



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/748217/2014  
EMA/H/C/000235

## Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit

---

### Arava

#### Leflunomid

Das vorliegende Dokument ist eine Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) für Arava. Hierin wird erläutert, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) das Arzneimittel beurteilt hat, um zu seinem befürwortenden Gutachten zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und seinen Empfehlungen zu den Anwendungsbedingungen für Arava zu gelangen.

#### Was ist Arava?

Arava ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Leflunomid enthält. Es ist als Tabletten (10 mg, 20 mg und 100 mg) erhältlich.

#### Wofür wird Arava angewendet?

Arava wird zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver rheumatoider Arthritis (einer Immunkrankheit, die eine Gelenkentzündung verursacht) oder aktiver Psoriasis-Arthritis (einer Krankheit, die rote, schuppige Flecken auf der Haut und Gelenkentzündung verursacht) angewendet.

Das Arzneimittel ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich.

#### Wie wird Arava angewendet?

Die Behandlung mit Arava ist von einem Facharzt einzuleiten und zu überwachen, der in der Behandlung von rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis erfahren ist. Bevor Arava verschrieben wird, sowie regelmäßig während der Behandlung sind vom Arzt Bluttests durchzuführen, um die Leber sowie die Zahl der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen des Patienten zu überprüfen.

Die Behandlung mit Arava beginnt in der Regel mit einer Initialdosis von 100 mg einmal täglich über drei Tage, gefolgt von einer Erhaltungsdosis. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 10 mg bis 20 mg einmal täglich bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und 20 mg einmal täglich bei Patienten mit



Psoriasis-Arthritis. Die Wirkung des Arzneimittels setzt normalerweise nach vier bis sechs Wochen ein und kann sich während der nächsten sechs Monate weiter steigern.

## **Wie wirkt Arava?**

Der Wirkstoff in Arava, Leflunomid, ist ein Immunsuppressivum. Er reduziert die Entzündung durch Verringerung der Bildung von Immunzellen, der „Lymphozyten“, die Entzündungen hervorrufen. Leflunomid wirkt, indem es ein Enzym mit der Bezeichnung „Dihydroorotatdehydrogenase“ blockiert, das die Lymphozyten zur Vermehrung benötigen. Sind weniger Lymphozyten vorhanden, lässt die Entzündung nach, was dazu beiträgt, die Symptome der Arthritis zu kontrollieren.

## **Wie wurde Arava untersucht?**

Bei rheumatoider Arthritis wurde Arava in vier Hauptstudien mit mehr als 2 000 Patienten untersucht, in denen es mit Placebo (einer Scheinbehandlung) oder mit Methotrexat oder Sulfasalazin (andere zur Behandlung von rheumatoider Arthritis angewendete Arzneimittel) verglichen wurde. Zwei der Studien dauerten sechs Monate und zwei ein Jahr. Die beiden längeren Studien wurden anschließend verlängert, wobei die Patienten mindestens ein weiteres Jahr mit den Arzneimitteln behandelt wurden.

Bei Psoriasis-Arthritis wurde Arava bei 186 Patienten über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten mit Placebo verglichen.

In allen Studien war der Hauptindikator für die Wirksamkeit die Anzahl der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, was anhand von krankheitsspezifischen Kriterien (Ansprechraten bei rheumatoider Arthritis des American College of Rheumatology sowie die „Psoriatic Arthritis Response Criteria“ des Ansprechens auf die Behandlung von Psoriasis-Arthritis) definiert war.

## **Welchen Nutzen hat Arava in diesen Studien gezeigt?**

Bei rheumatoider Arthritis war Arava wirksamer als Placebo und genauso wirksam wie Sulfasalazin. Zwischen 49 % und 55 % der Patienten, die Arava einnahmen, sprachen auf die Behandlung an, gegenüber 26 % bis 28 % der Patienten, die Placebo erhielten, und 54 % der Patienten unter Sulfasalazin. Diese Ergebnisse wurden in den Verlängerungsstudien aufrechterhalten. Im Lauf des ersten Behandlungsjahres war Arava genauso wirksam wie Methotrexat, jedoch nur, wenn es zusammen mit Folat (einem Vitamin B) angewendet wurde. In der Verlängerungsstudie war Arava nicht so wirksam wie Methotrexat.

Bei Psoriasis-Arthritis war Arava wirksamer als Placebo, wobei 59 % der mit Arava behandelten Patienten auf die Behandlung ansprachen, gegenüber 30 % der Patienten, die Placebo erhielten.

## **Welches Risiko ist mit Arava verbunden?**

Sehr häufige Nebenwirkungen von Arava (die 1 bis 10 von 100 Patienten betreffen können) sind Leukopenie (niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen), leichte allergische Reaktionen, erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte (ein Marker für Muskelschädigungen), Parästhesie (anomale Hautempfindungen wie Kribbeln oder Prickeln), periphere Neuropathie (Nervenschäden in Händen und Füßen), Kopfschmerzen, Schwindel, leichte Erhöhungen des Blutdrucks, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Entzündung der Mundschleimhaut wie beispielsweise Mundulzera, Bauchschmerzen, erhöhte Leberenzymwerte, Haarausfall, Ekzem, Ausschlag, Juckreiz, trockene Haut, Tenosynovitis (Sehnenscheidenentzündung), Appetitverlust, Gewichtsverlust und Asthenie (Schwäche). Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Arava berichteten Nebenwirkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Arava darf nicht bei Patienten angewendet werden, die möglicherweise überempfindlich (allergisch) gegen Leflunomid, Teriflunomid (ein Abbauprodukt von Leflunomid) oder einen der sonstigen Bestandteile sind. Arava darf nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Lebererkrankung;
- schwerer Immunschwäche, wie beispielsweise dem erworbenen Immunschwächesyndrom (AIDS);
- stark eingeschränkter Funktion des Knochenmarks oder niedrigen Blutzellzahlen (rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen bzw. Blutplättchen), die von anderen Krankheiten als einer rheumatoiden oder Psoriasis-Arthritis verursacht werden;
- schweren Infektionen;
- mittelschwerer bis stark eingeschränkter Nierenfunktion;
- schwerer Hypoproteinämie (niedriger Blutproteinspiegel).

Arava darf nicht bei Schwangeren, Frauen, die schwanger werden könnten und keine verlässlichen Verhütungsmittel verwenden, oder während der Stillzeit angewendet werden.

Ärzte, die Arava verschreiben, müssen sich des Risikos des Auftretens von Leberproblemen in Verbindung mit dem Arzneimittel bewusst sein. Außerdem ist bei der Umstellung eines Patienten auf Arava oder bei der Umstellung eines mit Arava behandelten Patienten auf eine andere Behandlung besondere Vorsicht angezeigt.

## **Warum wurde Arava zugelassen?**

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Arava gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erteilen.

## **Welche Maßnahmen werden zur Gewährleistung der sicheren Anwendung von Arava ergriffen?**

Es wurde ein Risikomanagementplan entwickelt, um sicherzustellen, dass Arava so sicher wie möglich angewendet wird. Auf der Grundlage dieses Plans wurden Sicherheitsinformationen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage für Arava aufgenommen, einschließlich geeigneter Vorsichtsmaßnahmen für Angehörige der Heilberufe und Patienten.

Außerdem wird das Unternehmen, das Arava in den Verkehr bringt, sicherstellen, dass Ärzte, die das Arzneimittel voraussichtlich verschreiben, ein Informationspaket erhalten, in dem wichtige Informationen zu den Risiken im Zusammenhang mit Arava und zur Überwachung der Patienten enthalten sind.

## **Weitere Informationen über Arava**

Am 2. September 1999 erteilte die Europäische Kommission eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arava in der gesamten Europäischen Union.

Den vollständigen Wortlaut des EPAR für Arava finden Sie auf der Website der Agentur: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_Public\\_Assessment\\_Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports). Wenn Sie weitere Informationen zur Behandlung mit Arava benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage (ebenfalls Teil des EPAR) oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Zusammenfassung wurde zuletzt im 10-2014 aktualisiert.