou dávku.

Máte-li jakékoliv další otázky, týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě sdělte svému lékaři a přestaňte užívat přípravek Arava:

- jestliže pociťíte **slabost**, zmatenost nebo závrať nebo máte **potíže s dýcháním**, protože to mohou být příznaky závažné alergické reakce,
- jestliže se u Vás objeví **kožní vyrážka** nebo **vředy v ústech**, protože se může jednat o závažné, někdy život ohrožující reakce [např. Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)], viz bod 2.

Okamžitě sdělte svému lékaři, jestliže se u Vás objeví:

- **bledá pokožka, unavenost** nebo **podlitiny**, protože to mohou být příznaky onemocnění krve způsobené nerovnováhou jednotlivých typů krevních buněk, z nichž se krev skládá,
- **unavenost, bolest břicha** nebo **žloutenka** (žluté zbarvení očí nebo kůže), protože to mohou být příznaky závažných stavů jako je selhání jater, které může být smrtelné,
- jakékoliv příznaky **infekce** jako jsou **horečka, bolest v krku** nebo **kašel**, protože tento přípravek může zvýšit riziko závažné infekce, která může být život ohrožující,
- **kašel** nebo **dýchací potíže**, protože mohou ukazovat na plicní potíže (intersticiální plicní onemocnění nebo plicní hypertenze),
- neobvyklé brnění, slabost nebo bolest v rukou či nohou, protože může jít o problémy s nervy (tzv. periferní neuropatie).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- mírné snížení počtu bílých krvinek (leukopenie),
- mírné alergické reakce,
- snížení chuti k jídlu, úbytek hmotnosti (obvykle nevýznamný),
- unavenost (astenie),
- bolest hlavy, závrať,
- abnormální kožní citlivost jako mravenčení (parestezie),
- mírné zvýšení krevního tlaku,
- zánět tlustého střeva (kolitida),
- průjem,
- nevolnost, zvracení,
- zánět v ústech, tvorba vředů v ústech,
- bolesti břicha,
- zvýšení výsledků některých jaterních testů,
- zvýšené vypadávání vlasů,
- ekzém, suchá kůže, vyrážka, svědění,
- tendonitida (bolest způsobená zánětem blány obklopující šlachy, obvykle na nohou nebo na rukou),
- zvýšená hladina některých enzymů v krvi (kreatinfosfokinázy),
- problémy s nervy v rukou či nohou (periferní neuropatie).

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- pokles počtu červených krvinek (anemie) a pokles počtu krevních destiček (trombocytopenie),
- snížené hladiny draslíku v krvi,
- úzkost,
- poruchy chuti,
- kopřivka (dráždivá vyrážka),
- přetržení šlachy,
- zvýšení hladin tuku v krvi (cholesterol a triglyceridy),
- snížení hladin fosfátů v krvi.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- zvýšený počet krvinek nazývaných eozinofily (eozinofilie); mírné snížení počtu bílých krvinek (leukopenie); snížení počtu všech krvinek (pancytopenie),
- výrazné zvýšení krevního tlaku,
- zánět plic (intersticiální onemocnění plicní),
- zvýšení některých výsledků jaterních testů, které se mohou vyvinout do tak závažných stavů, jako jsou zánět jater a žloutenka,
- těžké infekce zvané sepse, které mohou být smrtelné,
- zvýšení hladin některých enzymů v krvi (laktátdehydrogenáza).

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)

- výrazné snížení počtu některých bílých krvinek (agranulocytóza),
- závažné nebo potenciálně závažné alergické reakce,
- zánět krevních cév (vaskulitida, včetně kožní nekrotizující vaskulitidy),
- nervové potíže v rukou a nohou (periferní neuropatie),
- zánět slinivky břišní (pankreatitida),
- závažné poškození jater, jako je jaterní selhání nebo nekróza, které mohou být smrtelné,
- závažné, někdy život ohrožující reakce (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multifonní erytém).

Jiné nežádoucí účinky jako je selhání jater, snížení hladiny kyseliny močové v krvi, plicní hypertenze, mužská neplodnost (která je vratná, jakmile je léčba tímto přípravkem ukončena), kožní lupus (charakterizovaný vyrážkou/erytémem na oblastech kůže vystavených světlu), lupénka (nový výskyt nebo zhoršení), DRESS a kožní vřed (okrouhlý, otevřený bolák na kůži, přes který lze vidět podkožní tkáň) se také mohou vyskytnout s frekvencí, která není známa.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak se přípravek Arava uchovává

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Arava obsahuje

- Léčivou látkou je leflunomid. Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg leflunomidu.
- Pomocnými látkami jsou: kukuřičný škrob, povidon (E1201), krospovidon (E1202), mastek (E553b), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát (E470b) a monohydrát laktosy v jádru tablety a dále mastek (E553b), hypromelosa (E464), oxid titaničitý (E171) a makrogol 8000 v potahu tablety.

Jak přípravek Arava vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Arava 100 mg jsou bílé až téměř bílé kulaté potahované tablety.
Na jedné straně vyraženo: ZBP.

Tablety jsou baleny do blistrů.
Dostupné je balení po 3 tabletách.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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 AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis france
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

Genzyme Europe 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY
V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) leflunomidu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům z observační studie, literatury a spontánních hlášení o zhoršeném pooperačním hojení ran, a vzhledem k věrohodnému mechanismu účinku, považuje výbor PRAC za nutné upozornit na zhoršené hojení ran po operaci. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících leflunomid mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se leflunomidu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících leflunomid zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.