Þetta skjal inniheldur samþykktar lyfjaupplýsingar fyrir Arava, þar sem breytingar frá fyrra ferli sem hafa áhrif á lyfjaupplýsingarnar (PSUSA/00001837/202309) eru auðkenndar.

Nánari upplýsingar er að finna á vefsíðu Lyfjastofnunar Evrópu:

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/arava

**VIÐAUKI I**

**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

**1. HEITI LYFS**

Arava 10 mg filmuhúðaðar töflur.

**2. INNIHALDSLÝSING**

Hver tafla inniheldur 10 mg af leflúnómíði

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 78 mg af mjólkursykurseinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Filmuhúðuð tafla.

Hvít eða næstum hvít, kringlótt filmuhúðuð tafla með ZBN áletrað á aðra hliðina.

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Ábendingar**

Leflúnómíð er ætlað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með:

* virka iktsýki, sem sjúkdómstemprandi gigtarlyf (disease-modifying antirheumatic drug (DMARD))
* virka sóraliðbólgu (active psoriatic arthritis).

Nýafstaðin eða yfirstandandi meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum sem hafa eiturverkanir á lifur eða blóð (t.d. metótrexat) getur leitt til aukinnar hættu á alvarlegum aukaverkunum. Með tilliti til þessara kosta/áhættuþátta skal íhuga vandlega hvort hefja á leflúnómíðmeðferð.

Auk þessa geta skipti frá leflúnómíð í annað sjúkdómstemprandi gigtarlyf einnig aukið líkur á hættu á alvarlegum aukaverkunum, jafnvel löngu eftir skiptin, ef útskolunaraðferð er ekki fylgt (sjá kafla 4.4).

**4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Sérfræðingar með reynslu í meðferð iktsýki og sóraliðbólgu eiga að hefja meðferð með lyfinu og hafa eftirlit með henni.

Mæla verður alanínamínótransferasa (ALAT) eða serum glútamopýruvattransferasa (SGPT) samtímis því sem heildarblóðkornatalning, þ.m.t mismunandi hvítkorna- og blóðflagnatalning er gerð, en það skal gera:

* áður en leflúnómíðmeðferð hefst
* á tveggja vikna fresti fyrstu 6 mánuði meðferðar og
* eftir það á 8 vikna fresti (sjá kafla 4.4).

Skammtar

* Við iktsýki: Meðferð með leflúnómíði er venjulega hafin með 100 mg hleðsluskammti einu sinni á sólarhring í 3 sólarhringa. Með því að sleppa hleðsluskammti er hægt að minnka hættu á aukaverkunum (sjá kafla 5.1).

Ráðlagður viðhaldsskammtur er 10 til 20 mg af leflúnómíði einu sinni á sólarhring, háð því hversu alvarlegur (virkur) sjúkdómurinn er.

* Við sóraliðagigt: Meðferð með leflúnómíði er venjulega hafin með 100 mg hleðsluskammti einu sinni á sólarhring í 3 sólarhringa.

Ráðlagður viðhaldsskammtur er 20 mg af leflúnómíði einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.1).

Áhrif meðferðarinnar koma yfirleitt fram eftir 4 til 6 vikur og geta aukist í allt að 4 til 6 mánuði.

Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga nýrnabilun.

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem eru eldri en 65 ára.

*Börn*

Arava er ekki ætlað börnum yngri en 18 ára vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun við barnaliðagigt (juvenile rheumatoid arthritis) (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Arava töflur eru til inntöku. Töflurnar á að gleypa heilar með nægilegu magni af vökva. Fæðuneysla hefur engin áhrif á frásog leflúnómíðs.

**4.3 Frábendingar**

* Ofnæmi (einkum ef sjúklingur hefur áður fengið Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis), regnbogaroði)), fyrir virka efninu, helsta virka umbrotsefninu teriflúnómíði eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

 Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi.

 Sjúklingar með alvarlega ónæmisbælingu, t.d alnæmi (AIDS).

 Sjúklingar með verulega skerta starfsemi beinmergs eða verulegt blóðleysi, hvítfrumnafæð, hvítkornafæð eða blóðflagnafæð af öðrum orsökum en iktsýki eða sóraliðbólgu.

 Sjúklingar með alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.4).

 Sjúklingar með miðlungs eða verulega nýrnabilun, þar sem ekki liggur fyrir nægjanleg reynsla hjá þessum sjúklingahópi.

 Sjúklingar með verulega blóðpróteinlækkun, t.d. vegna nýrungaheilkennis.

 Barnshafandi konur og konur á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með leflúnómíði stendur og eftir að henni lýkur svo lengi sem plasmaþéttni virks umbrotsefnis er hærri en 0,02 mg/l (sjá kafla 4.6). Áður en meðferð með leflúnómíði hefst verður að útiloka þungun.

* Konur með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

**4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi gigtarlyfja sem hafa eiturverkanir á lifur eða blóð (t.d. metótrexat) er ekki ráðleg.

Virka umbrotsefni leflúnómíðs, A771726, hefur langan helmingunartíma, venjulega 1 til 4 vikur. Alvarlegar aukaverkanir geta komið fram (t.d. eiturverkanir á lifur, eiturverkanir á blóð eða ofnæmi, sjá síðar), jafnvel eftir að meðferð með leflúnómíði hefur verið hætt. Þegar slíkar eitranir koma fram eða ef nauðsynlegt reynist að losa líkamann hratt við umbrotsefnið A771726, skal fylgja útskolunaraðferð. Endurtaka má útskolun eftir þörfum.

Leiðbeiningar um útskolunaraðferð og aðrar aðgerðir sem eru ráðlagðar þegar óskað er eftir þungun eða við ótímabæra þungun er lýst í kafla 4.6.

Áhrif á lifur

Skýrt hefur verið frá verulegum lifrarskemmdum, þ.m.t. tilvik sem leitt hafa til dauða, meðan á leflúnómíðmeðferð stendur, en það er mjög sjaldgæft. Flest tilvik urðu á fyrstu 6 mánuðum meðferðarinnar. Oft var um samtímis meðferð að ræða með öðrum lyfjum, sem hafa eiturverkanir á lifur. Talið er mikilvægt að fylgt sé nákvæmlega ráðleggingum um eftirlit.

Mæla verður ALAT (SGPT) áður en meðferð með leflúnómíði hefst og síðan samtímis því sem heildarblóðkornatalning er gerð fyrstu sex mánuði meðferðarinnar (á 2 vikna fresti) og síðan á 8 vikna fresti.

Verði hækkun á ALAT (SGPT) sem svarar tvöföldum og þreföldum efri mörkum eðlilegra gilda skal íhuga að minnka skammt úr 20 mg í 10 mg og verður að fylgjast vikulega með sjúklingi. Ef viðvarandi hækkun á ALAT (SGPT) er meiri en tvöföld efri mörk eðlilegra gilda eða ef hækkun ALAT sem er meiri en þreföld efri mörk eðlilegra gilda er viðvarandi verður að hætta leflúnómíðgjöf og framkvæma útskolun.

Ráðlagt er að fylgjast áfram með lifrarensímum eftir að meðferð með leflúnómíði er hætt, þar til gildi lifrarensíma lækka niður í eðlileg gildi.

Ráðlagt er að forðast notkun áfengis meðan á leflúnómíðmeðferð stendur vegna hugsanlegra samanlagðra eiturverkana á lifur.

Þar sem virka umbrotsefni leflúnómíðs, A771726, er mikið próteinbundið og skilst út við umbrot í lifur og gallseytingu, má gera ráð fyrir að styrkur þess í plasma hækki hjá sjúklingum með blóðpróteinlækkun. Sjúklingar með verulega blóðpróteinlækkun eða skerta lifrarstarfsemi eiga ekki að nota Arava (sjá kafla 4.3).

Áhrif á blóð

Áður en leflúnómíðmeðferð hefst verður, auk mælinga á ALAT, að gera heildarblóðkornatalningu, þar með talið aðgreinandi hvítkornatalningu og blóðflagnatalningu og síðan á 2 vikna fresti fyrstu 6 mánuði meðferðar og eftir það á 8 vikna fresti.

Hætta á blóðsjúkdómum eykst hjá sjúklingum sem hafa áður verið með blóðskort, fækkun á hvítum blóðkornum og/eða blóðflögum svo og hjá sjúklingum með skerta beinmergsstarfsemi eða þeim sem eiga á hættu að fá beinmergsbælingu. Ef vart verður við slík áhrif skal íhuga útskolun (sjá síðar) til að lækka plasmaþéttni A771726.

Sé um verulegar eiturverkanir á blóð að ræða, þ.m.t. blóðfrumnafæð, verður að hætta meðferð með Arava og annarri samhliða meðferð með mergbælandi lyfjum og hefja útskolun á leflúnómíði.

Samhliða lyfjagjöf

Notkun leflúnómíðs með malaríulyfjum sem notuð eru við gigtarsjúkdómum (t.d. klórókín og hýdroxýklórókín), gulli gefnu í vöðva eða til inntöku, D-penisillamíni, azatíópríni og öðrum ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. TNF-alfa (Tumour Necrosis Factor alpha)‑hemlum hefur enn sem komið er ekki verið nægjanlega rannsökuð í slembuðum rannsóknum (að undanskildu metótrexati, sjá kafla 4.5). Hætta tengd samsettri meðferð, einkum langtímameðferð, er óþekkt. Þar sem slík meðferð getur leitt til viðbótar og jafnvel samverkandi eiturverkana (t.d. eiturverkana á blóð eða lifur) er samhliða gjöf með öðru sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (t.d. metótrexati) ekki ráðlögð.

Ekki er mælt með að gefa samhliða teriflúnómíð og leflúnómíð því leflúnómíð er móðurefni teriflúnómíðs.

Skipti yfir í aðra meðferð

Þar sem leflúnómíð er lengi í líkamanum, geta skipti yfir í annað sjúkdómstemprandi gigtarlyf (t.d. metótrexat) án þess að útskolun sé framkvæmd (sjá síðar) aukið líkurnar á samanlagðri áhættu, jafnvel löngu eftir skiptin (þ.e. lyfjahvarfamilliverkun, eiturverkanir á líffæri).

Á sama hátt getur nýafstaðin meðferð með lyfjum sem hafa eiturverkanir á lifur eða blóð (t.d. metótrexat) leitt til aukinnar tíðni aukaverkana. Því verður að íhuga og meta þessa kosti/áhættuþætti vandlega við upphaf leflúnómíðmeðferðar og er ráðlagt að fylgjast vel með sjúklingi fyrst eftir að skipt er um meðferð.

Húðbreytingar

Ef munnsárabólga kemur fram á að hætta leflúnómíðmeðferð.

Í örfáum tilvikum hefur verið greint frá Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslosi og lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)) hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með leflúnómíði. Um leið og einkenni í húð og/eða slímhúð sjást sem vekja grunsemdir um slíkar alvarlegar verkanir, skal hætta meðferð með Arava og annarri meðferð sem hugsanlega tengist þeim og hefja strax útskolun á leflúnómíði. Í slíkum tilvikum er algjör útskolun nauðsynleg og ekki má gefa leflúnómíð aftur (sjá kafla 4.3).

Eftir notkun leflúnómíðs hefur verið greint frá graftarbólusóra og versnun sóra. Íhuga skal að hætta meðferð út frá sjúkdómi og fyrri sögu sjúklings.

Sár á húð geta komið fram hjá sjúklingum meðan á meðferð með leflúnómíði stendur. Ef grunur er um sár á húð sem tengist leflúnómíði eða ef sár grær ekki þrátt fyrir viðeigandi meðferð, á að íhuga að hætta meðferð með leflúnómíði og beita fullri útskolun. Ákvörðun um að hefja meðferð aftur með leflúnómíði eftir að sár á húð hafa komið fram á að vera samkvæmt klínísku mati á fullnægjandi sáragræðslu.

Sáragræðsla getur verið skert eftir skurðaðgerð hjá sjúklingum meðan á meðferð með leflúnómíði stendur. Íhuga má að gera hlé á leflúnómíðmeðferð á tímabilinu kringum skurðaðgerð og framkvæma útskolun eins og lýst er hér á eftir, byggt á einstaklingsbundnu mati. Ef hlé er gert á meðferð skal taka ákvörðun um að hefja meðferð aftur með leflúnómíði samkvæmt klínísku mati á fullnægjandi sáragræðslu.

Sýkingar

Þekkt er að lyf sem hafa ónæmisbælandi verkun ‑ eins og leflúnómíð - geta valdið því að sjúklingar verða næmari fyrir sýkingum, þar með talið tækifærissýkingum. Sýkingar geta orðið alvarlegri en ella og getur því þurft að meðhöndla tafarlaust og með kröftugri meðferð. Ef fram koma alvarlegar óheftar sýkingar getur reynst nauðsynlegt að gera hlé á leflúnómíðmeðferð og framkvæma útskolun eins og lýst er hér á eftir.

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með leflúnómíði samtímis öðrum lyfjum til ónæmisbælingar.

Áður en meðferð hefst skal meta hvort sjúklingar eru með virka eða óvirka (dulda) berkla í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað. Það getur átt við um heilsufarssögu, hugsanlega snertingu við berkla áður og/eða viðeigandi skimun svo sem lungnamyndatöku, berklapróf og/eða interferon-gamma greiningu eftir því sem við á. Þeir sem ávísa lyfjum eru áminntir um hættuna á falskt neikvæðum niðurstöðum af berklaprófi á húð, einkum hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða með skerta ónæmissvörun. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum með sögu um berkla vegna þess að berklasýkingin getur tekið sig upp aftur.

Öndunarfæri

Skýrt hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi sem og mjög sjaldgæfum tilvikum um lungnaháþrýsting og lungnahnúta meðan á meðferð með leflúnómíði stendur (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með sögu um millivefslungnasjúkdóm er aukin hætta á að millivefssjúkdómur og lungnaháþrýstingur komi fram. Millivefslungnasjúkdómur, sem getur komið skyndilega fram meðan á meðferð stendur, er hugsanlega lífshættulegur. Ástæða getur verið til að hætta meðferð og rannsaka sjúkling nánar eftir því sem við á, ef einkenni frá lungum eins og hósti og andnauð koma fram.

Úttaugakvilli

Greint hefur verið frá tilvikum úttaugakvilla hjá sjúklingum sem fá Arava. Flestir sjúklinganna náðu bata eftir að meðferð með Arava var hætt. Hinsvegar kom fram mikill breytileiki í lokaniðurstöðum, þ.e. hjá sumum sjúklingum náðist bati á úttaugakvillanum en hjá öðrum sjúklingum voru einkennin þrálát. Hærri aldur en 60 ár, samtímis notkun lyfja með eiturverkun á taugakerfi og sykursýki geta aukið hættu á úttaugakvilla. Íhugið að hætta meðferð með Arava og hefja lyfjaútskolunaraðgerðir, ef sjúklingur sem notar Arava fær úttaugakvilla (sjá kafla 4.4).

Ristilbólga

Greint hefur verið frá ristilbólgu, þ.m.t. smásærri ristilbólgu (microscopic colitis) hjá sjúklingum í meðferð með leflúnómíði. Gera verður viðeigandi rannsóknir hjá sjúklingum sem fá meðferð með leflúnómíði með óútskýrðan þrálátan niðurgang.

Blóðþrýstingur

Mæla á blóðþrýsting áður en leflúnómíðmeðferð hefst og síðan reglulega.

Æxlun (ráðleggingar fyrir karlmenn)

Karlar eiga að vera meðvitaðir um möguleikann á því að eiturverkanir á fóstur geta borist við samfarir frá karli til konu. Tryggja á notkun öruggra getnaðarvarna meðan á meðferð með leflúnómíði stendur.

Engar sérstakar upplýsingar liggja fyrir um hættu á því að eiturverkanir á fóstur geti borist við samfarir frá körlum til kvenna. Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á dýrum til að meta þessa hættu. Til að draga úr hugsanlegri hættu eiga karlar, sem óska eftir að geta barn, að íhuga að hætta töku leflúnómíðs og taka kólestýramín 8 g þrisvar sinnum á sólarhring í 11 daga eða 50 g af virkum lyfjakolum fjórum sinnum á sólarhring í 11 daga.

Í hvoru tilviki fyrir sig er plasmaþéttni A771726 síðan mæld og eftir það þarf að mæla plasmaþéttni A771726 aftur eftir a.m.k. 14 daga. Ef báðar mælingar sýna að þéttni í plasma er lægri en 0,02 mg/l og liðnir eru a.m.k. 3 mánuðir er hætta á eiturverkunum á fóstur mjög lítil.

Útskolunaraðferð

Kólestýramín 8 g er gefið, þrisvar sinnum á sólarhring, eða virk lyfjakol 50 g fjórum sinnum á sólarhring. Algjör útskolun tekur venjulega 11 daga, en hægt er að stýra lengd hennar eftir klínískum gildum eða breytingum á rannsóknargildum.

Mjólkursykur (laktósi)

Arava inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Mæling á gildi kalsíumjóna getur verið trufluð

Mælingar gætu sýnt falskt lækkað gildi kalsíumjóna hjá þeim sem fá leflúnómíð og/eða teriflúnómíð (virka umbrotsefni leflúnómíðs) eftir því hvaða aðferðum er beitt við að mæla kalsíumjónir (t.d. blóðgasmælingar). Þess vegna er ástæða til að efast um trúverðugleika mælinga sem sýna lækkuð gildi kalsíumjóna hjá sjúklingum sem fá leflúnómíð eða teriflúnómíð. Ef um slíkar mælingar er að ræða er mælt með því að ákvarða heildarkalsíumgildi í sermi (leiðrétt fyrir albúmíni).

**4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar á fullorðnum.

Auknar aukaverkanir geta komið fram þegar nýlega eða samtímis hafa verið notuð lyf sem hafa eiturverkanir á lifur eða blóð eða þegar slík lyf eru notuð að lokinni leflúnómíðmeðferð án útskolunartímabils á milli (sjá einnig leiðbeiningar um samhliða lyfjagjöf, kafla 4.4). Því er mælt með nánara eftirliti með lifrarensímum og blóðgildum fyrst eftir að skipt er um lyf.

Metótrexat

Í lítilli rannsókn (n=30) þar sem leflúnómíð (10 til 20 mg á sólarhring) var gefið ásamt metótrexati (10 til 25 mg á viku) sást tvöföld til þreföld hækkun lifrarensíma hjá 5 af 30 sjúklingum. Breytingarnar gengu til baka hjá þeim öllum, hjá tveimur sjúklingum með áframhaldandi töku beggja lyfjanna og hjá þremur sjúklingum þegar gjöf leflúnómíðs var hætt. Meira en þreföld hækkun kom fram hjá fimm öðrum sjúklingum. Í öllum þessum tilvikum gengu þessar breytingar einnig til baka, hjá tveimur sjúklingum þegar lyfjagjöf beggja lyfjanna var haldið áfram og hjá þremur sjúklingum eftir að töku leflúnómíðs var hætt.

Hjá sjúklingum með iktsýki, hefur ekki verið greint frá lyfjahvarfa‑milliverkunum milli leflúnómíðs (10 til 20 mg á sólarhring) og metótrexats (10 til 25 mg á viku).

Ónæmisaðgerðir

Engin klínísk gögn eru fyrirliggjandi um verkun og öryggi ónæmisaðgerða meðan á leflúnómíð meðferð stendur. Ónæmisaðgerðir með lifandi bóluefnum eru þó ekki ráðlagðar. Hafa skal í huga langan helmingunartíma leflúnómíðs þegar ígrunduð er ónæmisaðgerð með lifandi bóluefni eftir að meðferð með Arava er hætt.

Warfarín og önnur kúmarín segavarnarlyf

Tilkynnt hefur verið um tilfelli um aukinn prótrombíntíma þegar leflúnómíð og warfarín eru gefin samhliða. Vart varð við milliverkun lyfhrifa við warfarín með A771726 í klínískri lyfjafræðilegri rannsókn (sjá hér að neðan). Því er mælt með nákvæmri INR-eftirfylgni og eftirliti þegar warfarín eða önnur kúmarín segavarnarlyf eru gefin samhliða.

NSAIDS-lyf/barksterar

Sjúklingar sem taka bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) og/eða barkstera mega halda notkun þeirra áfram eftir að leflúnómíðmeðferð hefst.

Áhrif annarra lyfja á leflúnómíð:

*Kólestýramín eða virk lyfjakol*

Mælt er með því að sjúklingar á leflúnómíðmeðferð fái ekki kólestýramín eða virk lyfjakol þar sem það leiðir til skyndilegrar og verulegrar lækkunar á plasmaþéttni A771726 (virka umbrotsefni leflúnómíðs; sjá einnig kafla 5). Talið er að þetta gerist við truflun á þarma-lifrar‑hringrásinni og/eða með skilun á A771726 um slímhúð meltingarvegarins.

*CYP450-hemlar og -virkjar*

*In vitro* rannsóknir á hömlun í frymisögnum í lifur manna benda til þess að cýtókróm 450 (CYP) 1A2, 2C19 og 3A4 taki þátt í umbroti leflúnómíðs. *In vivo* rannsókn á milliverkunum með leflunómíði og címetidíni (ósértækur, vægur cýtókróm P450 (CYP) hemill) hefur ekki sýnt áhrif á útsetningu A771726. Eftir samhliða gjöf eins leflúnómíðsskammts hjá einstaklingum sem fá ítrekað rífampisínskammta (ósértækur cýtókróm P450 hvati) jókst hámarksþéttni A771726 um 40% en flatarmál undir blóðþéttniferli breyttist óverulega. Ekki er þekkt hvernig þetta gerist.

Áhrif leflúnómíðs á önnur lyf:

*Getnaðarvarnartöflur*

Í rannsókn þar sem heilbrigðum konum var gefið leflúnómíð samhliða þriggja fasa getnaðarvarnartöflum sem innihéldu 30 míkróg etinýlöstradíól, dró ekki úr getnaðarvarnaráhrifum taflnanna og lyfjahvörf A771726 voru innan þess ramma sem búist var við. Lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir við getnaðarvarnartöflur sáust með A771726 (sjá hér að neðan).

Eftirfarandi rannsóknir á lyfjahvarfafræðilegum og lyfhrifamilliverkunum fóru fram með A771726 (helsta virka umbrotsefni leflúnómíðs). Þar sem ekki er hægt að útiloka hliðstæðar milliverkanir lyfja við ráðlagða skammta af leflúnómíði skal hafa í huga eftirfarandi rannsóknaniðurstöður og ráðleggingar hjá sjúklingum sem fá leflúnómíð-meðferð:

Áhrif á repaglíníð (CYP2C8 hvarfefni)

Aukning varð á Cmax‑ og AUC‑ meðalgildi (1,7- og 2,4‑föld, talið í sömu röð), eftir endurtekna skammta af A771726, sem bendir til þess að A771726 sé hemill á CYP2C8 *in vivo*. Því er mælt með að fylgst sé með sjúklingum sem nota samhliða lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C8, svo sem repaglíníð, paklitaxel, píóglítazón og rósiglitazón þar sem útsetning fyrir þeim gæti aukist.

Áhrif á koffín (CYP1A2 hvarfefni)

Endurteknir skammtar af A771726 minnkuðu Cmax- og AUC‑meðalgildi koffíns (CYP1A2 hvarfefni) um 18% og 55%, talið í sömu röð, en það bendir til að A771726 geti verið vægur virki CYP1A2 *in vivo*. Þess vegna skal nota lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP1A2 (svo sem dúoxetín, alósetron, teófyllín og tízanídín) með varúð á meðan á meðferð stendur því það getur orðið til að draga úr verkun þessara lyfja.

Áhrif á hvarfefni flutningsefnis lífrænna anjóna 3 (OAT3)

Aukning varð á Cmax‑ og AUC‑meðalgildi cefaklors (1,43- og 1,54‑föld, talið í sömu röð), eftir endurtekna skammta af A771726 sem bendir til að A771726 sé hemill á OAT3 *in vivo*. Þegar hann er gefinn samhliða hvarfefnum OAT3, t.d. cefaklor, benzýlpensilín, cíprófloxacín, indómethacín, ketóprófen, furósemíð, cimetidín, metótrexat eða zidovúdín skal gæta varúðar.

Áhrif á BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) og/eða hvarfefni OATP1B1/B1

Aukning varð á Cmax‑ og AUC‑meðalgildi rósúvastaíns (2,65- og 2,51‑föld, talið í sömu röð), eftir endurtekna skammta af A771726. Þó urðu engin skýr áhrif þessarar plasmaaukningar rósúvastatíns á virkni HMG‑CoA redúktasa. Við samhliðanotkun skal skammturinn af rósúvastatíni ekki fara fram úr 10 mg einu sinni á sólarhring. Varðandi önnur hvarfefni BCRP (t.d. metótrexat, tópótekan, súlfasalazín, daunorubicín, doxorubicín) og OATP-fjölskyldunnar, einkum HMG‑CoA redúktasahemla (t.d. simvastatín, atorvastatín, pravastatín, metótrexat, nateglíníð, repaglíníð, rifampicín) skal samhliðagjöf einnig framkvæmd með varúð. Náið skal fylgst með einkennum hjá sjúklingum sem verða fyrir of mikilli útsetningu og íhuga skal að draga úr skömmtunum.

Áhrif á getnaðarvarnartöflur (0,03 mg etínýlestradíól og 0,15 mg levonorgestrel)

Aukning varð á Cmax‑ og AUC0-24‑meðalgildi etínýlestradíóls (1,58- og 1,54‑föld, talið í sömu röð) og á Cmax‑ og AUC0-24‑meðalgildi levonorgestrels (1,33- og 1,41‑föld, talið í sömu röð) eftir endurtekna skammta af A771726. Þótt ekki sé búist við að þessi milliverkun hafi slæm áhrif á verkun getnaðarvarnartaflna skal gefa gaum að því hvaða gerð af getnaðarvarnartöflum er notuð.

Áhrif á warfarín (CYP2C9 hvarfefni)

Endurteknir skammtar af A771726 höfðu engin áhrif á lyfjahvörf S‑warfaríns, sem bendir til að A771726 sé hvorki hemill né virkir fyrir CYP2C9. Þó varð vart við 25% minnkun INR-hlutfalls þegar A771726 var gefið samhliða warfaríni samanborið við warfarin eitt og sér. Við samhliðagjöf warfaríns er mælt með nákvæmri INR-eftirfylgni og eftirliti.

**4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Meðganga

Grunur leikur á að hið virka umbrotsefni leflúnómíðs, A771726, valdi alvarlegum fæðingargöllum þegar lyfið er tekið á meðgöngu. Ekki má nota Arava á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 2 ár eftir að meðferð lýkur (sjá „biðtími“ hér að neðan) eða í allt að 11 daga eftir að meðferð lýkur (sjá um styttingu með „útskolun“ hér að neðan).

Ráðleggja skal sjúklingi að hafa samband við lækni og framkvæma þungunarpróf ef einhver seinkun verður á tíðablæðingum eða ef af einhverjum öðrum ástæðum leikur grunur á þungun. Ef þungunarpróf er jákvætt eiga sjúklingur og læknir að ræða hættuna sem fylgir þunguninni.

Ef seinkun verður á tíðablæðingum er hægt að lækka blóðþéttni virka umbrotsefnisins hratt með útskolunaraðferð, sem er lýst hér á eftir, og minnka þannig líkurnar á skaðlegum áhrifum lefúnómíðs á fóstur.

Í lítilli framskyggnri rannsókn hjá konum (n=64) sem urðu óvart barnshafandi á meðan þær tóku lefúnómíð, í að hámarki þrjár vikur eftir getnað, og eftirfarandi útskolunarferil fyrir lyfið, kom ekki fram marktækur munur (p=0,13) á heildartíðni meiriháttar formgerðargalla (5,4%) í samanburði við hvorn samanburðarhópinn sem var (4,2% í sjúkdómsparaða hópnum [n=108] og 4,2% hjá heilbrigðum barnshafandi konum [n=78]).

Ef konur sem eru á leflúnómíðmeðferð óska eftir að verða þungaðar er mælt með einni af eftirfarandi áætlunum til að tryggja að fóstrið verði ekki fyrir eiturverkunum A771726 (markþéttni undir 0,02 mg/l):

*Biðtími*

Búast má við að plasmaþéttni A771726 verði lengi hærri en 0,02 mg/l. Um það bil 2 árum eftir að leflúnómíðmeðferð er hætt má reikna með að þéttni verði lægri en 0,02 mg/l.

Eftir tveggja ára biðtíma er plasmaþéttni A771726 mæld í fyrsta skipti. Síðan á að mæla plasmaþéttni A771726 aftur eftir a.m.k. 14 daga. Ef plasmaþéttni er lægri en 0,02 mg/l í bæði skiptin er ekki gert ráð fyrir eiturverkunum á fóstur.

Ef óskað er frekari upplýsinga um þetta próf á að hafa samband við markaðsleyfishafa eða umboðsmann (sjá kafla 7).

*Útskolunaraðferð*

Eftir að meðferð leflúnómíðs er hætt:

 kólestýramín 8 g eru gefin þrisvar sinnum á sólarhring í 11 daga.

 eða 50 g af virkum lyfjakolum fjórum sinnum á sólarhring í 11 daga.

Eftir útskolun með annarri hvorri aðferðinni þarf þó mælingu á plasmaþéttni með tveimur aðskildum prófum með að minnsta kosti 14 daga millibili. Bíða þarf í einn og hálfan mánuð frá því að plasmaþéttni mælist fyrst undir 0,02 mg/l þar til frjóvgun er æskileg.

Upplýsa á konur á barneignaraldri um að 2 ár þurfi að líða frá því meðferð var hætt áður en þær geti orðið þungaðar. Ef notkun öruggrar getnaðarvarnar í allt að tvö ár hentar ekki, er mælt með fyrirbyggjandi aðgerð með útskolun.

Bæði kólestýramín og virk lyfjakol í duftformi geta haft áhrif á frásog östrógens og prógesteróns þannig að öryggi getnaðarvarnataflna til inntöku er ekki tryggt meðan á útskolun stendur og því er notkun annarra getnaðarvarna ráðlögð á meðan.

Brjóstagjöf

Dýrarannsóknir hafa sýnt að leflúnómíð og umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota leflúnómíð.

Frjósemi

Niðurstöður frjósemisrannsókna hjá dýrum sýndu engin áhrif á frjósemi kven- eða karldýra, en aukaverkanir á æxlunarfærum karldýra sáust í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta (sjá kafla 5.3).

**4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Aukaverkanir eins og svimi geta dregið úr einbeitingarhæfni sjúklings eða viðbragðsflýti. Í slíkum tilvikum á sjúklingur hvorki að aka bifreið né stjórna vélum.

**4.8 Aukaverkanir**

Samantekt um öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanir leflúnómíðs, sem greint hefur verið frá eru: Væg hækkun blóðþrýstings, hvítfrumnafæð, náladofi, höfuðverkur, sundl, niðurgangur, ógleði, uppköst, kvillar í munnslímhúð (t.d. munnangursbólga, munnsár), kviðverkir, aukið hárlos, exem, útbrot (þar með talið dröfnuörðuútbrot), kláði, húðþurrkur, sinaslíðursbólga, hækkun á kreatínkínasa (CK), lystarleysi, þyngdartap (venjulega óverulegt), þróttleysi, væg ofnæmisviðbrögð og hækkun lifrargilda (transamínasar (einkum ALAT), sjaldnar gamma-GT, alkalískur fosfatasi, bilirúbín)).

Flokkun með hliðsjón af þeirri tíðni, sem búast má við:

Mjög algengar (≥1/10); algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100); mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000); koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

*Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra*

Mjög sjaldgæfar: Alvarlegar sýkingar, þar með talið sýklasótt, sem getur verið lífshættuleg.

Eins og við á um önnur lyf með ónæmisbælandi verkun, getur leflúnómíð aukið næmi fyrir sýkingum, þ.m.t. tækifærissýkingar (sjá einnig kafla 4.4). Heildartíðni sýkinga getur þar af leiðandi aukist (einkum nefslímubólga, berkjubólga og lungnabólga).

*Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)*

Hætta á illkynja æxlum, einkum illkynja eitilfrumufjölgun, eykst við notkun sumra ónæmisbælandi lyfja.

*Blóð og eitlar*

Algengar: Hvítfrumnafæð (hvítfrumur >2 x 109/l).

Sjaldgæfar: Blóðleysi, væg blóðflagnafæð, (blóðflögur <100 x 109/l).

Mjög sjaldgæfar: Blóðfrumnafæð (sennilega vegna hömlunar á nýmyndun), hvítfrumnafæð (hvítfrumur <2 x 109/l), eósínfíklafjöld.

Koma örsjaldan fyrir: Kyrningaleysi.

Nýafstaðin, samhliða eða samfelld notkun lyfja sem hugsanlega hafa eiturverkanir á beinmerg getur tengst meiri hættu á áhrifum á blóð.

*Ónæmiskerfi*

Algengar: Vægt ofnæmi.

Koma örsjaldan fyrir: Alvarleg bráðaofnæmis-/bráðaofnæmislík svörun, æðabólga, þ.m.t. æðabólga í húð sem veldur drepi.

*Efnaskipti og næring*

Algengar: Hækkun á kreatínkínasa (CK).

Sjaldgæfar: Kalíumbrestur, fitudreyri, lág fosfatþéttni í blóði.

Mjög sjaldgæfar Aukning á laktatdehýdrógenasa (LDH).

Tíðni ekki þekkt Óhóflega lítið magn þvagsýru í sermi.

#### *Geðræn vandamál*

Sjaldgæfar: Kvíði.

*Taugakerfi*

Algengar: Náladofi, höfuðverkur, sundl, úttaugakvilli.

*Hjarta*

Algengar: Væg blóðþrýstingshækkun.

Mjög sjaldgæfar: Alvarleg blóðþrýstingshækkun.

*Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti*

Mjög sjaldgæfar: Millivefslungnasjúkdómur (þ.m.t. millivefslungnabólga), sem getur verið lífshættulegur.

Tíðni ekki þekkt: Lungnaháþrýstingur, lungnahnútur

*Meltingarfæri*

Algengar: Ristilbólga þ.m.t. smásæ ristilbólga (microscopic colitis) svo sem eitilfrumuristilbólga (lymphocytic colitis*)* og kollagenristilbólga (collagenous colitis*)*, niðurgangur, ógleði, uppköst, slímhúðarbólgur í munni (t.d. munnslímusæri, sár í munni), kviðverkir.

Sjaldgæfar: Truflanir á bragðskyni.

Koma örsjaldan fyrir: Brisbólga.

*Lifur og gall*

Algengar: Hækkun lifrargilda (transamínasar [einkum ALAT], sjaldnar gamma-GT, alkalískur fosfatasi, bilirúbín).

Mjög sjaldgæfar: Lifrarbólga, gula/gallteppa.

Koma örsjaldan fyrir: Alvarlegar lifrarskemmdir eins og lifrarbilun og brátt drep í lifur, sem geta verið lífshættulegar.

*Húð og undirhúð*

Algengar: Aukið hárlos, exem, útbrot (þ. á m. dröfnuörðuútbrot (maculopapular)), kláði, þurr húð.

Sjaldgæfar: Ofsakláði.

Koma örsjaldan fyrir: Húðþekjudrepslos, Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroði.

Tíðni ekki þekkt: Húðhelluroði (cutaneous lupus erythematosus), graftarbólusóri (pustular psoriasis) eða versnun sóra, lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS), sár á húð.

*Stoðkerfi og bandvefur*

Algengar: Sinaslíðursbólga.

Sjaldgæfar: Sinarof.

*Nýru og þvagfæri*

Tíðni ekki þekkt: Nýrnabilun

*Æxlunarfæri og brjóst*

Tíðni ekki þekkt: Lítils háttar (afturkræf) lækkun á þéttni sáðfrumna og heildarfjölda sáðfrumna og minni hreyfanleiki þeirra.

*Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*

Algengar: Lystarleysi, þyngdartap (venjulega óverulegt), þróttleysi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Ofskömmtun**

Einkenni

Skýrt hefur verið frá langvarandi ofskömmtun hjá sjúklingum sem taka Arava daglega í allt að fimmföldum ráðlögðum dagskammti og skýrt hefur verið frá bráðri ofskömmtun hjá fullorðnum og börnum. Í flestum tilvikum þegar skýrt var frá ofskömmtun var ekki skýrt frá neinum aukaverkunum. Aukaverkanir í samræmi við rannsóknir á öryggi notkunar leflúnómíðs voru: Kviðverkir, ógleði, niðurgangur, hækkanir á lifrargildum, blóðleysi, hvítfrumnafæð, kláði og útbrot.

Meðferð

Verði eitrun eða ofskömmtun, er mælt með gjöf kólestýramíns eða lyfjakola til þess að hraða brotthvarfi. Kólestýramín sem gefið var þremur heilbrigðum sjálfboðaliðum til inntöku í skammtinum 8 g þrisvar sinnum á sólarhring í einn sólarhring lækkaði plasmaþéttni A771726 um u.þ.b. 40% á 24 klst. og um 49% til 65% á 48 klst.

Gjöf lyfjakola (dreifu, sem búin er til úr dufti) til inntöku eða með magaslöngu (50 g á 6 klst. fresti í einn sólarhring) lækkar plasmaþéttni virka umbrotsefnisins A771726 um 37% á einum sólarhring og um 48% á tveimur sólarhringum.

Þessar útskolunaraðferðir má endurtaka ef nauðsynlegt þykir.

Rannsóknir, bæði á þeim sem eru í blóðskilun og í stöðugri himnuskilun en þó með fótavist (CAPD (chronic ambulatory peritoneal dialysis)), benda til þess að ekki sé hægt að skola A771726, aðalumbrotsefni leflúnómíðs, út með þessum aðferðum.

**5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC flokkur: L04AK01.

Lyfhrif hjá mönnum

Leflúnómíð er sjúkdómstemprandi gigtarlyf með eiginleika gegn frumufjölgun.

Lyfhrif hjá dýrum

Leflúnómíð er virkt í dýralíkönum við gigt og öðrum sjálfsofnæmissjúkdómum og við líffæraflutning, einkum ef það er gefið við næmingu. Það hefur ónæmistemprandi/ónæmisbælandi eiginleika, verkar gegn frumufjölgun og vinnur gegn bólgusvörun.

Í dýralíkönum af sjálfsnæmissjúkdómum eru verndandi áhrif leflúnómíðs mest þegar það er gefið á fyrstu stigum sjúkdómsversnunar. *In vivo* umbrotnar leflúnómíð hratt og nær algerlega í A771726, sem er virkt *in vitro* og er talið ábyrgt virka form lyfsins.

Verkunarháttur

A771726, virka umbrotsefni leflúnómíðs, hamlar ensíminu díhýdróorótat dehýdrógenasa (DHODH) hjá mönnum og hefur virkni gegn frumufjölgun.

Klínísk verkun og öryggi

*Iktsýki*

Sýnt var fram á virkni Arava við meðferð á iktsýki í fjórum samanburðarrannsóknum (ein II. stigs og þrjár III. stigs). Í II. stigs rannsókninni, rannsókn YU203, var 402 einstaklingum með virka iktsýki gefið af handahófi ýmist lyfleysa (n=102), leflúnómíð 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) eða 25 mg daglega (n=104). Meðferðin stóð í 6 mánuði.

Allir sjúklingar sem fengu leflúnómíð í III. stigs rannsóknunum fengu 100 mg upphafsskammt í 3 daga.

Í rannsókn MN301 var 358 einstaklingum með virka iktsýki gefið af handahófi ýmist leflúnómíð 20 mg/sólarhring (n=133), súlfasalazín 2 g/sólarhring (n=133) eða lyfleysa (n=92). Meðferðin stóð í 6 mánuði.

Með rannsókn MN303, sem var valfrjáls 6 mánaða blind framhaldsrannsókn á MN301 án lyfleysuhópsins, fékkst samanburður yfir 12 mánaða tímabil á leflúnómíði og súlfasalazíni.

Í rannsókn MN302 var 999 einstaklingum með virka iktsýki gefið af handahófi leflúnómíð 20 mg á sólarhring (n=501) eða metótrexat 7,5 mg á viku, sem var aukið í 15 mg á viku (n=498). Fólatuppbót var valfrjáls og einungis notuð af 10% sjúklinganna. Meðferðin stóð í 12 mánuði.

Í rannsókn US301 var 482 einstaklingum með virka iktsýki gefið af handahófi ýmist leflúnómíð 20 mg á sólarhring (n=182), metótrexat 7,5 mg á viku, sem var aukið í 15 mg á viku (n=182), eða lyfleysu (n=118). Allir sjúklingarnir fengu fólat 1 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Meðferðin stóð í 12 mánuði.

Leflúnómíð í a.m.k. 10 mg skammti á sólarhring (10 til 25 mg í rannsókn YU203, 20 mg í MN301 og US301 rannsóknunum) var marktækt betra en lyfleysa til að draga úr vísbendingum og einkennum iktsýki í öllum þremur samanburðarrannsóknunum með lyfleysu. ACR (American College of Rheumatology) svörunarhlutfall í YU203 rannsókninni var 27,7% fyrir lyfleysu, 31,9% fyrir 5 mg, 50,5% fyrir 10 mg og 54,5% fyrir 25 mg á sólarhring. Í III. stigs rannsóknunum var ACR svörunarhlutfallið fyrir leflúnómíð 20 mg/sólarhring 54,6% samanborið við 28,6% fyrir lyfleysu (rannsókn MN301) og 49,4% samanborið við 26,3% (rannsókn US301). Eftir 12 mánuði með virkri meðferð, var ACR svörunarhlutfall hjá sjúklingum sem fengu leflúnómíð 52,3% (rannsóknir MN301/303), 50,5% (rannsókn MN302) og 49,4% (rannsókn US301) samanborið við 53,8% (rannsóknir MN301/303) hjá sjúklingum sem fengu súlfasalazín, 64,8% (rannsókn MN302) og 43,9% (rannsókn US301) hjá sjúklingum sem fengu metótrexat.

Í MN302 rannsókninni var leflúnómíð marktækt minna virkt en metótrexat. Hins vegar kom enginn marktækur munur fram á milli leflúnómíðs og metótrexats í stuðlum sem skipta mestu máli í US301 rannsókninni. Enginn munur kom fram á milli leflúnómíðs og súlfazalazíns (MN301 rannsókn). Áhrif leflúnómíðsmeðferðar voru sjáanleg eftir 1 mánuð, voru orðin stöðug eftir 3 til 6 mánuði og héldust út allan meðferðartímann.

Í tvíblindri rannsókn með slembivali, sem gerð var samhliða á tveimur hópum, var gerður hlutfallslegur samanburður á verkun tveggja mismunandi daglegra viðhaldsskammta af leflúnómíði, 10 mg og 20 mg. Af niðurstöðum má ráða, að betri verkun næst með 20 mg viðhaldsskammti, en hins vegar er 10 mg viðhaldsskammtur á sólarhring æskilegri með tilliti til öryggis við notkun lyfsins.

*Börn*

Leflúnómíð var rannsakað í einni fjölsetra, tvíblindri rannsókn með slembivali hjá 94 sjúklingum (47 í hvorum hópi) með barnaliðagigt í mörgum liðum með samanburði við virkt lyf. Sjúklingar voru 3‑17 ára gamlir með virka barnaliðagigt í mörgum liðum án tillits til upphafsgerðar og höfðu ekki áður fengið metótrexat eða leflúnómíð. Í þessari rannsókn byggðist hleðsluskammtur og viðhaldsskammtur á þremur þyngdarflokkum: <20 kg, 20-40 kg og >40 kg. Eftir 16 vikna meðferð var munur á svörunarhlutfalli meðferðar tölfræðilega marktækur metótrexati í hag fyrir skilgreiningu á bata barnaliðagigtar (Defination of Improvement (DOI)) ≥30% (p=0,02). Hjá þeim sem svörun kom fram hjá, hélst þessi svörun í 48 vikur (sjá kafla 4.2).

Aukaverkanamynstur leflúnómíðs og metótrexats virðast vera svipuð, en tiltölulega lág útsetning fékkst af þeim skammti sem gefinn var léttari einstaklingum (sjá kafla 5.2). Þessar upplýsingar nægja ekki til að unnt sé að ráðleggja virka og örugga skammta.

# *Sóraliðbólga*

Sýnt var fram á virkni Arava í einni tvíblindri samanburðarrannsókn með slembivali 3L01 hjá 188 sjúklingum með sóraliðbólgu, sem voru meðhöndlaðir með 20 mg/sólarhring. Meðferðin stóð í 6 mánuði.

Leflúnómíð 20 mg/sólarhring var marktækt betri en lyfleysa við að draga úr einkennum liðbólgu hjá sjúklingum með sóraliðbólgu: PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) svörun var 59% hjá þeim sem fengu leflúnómíð og 29,7% hjá þeim sem fengu lyfleysu í 6 mánuði (p <0,0001). Áhrif leflúnómíðs til að bæta hreyfihæfni sjúklinga og draga úr einkennum í húð voru fremur lítil.

*Rannsóknir eftir markaðssetningu*

Slembivalsrannsókn var gerð til að meta svörunarhlutfall klínískrar verkunar hjá sjúklingum (n=121) með iktsýki á byrjunarstigi, sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD naïve). Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir samhliða í tveimur hópum, annar hópurinn fékk 20 mg og hinn 100 mg af leflúnómíði á sólarhring, á tvíblindu upphafstímabili sem stóð yfir í þrjá sólarhringa. Eftir upphafstímabilið tók við opið viðhaldstímabil sem stóð yfir í 3 mánuði, þá fengu báðir hóparnir 20 mg af leflúnómíði á sólarhring. Enginn stigvaxandi heildarávinningur kom fram hjá rannsóknarþýðinu miðað við þá áætlun sem fylgt var við gjöf hleðsluskammts. Niðurstöður sem fengust hjá báðum meðferðarhópunum varðandi öryggi voru í samræmi við rannsóknir á öryggi notkunar leflúnómíðs, hins vegar hafði tíðni aukaverkana á meltingarfæri og hækkunar lifrarensíma tilhneigingu til að vera hærri hjá sjúklingum sem fengu 100 mg hleðsluskammt af leflúnómíði.

**5.2 Lyfjahvörf**

Leflúnómíð umbrotnar hratt í virka umbrotsefnið, A771726, við umbrot í fyrstu umferð (opnun hrings) um þarmaveggi og lifur. Í rannsókn með geislamerktu 14C-leflúnómíði á þremur heilbrigðum sjálfboðaliðum, greindist ekkert leflúnómíð á óbreyttu formi í plasma, þvagi eða saur. Í öðrum rannsóknum hefur leflúnómíð á óbreyttu formi einstaka sinnum greinst í plasma og hefur plasmaþéttni þá mælst í ng/ml. Eina geislamerkta umbrotsefnið sem greindist í plasma var A771726. Þetta umbrotsefni er í grundvallaratriðum ábyrgt fyrir *in vivo* virkni Arava.

Frásog

Gögn um útskilnað úr 14C-rannsókn benda til þess að minnsta kosti 82 til 95% af gefnum skammti frásogist. Tíminn þar til hámarksþéttni A771726 næst í plasma er mjög mismunandi; plasmaþéttnitoppar geta komið fram eftir 1 til 24 klst. eftir gjöf eins skammts. Leflúnómíð má gefa með mat, þar sem frásog er óbreytt óháð því hvort sjúklingurinn er fastandi eða ekki. Vegna hins mjög langa helmingunartíma A771726 (um 2 vikur), var hleðsluskammtur notaður í klínískum rannsóknum, 100 mg í þrjá daga, til að auðveldara væri að ná plasmaþéttni A771726 fljótt í jafnvægi. Án hleðsluskammts er talið að nærri tveggja mánaða notkun þurfi til að ná stöðugri plasmaþéttni. Í fjölskammta rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki voru lyfjahvarfastuðlar A771726 í línulegu hlutfalli á skammtabilinu 5 til 25 mg. Í þessum rannsóknum var verkun mjög háð plasmaþéttni A771726 og sólarhringsskammti leflúnómíðs. Við 20 mg /sólarhring, var plasmaþéttni A771726 að meðaltali í jafnvægi um 35 míkróg/ml. Við stöðuga þéttni er uppsöfnuð plasmaþéttni um 33‑ til 35‑föld í samanburði við þéttni eftir gjöf eins skammts.

Dreifing

A771726 er mjög mikið próteinbundið (albúmín) í plasma manna. Óbundni hluti A771726 er um 0,62%. Binding A771726 er línuleg við lækningalegt þéttnibil. Binding A771726 virtist örlítið minni og breytilegri í plasma hjá sjúklingum með iktsýki eða langvarandi skerta nýrnastarfsemi. Hin mikla próteinbinding A771726 getur leitt til tilfærslu annarra mikið próteinbundinna lyfja. Rannsóknir *in vitro* á milliverkunum við warfarín við þéttni sem skiptir klínískt máli vegna próteinbindingar í plasma sýndu þó engar milliverkanir. Hliðstæðar rannsóknir sýndu að íbúprófen og díklófenak færðu A771726 ekki úr stað, en hins vegar jókst óbundni hlutinn af A771726 tvöfalt til þrefalt þegar tólbútamíð var til staðar. A771726 færði íbúprófen, díklófenak og tólbútamíð úr stað en óbundni hluti þessara lyfja jókst einungis um 10% til 50%. Ekkert bendir til að þessi áhrif skipti klínískt máli. Í samræmi við mikla próteinbindingu hefur A771726 lítið dreifingarrúmmál (um 11 lítrar). Engin sérstök upptaka er í rauð blóðkorn.

Umbrot

Leflúnómíð umbrotnar í eitt aðalumbrotsefni (A771726) og mörg minni, þ. á m. TFMA (4‑tríflúorómetýlanilín). Efnaskiptaumbrot leflúnómíðs í A771726 og síðara umbroti A771726 er ekki stjórnað af einu ensími og hefur komið í ljós að það á sér stað í frymisögnum og frumuhlaupi. Rannsóknir á milliverkunum við címetidín (ósértækur cýtókróm P450 hemill) og rífampisín (ósértækur cýtókróm P450 hvati) benda til þess *in vivo* að CYP ensím eigi að mjög litlu leyti þátt í umbrotum leflúnómíðs.

Brotthvarf

Brotthvarf A771726 er hægt og einkennist af sýndarúthreinsun sem er u.þ.b. 31 ml/klst. Helmingunartími brotthvarfs hjá sjúklingum er um 2 vikur. Eftir gjöf eins skammts af geislamerktu leflúnómíði, skildist álíka magn af geislamerktu efni út í hægðum, sennilega með galli og í þvagi. A771726 greindist enn í þvagi og hægðum 36 dögum eftir gjöf eins skammts. Aðalumbrotsefni í þvagi voru glúkúróníðafleiður leflúnómíðs (aðallega í sýnum sem tekin voru á tímabilinu 0 til 24 klst. eftir lyfjagjöf) og oxanilsýruafleiða, af A771726. Aðalumbrotsefnið í hægðum var A771726.

Sýnt hefur verið fram á að inntaka lyfjakola í formi dreifu eða kólestýramíns hraðar og eykur brotthvarf A771726 marktækt hjá mönnum og lækkar plasmaþéttni þess (sjá kafla 4.9). Þetta er talið nást með skilun yfir í maga og/eða með því að trufla þarma-lifrarhringrásina.

Skert nýrnastarfsemi

Þremur sjúklingum í blóðskilun og þremur sjúklingum í stöðugri himnuskilun (CAPD (continuous peritoneal dialysis)) var gefinn einn 100 mg skammtur af leflúnómíði til inntöku. Lyfjahvörf A771726 hjá sjúklingum í stöðugri himnuskilun virtust vera svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum. Hraðara brotthvarf A771726 sást hjá sjúklingum í blóðskilun, en það var ekki vegna úrhlutunar efnisins í skilunarvökvann.

Skert lifrarstarfsemi

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um meðferð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Virka umbrotsefnið A771726 er að stærstum hluta próteinbundið og útskilst með galli eftir umbrot í lifur. Skert lifrarstarfsemi getur hugsanlega haft áhrif á þessi ferli.

Börn

Lyfjahvörf A771726 eftir inntöku leflúnómíðs hafa verið rannsökuð hjá 73 börnum á aldrinum 3 til 17 ára með barnaliðagigt í mörgum liðum. Niðurstöður greiningar á lyfjahvörfum hjá heildarþýðinu í þessum rannsóknum hafa leitt í ljós að almenn útsetning (mæld með Css) fyrir A771726 er minni hjá börnum sem eru ≤40 kg að líkamsþyngd miðað við fullorðna sjúklinga með iktsýki (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Gögn um lyfjahvörf hjá öldruðum (>65 ár) eru takmörkuð en í samræmi við lyfjahvörf hjá yngri einstaklingum.

**5.3 Forklínískar upplýsingar**

Leflúnómíð gefið í inntöku eða í kviðarhol hefur verið skoðað í rannsóknum á bráðum eiturverkunum hjá músum og rottum. Endurtekin gjöf leflúnómíðs í inntöku hjá músum í allt að 3 mánuði, hjá rottum og hundum í allt að 6 mánuði og hjá öpum í allt að einn mánuð sýndu að aðal marklíffæri fyrir eiturverkanir voru beinmergur, blóð, meltingarvegur, húð, milta, hóstarkirtill og eitlar. Aðaláhrif voru blóðleysi, hvítfrumnafæð, minnkun á fjölda blóðflagna og almennri mergbilun (panmyelopathy), sem endurspegla grunnvirkni efnisins (hömlun á DNA nýmyndun). Hjá rottum og hundum hafa sést „Heinz-líkamar“ og/eða „Howell-Jolly-líkamar“. Önnur áhrif á hjarta, lifur, hornhimnu og öndunarveg má skýra sem sýkingu vegna ónæmisbælingar. Eiturverkanir á dýr komu fram við skammta sem jafngilda lækningalegum skömmtum hjá mönnum.

Leflúnómíð olli ekki stökkbreytingum. Þó olli umbrotsefnið TFMA (4-tríflúorómetýlanilín), sem fannst í hverfandi magni, litningaskemmd og punkta stökkbreytingum *in vitro* en ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um hugsanleg áhrif *in vivo.*

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottur, sýndi leflúnómíð ekki krabbameinsvaldandi eiginleika. Í krabbameinsrannsókn á músum sást aukin tíðni illkynja eitlaæxla hjá karlkyns músum í þeim hópi sem fékk stærsta skammtinn. Þetta var talið vera vegna ónæmisbælandi áhrifa leflúnómíðs. Hjá kvenkyns músum sást skammtaháð aukin tíðni kirtilæxla í lungnaberkjum og lungnablöðrum og lungnakrabbamein kom fram. Óvíst er um mikilvægi þessara niðurstaðna hjá músum m.t.t. klínískrar notkunar leflúnómíðs.

Leflúnómíð var ekki mótefnavekjandi í dýralíkönum.

Leflúnómíð olli fóstureitrunum og vanskapnaði hjá rottum og kanínum við skammta sem eru innan lækningalegs bils hjá mönnum. Rannsóknir á eiturverkunum sýndu að við endurtekna skammta komu fram aukaverkanir á æxlunarfæri karldýra.

Frjósemi minnkaði ekki.

**6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**6.1 Hjálparefni**

*Töflukjarni:*

Maíssterkja

Póvidón (E1201)

Krospóvidón (E1202)

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat (E470b)

Mjólkursykurseinhýdrat

*Filmuhúð:*

Talkúm (E553b)

Hýprómellósi (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól 8.000

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

**6.3 Geymsluþol**

3 ár.

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Þynnur: Geymið í upprunalegum umbúðum.

Glas: Geymið glasið vel lokað.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

Þynnur: Ál/ál þynnur. Pakkningarstærðir: 30 og 100 filmuhúðaðar töflur.

Glas: 100 ml HDPE glas, með víðum hálsi og skrúfloki með innbyggðu þurrkefnisíláti, sem inniheldur 30 eða 100 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Þýskaland.

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/99/118/001-004

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. september 1999.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. júlí 2009

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu/.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

**1. HEITI LYFS**

Arava 20 mg filmuhúðaðar töflur.

**2. INNIHALDSLÝSING**

Hver tafla inniheldur 20 mg af leflúnómíði

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 72 mg af mjólkursykurseinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni, í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Filmuhúðuð tafla.

Gul eða mógul og þríhyrnd filmuhúðuð tafla með ZBO áletrað á aðra hliðina.

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Ábendingar**

Leflúnómíð er ætlað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með:

* virka iktsýki, sem sjúkdómstemprandi gigtarlyf (disease-modifying antirheumatic drug (DMARD))
* virka sóraliðbólgu (active psoriatic arthritis).

Nýafstaðin eða yfirstandandi meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum sem hafa eiturverkanir á lifur eða blóð (t.d. metótrexat) getur leitt til aukinnar hættu á alvarlegum aukaverkunum. Með tilliti til þessara kosta/áhættuþátta skal íhuga vandlega hvort hefja á leflúnómíðmeðferð.

Auk þessa geta skipti frá leflúnómíð í annað sjúkdómstemprandi gigtarlyf einnig aukið líkur á hættu á alvarlegum aukaverkunum, jafnvel löngu eftir skiptin, ef útskolunaraðferð er ekki fylgt (sjá kafla 4.4).

**4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Sérfræðingar með reynslu í meðferð iktsýki og sóraliðbólgu eiga að hefja meðferð með lyfinu og hafa eftirlit með henni.

Mæla verður alanínamínótransferasa (ALAT) eða serum glútamopýruvattransferasa (SGPT) samtímis því sem heildarblóðkornatalning, þ.m.t mismunandi hvítkorna- og blóðflagnatalning er gerð, en það skal gera:

* áður en leflúnómíðmeðferð hefst
* á tveggja vikna fresti fyrstu 6 mánuði meðferðar og
* eftir það á 8 vikna fresti (sjá kafla 4.4).

Skammtar

* Við iktsýki: Meðferð með leflúnómíði er venjulega hafin með 100 mg hleðsluskammti einu sinni á sólarhring í 3 sólarhringa. Með því að sleppa hleðsluskammti er hægt að minnka hættu á aukaverkunum (sjá kafla 5.1).

Ráðlagður viðhaldsskammtur er 10 til 20 mg af leflúnómíði einu sinni á sólarhring, háð því hversu alvarlegur (virkur) sjúkdómurinn er.

* Við sóraliðagigt: Meðferð með leflúnómíði er venjulega hafin með 100 mg hleðsluskammti einu sinni á sólarhring í 3 sólarhringa.

Ráðlagður viðhaldsskammtur er 20 mg af leflúnómíði einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.1).

Áhrif meðferðarinnar koma yfirleitt fram eftir 4 til 6 vikur og geta aukist í allt að 4 til 6 mánuði.

Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga nýrnabilun.

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem eru eldri en 65 ára.

*Börn*

Arava er ekki ætlað börnum yngri en 18 ára vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun við barnaliðagigt (juvenile rheumatoid arthritis) (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Arava töflur eru til inntöku. Töflurnar á að gleypa heilar með nægilegu magni af vökva. Fæðuneysla hefur engin áhrif á frásog leflúnómíðs.

**4.3 Frábendingar**

* Ofnæmi (einkum ef sjúklingur hefur áður fengið Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis) regnbogaroði)) fyrir virka efninu, helsta virka umbrotsefninu teriflúnómíði eða einhverju hjálparefnannasem talin eru upp í kafla 6.1.

 Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi.

 Sjúklingar með alvarlega ónæmisbælingu, t.d alnæmi (AIDS).

 Sjúklingar með verulega skerta starfsemi beinmergs eða verulegt blóðleysi, hvítfrumnafæð, hvítkornafæð eða blóðflagnafæð af öðrum orsökum en iktsýki eða sóraliðbólgu.

 Sjúklingar með alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.4).

 Sjúklingar með miðlungs eða verulega nýrnabilun, þar sem ekki liggur fyrir nægjanleg reynsla hjá þessum sjúklingahópi.

 Sjúklingar með verulega blóðpróteinlækkun, t.d. vegna nýrungaheilkennis.

 Barnshafandi konur og konur á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með leflúnómíði stendur og eftir að henni lýkur svo lengi sem plasmaþéttni virks umbrotsefnis er hærri en 0,02 mg/l (sjá kafla 4.6). Áður en meðferð með leflúnómíði hefst verður að útiloka þungun.

* Konur með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

**4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi gigtarlyfja sem hafa eiturverkanir á lifur eða blóð (t.d. metótrexat) er ekki ráðleg.

Virka umbrotsefni leflúnómíðs, A771726, hefur langan helmingunartíma, venjulega 1 til 4 vikur. Alvarlegar aukaverkanir geta komið fram (t.d. eiturverkanir á lifur, eiturverkanir á blóð eða ofnæmi, sjá síðar), jafnvel eftir að meðferð með leflúnómíði hefur verið hætt. Þegar slíkar eitranir koma fram eða ef nauðsynlegt reynist að losa líkamann hratt við umbrotsefnið A771726, skal fylgja útskolunaraðferð. Endurtaka má útskolun eftir þörfum.

Leiðbeiningar um útskolunaraðferð og aðrar aðgerðir sem eru ráðlagðar þegar óskað er eftir þungun eða við ótímabæra þungun er lýst í kafla 4.6.

Áhrif á lifur

Skýrt hefur verið frá verulegum lifrarskemmdum, þ.m.t. tilvik sem leitt hafa til dauða, meðan á leflúnómíðmeðferð stendur, en það er mjög sjaldgæft. Flest tilvik urðu á fyrstu 6 mánuðum meðferðarinnar. Oft var um samtímis meðferð að ræða með öðrum lyfjum, sem hafa eiturverkanir á lifur. Talið er mikilvægt að fylgt sé nákvæmlega ráðleggingum um eftirlit.

Mæla verður ALAT (SGPT) áður en meðferð með leflúnómíði hefst og síðan samtímis því sem heildarblóðkornatalning er gerð fyrstu sex mánuði meðferðarinnar (á 2 vikna fresti) og síðan á 8 vikna fresti.

Verði hækkun á ALAT (SGPT) sem svarar tvöföldum og þreföldum efri mörkum eðlilegra gilda skal íhuga að minnka skammt úr 20 mg í 10 mg og verður að fylgjast vikulega með sjúklingi. Ef viðvarandi hækkun á ALAT (SGPT) er meiri en tvöföld efri mörk eðlilegra gilda eða ef hækkun ALAT sem er meiri en þreföld efri mörk eðlilegra gilda er viðvarandi verður að hætta leflúnómíðgjöf og framkvæma útskolun.

Ráðlagt er að fylgjast áfram með lifrarensímum eftir að meðferð með leflúnómíði er hætt, þar til gildi lifrarensíma lækka niður í eðlileg gildi.

Ráðlagt er að forðast notkun áfengis meðan á leflúnómíðmeðferð stendur vegna hugsanlegra samanlagðra eiturverkana á lifur.

Þar sem virka umbrotsefni leflúnómíðs, A771726, er mikið próteinbundið og skilst út við umbrot í lifur og gallseytingu, má gera ráð fyrir að styrkur þess í plasma hækki hjá sjúklingum með blóðpróteinlækkun. Sjúklingar með verulega blóðpróteinlækkun eða skerta lifrarstarfsemi eiga ekki að nota Arava (sjá kafla 4.3).

Áhrif á blóð

Áður en leflúnómíðmeðferð hefst verður, auk mælinga á ALAT, að gera heildarblóðkornatalningu, þar með talið aðgreinandi hvítkornatalningu og blóðflagnatalningu og síðan á 2 vikna fresti fyrstu 6 mánuði meðferðar og eftir það á 8 vikna fresti.

Hætta á blóðsjúkdómum eykst hjá sjúklingum sem hafa áður verið með blóðskort, fækkun á hvítum blóðkornum og/eða blóðflögum svo og hjá sjúklingum með skerta beinmergsstarfsemi eða þeim sem eiga á hættu að fá beinmergsbælingu. Ef vart verður við slík áhrif skal íhuga útskolun (sjá síðar) til að lækka plasmaþéttni A771726.

Sé um verulegar eiturverkanir á blóð að ræða, þ.m.t. blóðfrumnafæð, verður að hætta meðferð með Arava og annarri samhliða meðferð með mergbælandi lyfjum og hefja útskolun á leflúnómíði.

Samhliða lyfjagjöf

Notkun leflúnómíðs með malaríulyfjum sem notuð eru við gigtarsjúkdómum (t.d. klórókín og hýdroxýklórókín), gulli gefnu í vöðva eða til inntöku, D-penisillamíni, azatíópríni og öðrum ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. TNF-alfa (Tumour Necrosis Factor alpha)‑hemlum hefur enn sem komið er ekki verið nægjanlega rannsökuð í slembuðum rannsóknum (að undanskildu metótrexati, sjá kafla 4.5). Hætta tengd samsettri meðferð, einkum langtímameðferð, er óþekkt. Þar sem slík meðferð getur leitt til viðbótar og jafnvel samverkandi eiturverkana (t.d. eiturverkana á blóð eða lifur) er samhliða gjöf með öðru sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (t.d. metótrexati) ekki ráðlögð.

Ekki er mælt með samhliðagjöf teriflúnómíðs og leflúnómíðs því leflúnómíð er móðurefni teriflúnómíðs.

Skipti yfir í aðra meðferð

Þar sem leflúnómíð er lengi í líkamanum, geta skipti yfir í annað sjúkdómstemprandi gigtarlyf (t.d. metótrexat) án þess að útskolun sé framkvæmd (sjá síðar) aukið líkurnar á samanlagðri áhættu, jafnvel löngu eftir skiptin (þ.e. lyfjahvarfamilliverkun, eiturverkanir á líffæri).

Á sama hátt getur nýafstaðin meðferð með lyfjum sem hafa eiturverkanir á lifur eða blóð (t.d. metótrexat) leitt til aukinnar tíðni aukaverkana. Því verður að íhuga og meta þessa kosti/áhættuþætti vandlega við upphaf leflúnómíðmeðferðar og er ráðlagt að fylgjast vel með sjúklingi fyrst eftir að skipt er um meðferð.

Húðbreytingar

Ef munnsárabólga kemur fram á að hætta leflúnómíðmeðferð.

Í örfáum tilvikum hefur verið greint frá Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslosi og lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)) hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með leflúnómíði. Um leið og einkenni í húð og/eða slímhúð sjást sem vekja grunsemdir um slíkar alvarlegar verkanir, skal hætta meðferð með Arava og annarri meðferð sem hugsanlega tengist þeim og hefja strax útskolun á leflúnómíði. Í slíkum tilvikum er algjör útskolun nauðsynleg og ekki má gefa leflúnómíð aftur (sjá kafla 4.3).

Eftir notkun leflúnómíðs hefur verið greint frá graftarbólusóra og versnun sóra. Íhuga skal að hætta meðferð út frá sjúkdómi og fyrri sögu sjúklings.

Sár á húð geta komið fram hjá sjúklingum meðan á meðferð með leflúnómíði stendur. Ef grunur er um sár á húð sem tengist leflúnómíði eða ef sár grær ekki þrátt fyrir viðeigandi meðferð, á að íhuga að hætta meðferð með leflúnómíði og beita fullri útskolun. Ákvörðun um að hefja meðferð aftur með leflúnómíði eftir að sár á húð hafa komið fram á að vera samkvæmt klínísku mati á fullnægjandi sáragræðslu.

Sáragræðsla getur verið skert eftir skurðaðgerð hjá sjúklingum meðan á meðferð með leflúnómíði stendur. Íhuga má að gera hlé á leflúnómíðmeðferð á tímabilinu kringum skurðaðgerð og framkvæma útskolun eins og lýst er hér á eftir, byggt á einstaklingsbundnu mati. Ef hlé er gert á meðferð skal taka ákvörðun um að hefja meðferð aftur með leflúnómíði samkvæmt klínísku mati á fullnægjandi sáragræðslu.

Sýkingar

Þekkt er að lyf sem hafa ónæmisbælandi verkun ‑ eins og leflúnómíð - geta valdið því að sjúklingar verða næmari fyrir sýkingum, þar með talið tækifærissýkingum. Sýkingar geta orðið alvarlegri en ella og getur því þurft að meðhöndla tafarlaust og með kröftugri meðferð. Ef fram koma alvarlegar óheftar sýkingar getur reynst nauðsynlegt að gera hlé á leflúnómíðmeðferð og framkvæma útskolun eins og lýst er hér á eftir.

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með leflúnómíði samtímis öðrum lyfjum til ónæmisbælingar.

Áður en meðferð hefst skal meta hvort sjúklingar eru með virka eða óvirka (dulda) berkla í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað. Það getur átt við um heilsufarssögu, hugsanlega snertingu við berkla áður og/eða viðeigandi skimun svo sem lungnamyndatöku, berklapróf og/eða interferon-gamma greiningu eftir því sem við á. Þeir sem ávísa lyfjum eru áminntir um hættuna á falskt neikvæðum niðurstöðum af berklaprófi á húð, einkum hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða með skerta ónæmissvörun. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum með sögu um berkla vegna þess að berklasýkingin getur tekið sig upp aftur.

Öndunarfæri

Skýrt hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi sem og mjög sjaldgæfum tilvikum um lungnaháþrýsting og lungnahnúta meðan á meðferð með leflúnómíði stendur (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með sögu um millivefslungnasjúkdóm er aukin hætta á að millivefssjúkdómur og lungnaháþrýstingur komi fram. Millivefslungnasjúkdómur, sem getur komið skyndilega fram meðan á meðferð stendur, er hugsanlega lífshættulegur. Ástæða getur verið til að hætta meðferð og rannsaka sjúkling nánar eftir því sem við á, ef einkenni frá lungum eins og hósti og andnauð koma fram.

Úttaugakvilli

Greint hefur verið frá tilvikum úttaugakvilla hjá sjúklingum sem fá Arava. Flestir sjúklinganna náðu bata eftir að meðferð með Arava var hætt. Hinsvegar kom fram mikill breytileiki í lokaniðurstöðum, þ.e. hjá sumum sjúklingum náðist bati á úttaugakvillanum en hjá öðrum sjúklingum voru einkennin þrálát. Hærri aldur en 60 ár, samtímis notkun lyfja með eiturverkun á taugakerfi og sykursýki geta aukið hættu á úttaugakvilla. Íhugið að hætta meðferð með Arava og hefja lyfjaútskolunaraðgerðir, ef sjúklingur sem notar Arava fær úttaugakvilla (sjá kafla 4.4).

Ristilbólga

Greint hefur verið frá ristilbólgu, þ.m.t. smásærri ristilbólgu (microscopic colitis) hjá sjúklingum í meðferð með leflúnómíði. Gera verður viðeigandi rannsóknir hjá sjúklingum sem fá meðferð með leflúnómíði með óútskýrðan þrálátan niðurgang.

.

Blóðþrýstingur

Mæla á blóðþrýsting áður en leflúnómíðmeðferð hefst og síðan reglulega.

Æxlun (ráðleggingar fyrir karlmenn)

Karlar eiga að vera meðvitaðir um möguleikann á því að eiturverkanir á fóstur geta borist við samfarir frá karli til konu. Tryggja á notkun öruggra getnaðarvarna meðan á meðferð með leflúnómíði stendur.

Engar sérstakar upplýsingar liggja fyrir um hættu á því að eiturverkanir á fóstur geti borist við samfarir frá körlum til kvenna. Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á dýrum til að meta þessa hættu. Til að draga úr hugsanlegri hættu eiga karlar, sem óska eftir að geta barn, að íhuga að hætta töku leflúnómíðs og taka kólestýramín 8 g þrisvar sinnum á sólarhring í 11 daga eða 50 g af virkum lyfjakolum fjórum sinnum á sólarhring í 11 daga.

Í hvoru tilviki fyrir sig er plasmaþéttni A771726 síðan mæld og eftir það þarf að mæla plasmaþéttni A771726 aftur eftir a.m.k. 14 daga. Ef báðar mælingar sýna að þéttni í plasma er lægri en 0,02 mg/l og liðnir eru a.m.k. 3 mánuðir er hætta á eiturverkunum á fóstur mjög lítil.

Útskolunaraðferð

Kólestýramín 8 g er gefið, þrisvar sinnum á sólarhring, eða virk lyfjakol 50 g fjórum sinnum á sólarhring. Algjör útskolun tekur venjulega 11 daga, en hægt er að stýra lengd hennar eftir klínískum gildum eða breytingum á rannsóknargildum.

Mjólkursykur (laktósi)

Arava inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með arfgengt, galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Mæling á gildi kalsíumjóna getur verið trufluð

Mælingar gætu sýnt falskt lækkað gildi kalsíumjóna hjá þeim sem fá leflúnómíð og/eða teriflúnómíð (virka umbrotsefni leflúnómíðs) eftir því hvaða aðferðum er beitt við að mæla kalsíumjónir (t.d. blóðgasmælingar). Þess vegna er ástæða til að efast um trúverðugleika mælinga sem sýna lækkuð gildi kalsíumjóna hjá sjúklingum sem fá leflúnómíð eða teriflúnómíð. Ef um slíkar mælingar er að ræða er mælt með því að ákvarða heildarkalsíumgildi í sermi (leiðrétt fyrir albúmíni).

**4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar á fullorðnum.

Auknar aukaverkanir geta komið fram þegar nýlega eða samtímis hafa verið notuð lyf sem hafa eiturverkanir á lifur eða blóð eða þegar slík lyf eru notuð að lokinni leflúnómíðmeðferð án útskolunartímabils á milli (sjá einnig leiðbeiningar um samhliða lyfjagjöf, kafla 4.4). Því er mælt með nánara eftirliti með lifrarensímum og blóðgildum fyrst eftir að skipt er um lyf.

Metótrexat

Í lítilli rannsókn (n=30) þar sem leflúnómíð (10 til 20 mg á sólarhring) var gefið ásamt metótrexati (10 til 25 mg á viku) sást tvöföld til þreföld hækkun lifrarensíma hjá 5 af 30 sjúklingum. Breytingarnar gengu til baka hjá þeim öllum, hjá tveimur sjúklingum með áframhaldandi töku beggja lyfjanna og hjá þremur sjúklingum þegar gjöf leflúnómíðs var hætt. Meira en þreföld hækkun kom fram hjá fimm öðrum sjúklingum. Í öllum þessum tilvikum gengu þessar breytingar einnig til baka, hjá tveimur sjúklingum þegar lyfjagjöf beggja lyfjanna var haldið áfram og hjá þremur sjúklingum eftir að töku leflúnómíðs var hætt.

Hjá sjúklingum með iktsýki, hefur ekki verið greint frá lyfjahvarfa‑milliverkunum milli leflúnómíðs (10 til 20 mg á sólarhring) og metótrexats (10 til 25 mg á viku).

Ónæmisaðgerðir

Engin klínísk gögn eru fyrirliggjandi um verkun og öryggi ónæmisaðgerða meðan á leflúnómíð meðferð stendur. Ónæmisaðgerðir með lifandi bóluefnum eru þó ekki ráðlagðar. Hafa skal í huga langan helmingunartíma leflúnómíðs þegar ígrunduð er ónæmisaðgerð með lifandi bóluefni eftir að meðferð með Arava er hætt.

Warfarín og önnur kúmarín segavarnarlyf

Tilkynnt hefur verið um tilfelli um aukinn prótrombíntíma þegar leflúnómíð og warfarín eru gefin samhliða. Vart varð við milliverkun lyfhrifa við warfarín með A771726 í klínískri lyfjafræðilegri rannsókn (sjá hér að neðan). Því er mælt með nákvæmri INR-eftirfylgni og eftirliti þegar warfarín eða önnur kúmarín segavarnarlyf eru gefin samhliða.

NSAIDS-lyf/barksterar

Sjúklingar sem taka bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) og/eða barkstera mega halda notkun þeirra áfram eftir að leflúnómíðmeðferð hefst.

Áhrif annarra lyfja á leflúnómíð:

*Kólestýramín eða virk lyfjakol*

Mælt er með því að sjúklingar á leflúnómíðmeðferð fái ekki kólestýramín eða virk lyfjakol þar sem það leiðir til skyndilegrar og verulegrar lækkunar á plasmaþéttni A771726 (virka umbrotsefni leflúnómíðs; sjá einnig kafla 5). Talið er að þetta gerist við truflun á þarma-lifrar‑hringrásinni og/eða með skilun á A771726 um slímhúð meltingarvegarins.

*CYP450-hemlar og -virkjar*

*In vitro* rannsóknir á hömlun í frymisögnum í lifur manna benda til þess að cýtókróm 450 (CYP) 1A2, 2C19 og 3A4 taki þátt í umbroti leflúnómíðs. *In vivo* rannsókn á milliverkunum með leflúnómíði og címetidíni (ósértækur, vægur cýtókróm P450 (CYP) hemill) hefur ekki sýnt marktæk áhrif á útsetningu A771726. Eftir samhliða gjöf eins leflúnómíðsskammts hjá einstaklingum sem fá ítrekað rífampisínskammta (ósértækur cýtókróm P450 hvati) jókst hámarksþéttni A771726 um 40% en flatarmál undir blóðþéttniferli breyttist óverulega. Ekki er þekkt hvernig þetta gerist.

Áhrif leflúnómíðs á önnur lyf:

*Getnaðarvarnartöflur*

Í rannsókn þar sem heilbrigðum konum var gefið leflúnómíð samhliða þriggja fasa getnaðarvarnartöflum sem innihéldu 30 míkróg etinýlöstradíól, dró ekki úr getnaðarvarnaráhrifum taflnanna og lyfjahvörf A771726 voru innan þess ramma sem búist var við. Lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir við getnaðarvarnartöflur sáust með A771726 (sjá hér að neðan).

Eftirfarandi rannsóknir á lyfjahvarfafræðilegum og lyfhrifamilliverkunum fóru fram með A771726 (helsta virka umbrotsefni leflúnómíðs). Þar sem ekki er hægt að útiloka hliðstæðar milliverkanir lyfja við ráðlagða skammta af leflúnómíði skal hafa í huga eftirfarandi rannsóknaniðurstöður og ráðleggingar hjá sjúklingum sem fá leflúnómíð-meðferð:

Áhrif á repaglíníð (CYP2C8 hvarfefni)

Aukning varð á Cmax‑ og AUC‑ meðalgildi (1,7- og 2,4‑föld, talið í sömu röð), eftir endurtekna skammta af A771726, sem bendir til þess að A771726 sé hemill á CYP2C8 *in vivo*. Því er mælt með að fylgst sé með sjúklingum sem nota samhliða lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C8, svo sem repaglíníð, paklitaxel, píóglítazón og rósiglitazón þar sem útsetning fyrir þeim gæti aukist.

Áhrif á koffín (CYP1A2 hvarfefni)

Endurteknir skammtar af A771726 minnkuðu Cmax- og AUC‑meðalgildi koffíns (CYP1A2 hvarfefni) um 18% og 55%, talið í sömu röð, en það bendir til að A771726 geti verið vægur virki CYP1A2 *in vivo*. Þess vegna skal nota lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP1A2 (svo sem dúoxetín, alósetron, teófyllín og tízanídín) með varúð á meðan á meðferð stendur því það getur orðið til að draga úr verkun þessara lyfja.

Áhrif á hvarfefni flutningsefnis lífrænna anjóna 3 (OAT3)

Aukning varð á Cmax‑ og AUC‑meðalgildi cefaklors (1,43- og 1,54‑föld, talið í sömu röð), eftir endurtekna skammta af A771726 sem bendir til að A771726 sé hemill á OAT3 *in vivo*. Þegar hann er gefinn samhliða hvarfefnum OAT3, t.d. cefaklor, benzýlpensillín, cíprófloxacín, indómethacín, ketóprófen, furósemíð, cimetidín, metótrexat eða zidovúdín skal gæta varúðar.

Áhrif á BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) og/eða hvarfefni OATP1B1/B1.

Aukning varð á Cmax‑ og AUC‑meðalgildi rósúvastaíns (2,65- og 2,51‑föld, talið í sömu röð), eftir endurtekna skammta af A771726. Þó urðu engin skýr áhrif þessarar plasmaaukningar rósúvastatíns á virkni HMG‑CoA redúktasa. Við samhliðanotkun skal skammturinn af rósúvastatíni ekki fara fram úr 10 mg einu sinni á sólarhring. Varðandi önnur hvarfefni BCRP (t.d. metótrexat, tópótekan, súlfasalazín, daunorubicín, doxorubicín) og OATP-fjölskyldunnar, einkum HMG‑CoA redúktasahemla (t.d. simvastatín, atorvastatín, pravastatín, metótrexat, nateglíníð, repaglíníð, rifampicín) skal samhliðagjöf einnig framkvæmd með varúð. Náið skal fylgst með einkennum hjá sjúklingum sem verða fyrir of mikilli útsetningu og íhuga skal að draga úr skömmtum lyfjanna.

Áhrif á getnaðarvarnartöflur (0,03 mg etínýlestradíól og 0,15 mg levonorgestrel)

Aukning varð á Cmax‑ og AUC0-24‑meðalgildi etínýlestradíóls (1,58- og 1,54‑föld, talið í sömu röð) og á Cmax‑ og AUC0-24‑meðalgildi levonorgestrels (1,33- og 1,41‑föld, talið í sömu röð) eftir endurtekna skammta af A771726. Þótt ekki sé búist við að þessi milliverkun hafi slæm áhrif á verkun getnaðarvarnartaflna skal gefa gaum að því hvaða gerð af getnaðarvarnartöflum er notuð.

Áhrif á warfarín (CYP2C9 hvarfefni)

Endurteknir skammtar af A771726 höfðu engin áhrif á lyfjahvörf S‑warfaríns, sem bendir til að A771726 sé hvorki hemill né virkir fyrir CYP2C9. Þó varð vart við 25% minnkun INR-hlutfalls þegar A771726 var gefið samhliða warfaríni samanborið við warfarín eitt og sér. Við samhliðagjöf warfarins er mælt með nákvæmri INR-eftirfylgni og eftirliti.

**4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Meðganga

Grunur leikur á að hið virka umbrotsefni leflúnómíðs, A771726, valdi alvarlegum fæðingargöllum þegar lyfið er tekið á meðgöngu. Ekki má nota Arava á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 2 ár eftir að meðferð lýkur (sjá „biðtími“ hér að neðan) eða í allt að 11 daga eftir að meðferð lýkur (sjá um styttingu með „útskolun“ hér að neðan).

Ráðleggja skal sjúklingi að hafa samband við lækni og framkvæma þungunarpróf ef einhver seinkun verður á tíðablæðingum eða ef af einhverjum öðrum ástæðum leikur grunur á þungun. Ef þungunarpróf er jákvætt eiga sjúklingur og læknir að ræða hættuna sem fylgir þunguninni.

Ef seinkun verður á tíðablæðingum er hægt að lækka blóðþéttni virka umbrotsefnisins hratt með útskolunaraðferð, sem er lýst hér á eftir, og minnka þannig líkurnar á skaðlegum áhrifum lefúnómíðs á fóstur.

Í lítilli framskyggnri rannsókn hjá konum (n=64) sem urðu óvart barnshafandi á meðan þær tóku lefúnómíð,í að hámarki þrjár vikur eftir getnað, og eftirfarandi útskolunarferil fyrir lyfið, kom ekki fram marktækur munur (p=0,13) á heildartíðni meiriháttar formgerðargalla (5,4%) í samanburði við hvorn samanburðarhópinn sem var (4,2% í sjúkdómsparaða hópnum [n=108] og 4,2% hjá heilbrigðum barnshafandi konum [n=78]).

Ef konur sem eru á leflúnómíðmeðferð óska eftir að verða þungaðar er mælt með einni af eftirfarandi áætlunum til að tryggja að fóstrið verði ekki fyrir eiturverkunum A771726 (markþéttni undir 0,02 mg/l):

*Biðtími*

Búast má við að plasmaþéttni A771726 verði lengi hærri en 0,02 mg/l. Um það bil 2 árum eftir að leflúnómíðmeðferð er hætt má reikna með að þéttni verði lægri en 0,02 mg/l.

Eftir tveggja ára biðtíma er plasmaþéttni A771726 mæld í fyrsta skipti. Síðan á að mæla plasmaþéttni A771726 aftur eftir a.m.k. 14 daga. Ef plasmaþéttni er lægri en 0,02 mg/l í bæði skiptin er ekki gert ráð fyrir eiturverkunum á fóstur.

Ef óskað er frekari upplýsinga um þetta próf á að hafa samband við markaðsleyfishafa eða umboðsmann (sjá kafla 7).

*Útskolunaraðferð*

Eftir að meðferð leflúnómíðs er hætt:

 kólestýramín 8 g eru gefin þrisvar sinnum á sólarhring í 11 daga.

 eða 50 g af virkum lyfjakolum fjórum sinnum á sólarhring í 11 daga.

Eftir útskolun með annarri hvorri aðferðinni þarf þó mælingu á plasmaþéttni með tveimur aðskildum prófum með að minnsta kosti 14 daga millibili. Bíða þarf í einn og hálfan mánuð frá því að plasmaþéttni mælist fyrst undir 0,02 mg/l þar til frjóvgun er æskileg.

Upplýsa á konur á barneignaraldri um að 2 ár þurfi að líða frá því meðferð var hætt áður en þær geti orðið þungaðar. Ef notkun öruggrar getnaðarvarnar í allt að tvö ár hentar ekki, er mælt með fyrirbyggjandi aðgerð með útskolun.

Bæði kólestýramín og virk lyfjakol í duftformi geta haft áhrif á frásog östrógens og prógesteróns þannig að öryggi getnaðarvarnataflna til inntöku er ekki tryggt meðan á útskolun stendur og því er notkun annarra getnaðarvarna ráðlögð á meðan.

Brjóstagjöf

Dýrarannsóknir hafa sýnt að leflúnómíð og umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota leflúnómíð.

Frjósemi

Niðurstöður frjósemisrannsókna hjá dýrum sýndu engin áhrif á frjósemi kven- eða karldýra, en aukaverkanir á æxlunarfærum karldýra sáust í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta (sjá kafla 5.3).

**4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Aukaverkanir eins og svimi geta dregið úr einbeitingarhæfni sjúklings eða viðbragðsflýti. Í slíkum tilvikum á sjúklingur hvorki að aka bifreið né stjórna vélum.

**4.8 Aukaverkanir**

Samantekt um öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanir leflúnómíðs, sem greint hefur verið frá eru: Væg hækkun blóðþrýstings, hvítfrumnafæð, náladofi, höfuðverkur, sundl, niðurgangur, ógleði, uppköst, kvillar í munnslímhúð (t.d. munnangursbólga, munnsár), kviðverkir, aukið hárlos, exem, útbrot (þar með talið dröfnuörðuútbrot), kláði, húðþurrkur, sinaslíðursbólga, hækkun á kreatínkínasa(CK), lystarleysi, þyngdartap (venjulega óverulegt), þróttleysi, væg ofnæmisviðbrögð og hækkun lifrargilda (transamínasar (einkum ALAT), sjaldnar gamma-GT, alkalískur fosfatasi, bilirúbín)).

Flokkun með hliðsjón af þeirri tíðni, sem búast má við:

Mjög algengar (≥1/10); algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100); mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000); koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

*Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra*

Mjög sjaldgæfar: Alvarlegar sýkingar, þar með talið sýklasótt, sem getur verið lífshættuleg.

Eins og við á um önnur lyf með ónæmisbælandi verkun, getur leflúnómíð aukið næmi fyrir sýkingum, þ.m.t. tækifærissýkingar (sjá einnig kafla 4.4). Heildartíðni sýkinga getur þar af leiðandi aukist (einkum nefslímubólga, berkjubólga og lungnabólga).

).

*Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)*

Hætta á illkynja æxlum, einkum illkynja eitilfrumufjölgun, eykst við notkun sumra ónæmisbælandi lyfja.

*Blóð og eitlar*

Algengar: Hvítfrumnafæð (hvítfrumur >2 x 109/l).

Sjaldgæfar: Blóðleysi, væg blóðflagnafæð, (blóðflögur <100 x 109/l).

Mjög sjaldgæfar: Blóðfrumnafæð (sennilega vegna hömlunar á nýmyndun), hvítfrumnafæð (hvítfrumur <2 x 109/l), eósínfíklafjöld.

Koma örsjaldan fyrir: Kyrningaleysi.

Nýafstaðin, samhliða eða samfelld notkun lyfja sem hugsanlega hafa eiturverkanir á beinmerg getur tengst meiri hættu á áhrifum á blóð.

*Ónæmiskerfi*

Algengar: Vægt ofnæmi.

Koma örsjaldan fyrir: Alvarleg bráðaofnæmis-/bráðaofnæmislík svörun, æðabólga, þ.m.t. æðabólga í húð sem veldur drepi.

*Efnaskipti og næring*

Algengar: Hækkun á kreatínkínasa (CK).

Sjaldgæfar: Kalíumbrestur, fitudreyri, lág fosfatþéttni í blóði.

Mjög sjaldgæfar Aukning á laktatdehýdrógenasa (LDH).

Tíðni ekki þekkt Óhóflega lítið magn þvagsýru í sermi.

#### *Geðræn vandamál*

Sjaldgæfar: Kvíði.

*Taugakerfi*

Algengar: Náladofi, höfuðverkur, sundl, úttaugakvilli.

*Hjarta*

Algengar: Væg blóðþrýstingshækkun.

Mjög sjaldgæfar: Alvarleg blóðþrýstingshækkun.

*Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti*

Mjög sjaldgæfar: Millivefslungnasjúkdómur (þ.m.t. millivefslungnabólga), sem getur verið lífshættulegur.

Tíðni ekki þekkt: Lungnaháþrýstingur, lungnahnútur

*Meltingarfæri*

Algengar: Ristilbólga þ.m.t. smásæ ristilbólga (microscopic colitis) svo sem eitilfrumuristilbólga (lymphocytic colitis*)* og kollagenristilbólga (collagenous colitis*)*, niðurgangur, ógleði, uppköst, slímhúðarbólgur í munni (t.d. munnslímusæri, sár í munni), kviðverkir.

Sjaldgæfar: Truflanir á bragðskyni.

Koma örsjaldan fyrir: Brisbólga.

*Lifur og gall*

Algengar: Hækkun lifrargilda (transamínasar [einkum ALT], sjaldnar gamma-GT, alkalískur fosfatasi, bilirúbín).

Mjög sjaldgæfar: Lifrarbólga, gula/gallteppa.

Koma örsjaldan fyrir: Alvarlegar lifrarskemmdir eins og lifrarbilun og brátt drep í lifur, sem geta verið lífshættulegar.

*Húð og undirhúð*

Algengar: Aukið hárlos, exem, útbrot (þ. á m. dröfnuörðuútbrot (maculopapular)), kláði, þurr húð.

Sjaldgæfar: Ofsakláði.

Koma örsjaldan fyrir: Húðþekjudrepslos, Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroði.

Tíðni ekki þekkt: Húðhelluroði (cutaneous lupus erythematosus), graftarbólusóri (pustular psoriasis) eða versnun sóra, lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS), sár á húð.

*Stoðkerfi og bandvefur*

Algengar: Sinaslíðursbólga.

Sjaldgæfar: Sinarof.

*Nýru og þvagfæri*

Tíðni ekki þekkt: Nýrnabilun

*Æxlunarfæri og brjóst*

Tíðni ekki þekkt: Lítils háttar (afturkræf) lækkun á þéttni sáðfrumna og heildarfjölda sáðfrumna og minni hreyfanleiki þeirra.

*Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*

Algengar: Lystarleysi, þyngdartap (venjulega óverulegt), þróttleysi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Ofskömmtun**

Einkenni

Skýrt hefur verið frá langvarandi ofskömmtun hjá sjúklingum sem taka Arava daglega í allt að fimmföldum ráðlögðum dagskammti og skýrt hefur verið frá bráðri ofskömmtun hjá fullorðnum og börnum. Í flestum tilvikum þegar skýrt var frá ofskömmtun var ekki skýrt frá neinum aukaverkunum. Aukaverkanir í samræmi við rannsóknir á öryggi notkunar leflúnómíðs voru: Kviðverkir, ógleði, niðurgangur, hækkanir á lifrargildum, blóðleysi, hvítfrumnafæð, kláði og útbrot.

Meðferð

Verði eitrun eða ofskömmtun, er mælt með gjöf kólestýramíns eða lyfjakola til þess að hraða brotthvarfi. Kólestýramín sem gefið var þremur heilbrigðum sjálfboðaliðum til inntöku í skammtinum 8 g þrisvar sinnum á sólarhring í einn sólarhring lækkaði plasmaþéttni A771726 um u.þ.b. 40% á 24 klst. og um 49% til 65% á 48 klst.

Gjöf lyfjakola (dreifu, sem búin er til úr dufti) til inntöku eða með magaslöngu (50 g á 6 klst. fresti í einn sólarhring) lækkar plasmaþéttni virka umbrotsefnisins A771726 um 37% á einum sólarhring og um 48% á tveimur sólarhringum.

Þessar útskolunaraðferðir má endurtaka ef nauðsynlegt þykir.

Rannsóknir, bæði á þeim sem eru í blóðskilun og í stöðugri himnuskilun en þó með fótavist (CAPD (chronic ambulatory peritoneal dialysis)), benda til þess að ekki sé hægt að skola A771726, aðalumbrotsefni leflúnómíðs, út með þessum aðferðum.

**5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC flokkur: L04AK01.

Lyfhrif hjá mönnum

Leflúnómíð er sjúkdómstemprandi gigtarlyf með eiginleika gegn frumufjölgun.

Lyfhrif hjá dýrum

Leflúnómíð er virkt í dýralíkönum við gigt og öðrum sjálfsofnæmissjúkdómum og við líffæraflutning, einkum ef það er gefið við næmingu. Það hefur ónæmistemprandi/ónæmisbælandi eiginleika, verkar gegn frumufjölgun og vinnur gegn bólgusvörun.

Í dýralíkönum af sjálfsnæmissjúkdómum eru verndandi áhrif leflúnómíðs mest þegar það er gefið á fyrstu stigum sjúkdómsversnunar. *In vivo* umbrotnar leflúnómíð hratt og nær algerlega í A771726, sem er virkt *in vitro* og er talið ábyrgt virka form lyfsins.

Verkunarháttur

A771726, virka umbrotsefni leflúnómíðs, hamlar ensíminu díhýdróorótat dehýdrógenasa (DHODH) hjá mönnum og hefur virkni gegn frumufjölgun.

Klínísk verkun og öryggi

*Iktsýki*

Sýnt var fram á virkni Arava við meðferð á iktsýki í fjórum samanburðarrannsóknum (ein II. stigs og þrjár III. stigs). Í II. stigs rannsókninni, rannsókn YU203, var 402 einstaklingum með virka iktsýki gefið af handahófi ýmist lyfleysa (n=102), leflúnómíð 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) eða 25 mg daglega (n=104). Meðferðin stóð í 6 mánuði.

Allir sjúklingar sem fengu leflúnómíð í III. stigs rannsóknunum fengu 100 mg upphafsskammt í 3 daga.

Í rannsókn MN301 var 358 einstaklingum með virka iktsýki gefið af handahófi ýmist leflúnómíð 20 mg/sólarhring (n=133), súlfasalazín 2 g/sólarhring (n=133) eða lyfleysa (n=92). Meðferðin stóð í 6 mánuði.

Með rannsókn MN303, sem var valfrjáls 6 mánaða blind framhaldsrannsókn á MN301 án lyfleysuhópsins, fékkst samanburður yfir 12 mánaða tímabil á leflúnómíði og súlfasalazíni.

Í rannsókn MN302 var 999 einstaklingum með virka iktsýki gefið af handahófi leflúnómíð 20 mg á sólarhring (n=501) eða metótrexat 7,5 mg á viku, sem var aukið í 15 mg á viku (n=498). Fólatuppbót var valfrjáls og einungis notuð af 10% sjúklinganna. Meðferðin stóð í 12 mánuði.

Í rannsókn US301 var 482 einstaklingum með virka iktsýki gefið af handahófi ýmist leflúnómíð 20 mg á sólarhring (n=182), metótrexat 7,5 mg á viku, sem var aukið í 15 mg á viku (n=182), eða lyfleysu (n=118). Allir sjúklingarnir fengu fólat 1 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Meðferðin stóð í 12 mánuði.

Leflúnómíð í a.m.k. 10 mg skammti á sólarhring (10 til 25 mg í rannsókn YU203, 20 mg í MN301 og US301 rannsóknunum) var marktækt betra en lyfleysa til að draga úr vísbendingum og einkennum iktsýki í öllum þremur samanburðarrannsóknunum með lyfleysu. ACR (American College of Rheumatology) svörunarhlutfall í YU203 rannsókninni var 27,7% fyrir lyfleysu, 31,9% fyrir 5 mg, 50,5% fyrir 10 mg og 54,5% fyrir 25 mg á sólarhring. Í III. stigs rannsóknunum var ACR svörunarhlutfallið fyrir leflúnómíð 20 mg/sólarhring 54,6% samanborið við 28,6% fyrir lyfleysu (rannsókn MN301) og 49,4% samanborið við 26,3% (rannsókn US301). Eftir 12 mánuði með virkri meðferð, var ACR svörunarhlutfall hjá sjúklingum sem fengu leflúnómíð 52,3% (rannsóknir MN301/303), 50,5% (rannsókn MN302) og 49,4% (rannsókn US301) samanborið við 53,8% (rannsóknir MN301/303) hjá sjúklingum sem fengu súlfasalazín, 64,8% (rannsókn MN302) og 43,9% (rannsókn US301) hjá sjúklingum sem fengu metótrexat.

Í MN302 rannsókninni var leflúnómíð marktækt minna virkt en metótrexat. Hins vegar kom enginn marktækur munur fram á milli leflúnómíðs og metótrexats í stuðlum sem skipta mestu máli í US301 rannsókninni. Enginn munur kom fram á milli leflúnómíðs og súlfazalazíns (MN301 rannsókn). Áhrif leflúnómíðsmeðferðar voru sjáanleg eftir 1 mánuð, voru orðin stöðug eftir 3 til 6 mánuði og héldust út allan meðferðartímann.

Í tvíblindri rannsókn með slembivali, sem gerð var samhliða á tveimur hópum, var gerður hlutfallslegur samanburður á verkun tveggja mismunandi daglegra viðhaldsskammta af leflúnómíði, 10 mg og 20 mg. Af niðurstöðum má ráða, að betri verkun næst með 20 mg viðhaldsskammti, en hins vegar er 10 mg viðhaldsskammtur á sólarhring æskilegri með tilliti til öryggis við notkun lyfsins.

*Börn*

Leflúnómíð var rannsakað í einni fjölsetra, tvíblindri rannsókn með slembivali hjá 94 sjúklingum (47 í hvorum hópi) með barnaliðagigt í mörgum liðum með samanburði við virkt lyf. Sjúklingar voru 3‑17 ára gamlir með virka barnaliðagigt í mörgum liðum án tillits til upphafsgerðar og höfðu ekki áður fengið metótrexat eða leflúnómíð. Í þessari rannsókn byggðist hleðsluskammtur og viðhaldsskammtur á þremur þyngdarflokkum: <20 kg, 20-40 kg og >40 kg. Eftir 16 vikna meðferð var munur á svörunarhlutfalli meðferðar tölfræðilega marktækur metótrexati í hag fyrir skilgreiningu á bata barnaliðagigtar (Defination of Improvement (DOI)) ≥30% (p=0,02). Hjá þeim sem svörun kom fram hjá, hélst þessi svörun í 48 vikur (sjá kafla 4.2).

Aukaverkanamynstur leflúnómíðs og metótrexats virðast vera svipuð, en tiltölulega lág útsetning fékkst af þeim skammti sem gefinn var léttari einstaklingum (sjá kafla 5.2). Þessar upplýsingar nægja ekki til að unnt sé að ráðleggja virka og örugga skammta.

# *Sóraliðbólga*

Sýnt var fram á virkni Arava í einni tvíblindri samanburðarrannsókn með slembivali 3L01 hjá 188 sjúklingum með sóraliðbólgu, sem voru meðhöndlaðir með 20 mg/sólarhring. Meðferðin stóð í 6 mánuði.

Leflúnómíð 20 mg/sólarhring var marktækt betri en lyfleysa við að draga úr einkennum liðbólgu hjá sjúklingum með sóraliðbólgu: PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) svörun var 59% hjá þeim sem fengu leflúnómíð og 29,7% hjá þeim sem fengu lyfleysu í 6 mánuði (p <0,0001). Áhrif leflúnómíðs til að bæta hreyfihæfni sjúklinga og draga úr einkennum í húð voru fremur lítil.

*Rannsóknir eftir markaðssetningu*

Slembivalsrannsókn var gerð til að meta svörunarhlutfall klínískrar verkunar hjá sjúklingum (n=121) með iktsýki á byrjunarstigi, sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD naïve). Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir samhliða í tveimur hópum, annar hópurinn fékk 20 mg og hinn 100 mg af leflúnómíði á sólarhring, á tvíblindu upphafstímabili sem stóð yfir í þrjá sólarhringa. Eftir upphafstímabilið tók við opið viðhaldstímabil sem stóð yfir í 3 mánuði, þá fengu báðir hóparnir 20 mg af leflúnómíði á sólarhring. Enginn stigvaxandi heildarávinningur kom fram hjá rannsóknarþýðinu miðað við þá áætlun sem fylgt var við gjöf hleðsluskammts. Niðurstöður sem fengust hjá báðum meðferðarhópunum varðandi öryggi voru í samræmi við rannsóknir á öryggi notkunar leflúnómíðs, hins vegar hafði tíðni aukaverkana á meltingarfæri og hækkunar lifrarensíma tilhneigingu til að vera hærri hjá sjúklingum sem fengu 100 mg hleðsluskammt af leflúnómíði.

**5.2 Lyfjahvörf**

Leflúnómíð umbrotnar hratt í virka umbrotsefnið, A771726, við umbrot í fyrstu umferð (opnun hrings) um þarmaveggi og lifur. Í rannsókn með geislamerktu 14C-leflúnómíði á þremur heilbrigðum sjálfboðaliðum, greindist ekkert leflúnómíð á óbreyttu formi í plasma, þvagi eða saur. Í öðrum rannsóknum hefur leflúnómíð á óbreyttu formi einstaka sinnum greinst í plasma og hefur plasmaþéttni þá mælst í ng/ml. Eina geislamerkta umbrotsefnið sem greindist í plasma var A771726. Þetta umbrotsefni er í grundvallaratriðum ábyrgt fyrir *in vivo* virkni Arava.

Frásog

Gögn um útskilnað úr 14C-rannsókn benda til þess að minnsta kosti 82 til 95% af gefnum skammti frásogist. Tíminn þar til hámarksþéttni A771726 næst í plasma er mjög mismunandi; plasmaþéttnitoppar geta komið fram eftir 1 til 24 klst. eftir gjöf eins skammts. Leflúnómíð má gefa með mat, þar sem frásog er óbreytt óháð því hvort sjúklingurinn er fastandi eða ekki. Vegna hins mjög langa helmingunartíma A771726 (um 2 vikur), var hleðsluskammtur notaður í klínískum rannsóknum, 100 mg í þrjá daga, til að auðveldara væri að ná plasmaþéttni A771726 fljótt í jafnvægi. Án hleðsluskammts er talið að nærri tveggja mánaða notkun þurfi til að ná stöðugri plasmaþéttni. Í fjölskammta rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki voru lyfjahvarfastuðlar A771726 í línulegu hlutfalli á skammtabilinu 5 til 25 mg. Í þessum rannsóknum var verkun mjög háð plasmaþéttni A771726 og sólarhringsskammti leflúnómíðs. Við 20 mg /sólarhring, var plasmaþéttni A771726 að meðaltali í jafnvægi um 35 míkróg/ml. Við stöðuga þéttni er uppsöfnuð plasmaþéttni um 33‑ til 35‑föld í samanburði við þéttni eftir gjöf eins skammts.

Dreifing

A771726 er mjög mikið próteinbundið (albúmín) í plasma manna. Óbundni hluti A771726 er um 0,62%. Binding A771726 er línuleg við lækningalegt þéttnibil. Binding A771726 virtist örlítið minni og breytilegri í plasma hjá sjúklingum með iktsýki eða langvarandi skerta nýrnastarfsemi. Hin mikla próteinbinding A771726 getur leitt til tilfærslu annarra mikið próteinbundinna lyfja. Rannsóknir *in vitro* á milliverkunum við warfarín við þéttni sem skiptir klínískt máli vegna próteinbindingar í plasma sýndu þó engar milliverkanir. Hliðstæðar rannsóknir sýndu að íbúprófen og díklófenak færðu A771726 ekki úr stað, en hins vegar jókst óbundni hlutinn af A771726 tvöfalt til þrefalt þegar tólbútamíð var til staðar. A771726 færði íbúprófen, díklófenak og tólbútamíð úr stað en óbundni hluti þessara lyfja jókst einungis um 10% til 50%. Ekkert bendir til að þessi áhrif skipti klínískt máli. Í samræmi við mikla próteinbindingu hefur A771726 lítið dreifingarrúmmál (um 11 lítrar). Engin sérstök upptaka er í rauð blóðkorn.

Umbrot

Leflúnómíð umbrotnar í eitt aðalumbrotsefni (A771726) og mörg minni, þ. á m. TFMA (4‑tríflúorómetýlanilín). Efnaskiptaumbrot leflúnómíðs í A771726 og síðara umbroti A771726 er ekki stjórnað af einu ensími og hefur komið í ljós að það á sér stað í frymisögnum og frumuhlaupi. Rannsóknir á milliverkunum við címetidín (ósértækur cýtókróm P450 hemill) og rífampisín (ósértækur cýtókróm P450 hvati) benda til þess *in vivo* að CYP ensím eigi að mjög litlu leyti þátt í umbrotum leflúnómíðs.

Brotthvarf

Brotthvarf A771726 er hægt og einkennist af sýndarúthreinsun sem er u.þ.b. 31 ml/klst. Helmingunartími brotthvarfs hjá sjúklingum er um 2 vikur. Eftir gjöf eins skammts af geislamerktu leflúnómíði, skildist álíka magn af geislamerktu efni út í hægðum, sennilega með galli og í þvagi. A771726 greindist enn í þvagi og hægðum 36 dögum eftir gjöf eins skammts. Aðalumbrotsefni í þvagi voru glúkúróníðafleiður leflúnómíðs (aðallega í sýnum sem tekin voru á tímabilinu 0 til 24 klst. eftir lyfjagjöf) og oxanilsýruafleiða, af A771726. Aðalumbrotsefnið í hægðum var A771726.

Sýnt hefur verið fram á að inntaka lyfjakola í formi dreifu eða kólestýramíns hraðar og eykur brotthvarf A771726 marktækt hjá mönnum og lækkar plasmaþéttni þess (sjá kafla 4.9). Þetta er talið nást með skilun yfir í maga og/eða með því að trufla þarma-lifrarhringrásina.

Skert nýrnastarfsemi

Þremur sjúklingum í blóðskilun og þremur sjúklingum í stöðugri himnuskilun (CAPD (continuous peritoneal dialysis)) var gefinn einn 100 mg skammtur af leflúnómíði til inntöku. Lyfjahvörf A771726 hjá sjúklingum í stöðugri himnuskilun virtust vera svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum. Hraðara brotthvarf A771726 sást hjá sjúklingum í blóðskilun, en það var ekki vegna úrhlutunar efnisins í skilunarvökvann.

Skert lifrarstarfsemi

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um meðferð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Virka umbrotsefnið A771726 er að stærstum hluta próteinbundið og útskilst með galli eftir umbrot í lifur. Skert lifrarstarfsemi getur hugsanlega haft áhrif á þessi ferli.

Börn

Lyfjahvörf A771726 eftir inntöku leflúnómíðs hafa verið rannsökuð hjá 73 börnum á aldrinum 3 til 17 ára með barnaliðagigt í mörgum liðum. Niðurstöður greiningar á lyfjahvörfum hjá heildarþýðinu í þessum rannsóknum hafa leitt í ljós að almenn útsetning (mæld með Css) fyrir A771726 er minni hjá börnum sem eru ≤40 kg að líkamsþyngd miðað við fullorðna sjúklinga með iktsýki (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Gögn um lyfjahvörf hjá öldruðum (>65 ár) eru takmörkuð en í samræmi við lyfjahvörf hjá yngri einstaklingum.

**5.3 Forklínískar upplýsingar**

Leflúnómíð gefið í inntöku eða í kviðarhol hefur verið skoðað í rannsóknum á bráðum eiturverkunum hjá músum og rottum. Endurtekin gjöf leflúnómíðs í inntöku hjá músum í allt að 3 mánuði, hjá rottum og hundum í allt að 6 mánuði og hjá öpum í allt að einn mánuð sýndu að aðal marklíffæri fyrir eiturverkanir voru beinmergur, blóð, meltingarvegur, húð, milta, hóstarkirtill og eitlar. Aðaláhrif voru blóðleysi, hvítfrumnafæð, minnkun á fjölda blóðflagna og almennri mergbilun (panmyelopathy), sem endurspegla grunnvirkni efnisins (hömlun á DNA nýmyndun). Hjá rottum og hundum hafa sést „Heinz-líkamar“ og/eða „Howell-Jolly-líkamar“. Önnur áhrif á hjarta, lifur, hornhimnu og öndunarveg má skýra sem sýkingu vegna ónæmisbælingar. Eiturverkanir á dýr komu fram við skammta sem jafngilda lækningalegum skömmtum hjá mönnum.

Leflúnómíð olli ekki stökkbreytingum. Þó olli umbrotsefnið TFMA (4-tríflúorómetýlanilín), sem fannst í hverfandi magni, litningaskemmd og punkta stökkbreytingum *in vitro* en ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um hugsanleg áhrif *in vivo.*

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottur, sýndi leflúnómíð ekki krabbameinsvaldandi eiginleika. Í krabbameinsrannsókn á músum sást aukin tíðni illkynja eitlaæxla hjá karlkyns músum í þeim hópi sem fékk stærsta skammtinn. Þetta var talið vera vegna ónæmisbælandi áhrifa leflúnómíðs. Hjá kvenkyns músum sást skammtaháð aukin tíðni kirtilæxla í lungnaberkjum og lungnablöðrum og lungnakrabbamein kom fram. Óvíst er um mikilvægi þessara niðurstaðna hjá músum m.t.t. klínískrar notkunar leflúnómíðs.

Leflúnómíð var ekki mótefnavekjandi í dýralíkönum.

Leflúnómíð olli fóstureitrunum og vanskapnaði hjá rottum og kanínum við skammta sem eru innan lækningalegs bils hjá mönnum. Rannsóknir á eiturverkunum sýndu að við endurtekna skammta komu fram aukaverkanir á æxlunarfæri karldýra.

Frjósemi minnkaði ekki.

**6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**6.1 Hjálparefni**

*Töflukjarni:*

Maíssterkja

Póvidón (E1201)

Krospóvidón (E1202)

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat (E470b)

Mjólkursykurseinhýdrat

*Filmuhúð:*

Talkúm (E533b)

Hýprómellósi (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól 8.000

Gult járnoxíð (E172)

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

**6.3 Geymsluþol**

3 ár.

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Þynnur: Geymið í upprunalegum umbúðum.

Glas: Geymið glasið vel lokað.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

Þynnur: Ál/ál þynnur. Pakkningarstærðir: 30 og 100 filmuhúðaðar töflur.

Glas: 100 ml HDPE glas, með víðum hálsi og skrúfloki með innbyggðu þurrkefnisíláti, sem inniheldur 30, 50 eða 100 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Þýskaland.

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. september 1999.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. júlí 2009

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu/.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

1. HEITI LYFS

Arava 100 mg filmuhúðaðar töflur.

**2. INNIHALDSLÝSING**

Hver tafla inniheldur 100 mg af leflúnómíði

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 138,42 mg af mjólkursykurseinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Filmuhúðuð tafla.

Hvít eða næstum hvít, kringlótt filmuhúðuð tafla, með ZBP áletrað á aðra hliðina.

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Ábendingar**

Leflúnómíð er ætlað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með:

* virka iktsýki, sem sjúkdómstemprandi gigtarlyf (disease-modifying antirheumatic drug (DMARD))
* virka sóraliðbólgu (active psoriatic arthritis).

Nýafstaðin eða yfirstandandi meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum sem hafa eiturverkanir á lifur eða blóð (t.d. metótrexat) getur leitt til aukinnar hættu á alvarlegum aukaverkunum. Með tilliti til þessara kosta/áhættuþátta skal íhuga vandlega hvort hefja á leflúnómíðmeðferð.

Auk þessa geta skipti frá leflúnómíð í annað sjúkdómstemprandi gigtarlyf einnig aukið líkur á hættu á alvarlegum aukaverkunum, jafnvel löngu eftir skiptin, ef útskolunaraðferð er ekki fylgt (sjá kafla 4.4).

**4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Sérfræðingar með reynslu í meðferð iktsýki og sóraliðbólgu eiga að hefja meðferð með lyfinu og hafa eftirlit með henni.

Mæla verður alanínamínótransferasa (ALAT) (eða serum glútamopýruvattransferasa SGPT) samtímis því sem heildarblóðkornatalning, þ.m.t mismunandi hvítkorna- og blóðflagnatalning er gerð, en það skal gera:

* áður en leflúnómíðmeðferð hefst
* á tveggja vikna fresti fyrstu 6 mánuði meðferðar og
* eftir það á 8 vikna fresti (sjá kafla 4.4).

Skammtar

* Við iktsýki: Meðferð með leflúnómíði er venjulega hafin með 100 mg hleðsluskammti einu sinni á sólarhring í 3 sólarhringa. Með því að sleppa hleðsluskammti er hægt að minnka hættu á aukaverkunum (sjá kafla 5.1).

Ráðlagður viðhaldsskammtur er 10 til 20 mg af leflúnómíði einu sinni á sólarhring, háð því hversu alvarlegur (virkur) sjúkdómurinn er.

* Við sóraliðagigt: Meðferð með leflúnómíði er venjulega hafin með 100 mg hleðsluskammti einu sinni á sólarhring í 3 sólarhringa.

Ráðlagður viðhaldsskammtur hjá sjúklingum er 20 mg af leflúnómíði einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.1).

Áhrif meðferðarinnar koma yfirleitt fram eftir 4 til 6 vikur og geta aukist í allt að 4 til 6 mánuði.

Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga nýrnabilun.

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem eru eldri en 65 ára.

*Börn*

Arava er ekki ætlað börnum yngri en 18 ára vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun við barnaliðagigt (juvenile rheumatoid arthritis) (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Arava töflur eru til inntöku. Töflurnar á að gleypa heilar með nægilegu magni af vökva. Fæðuneysla hefur engin áhrif á frásog leflúnómíðs.

**4.3 Frábendingar**

* Ofnæmi (einkum ef sjúklingur hefur áður fengið Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis), regnbogaroði)) fyrir virka efninu, helsta virka umbrotsefninu teriflúnómíði eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

 Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi.

 Sjúklingar með alvarlega ónæmisbælingu, t.d alnæmi (AIDS).

 Sjúklingar með verulega skerta starfsemi beinmergs eða verulegt blóðleysi, hvítfrumnafæð, hvítkornafæð eða blóðflagnafæð af öðrum orsökum en iktsýki eða sóraliðbólgu.

 Sjúklingar með alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.4).

 Sjúklingar með miðlungs eða verulega nýrnabilun, þar sem ekki liggur fyrir nægjanleg reynsla hjá þessum sjúklingahópi.

 Sjúklingar með verulega blóðpróteinlækkun, t.d. vegna nýrungaheilkennis.

 Barnshafandi konur og konur á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með leflúnómíði stendur og eftir að henni lýkur svo lengi sem plasmaþéttni virks umbrotsefnis er hærri en 0,02 mg/l (sjá kafla 4.6). Áður en meðferð með leflúnómíði hefst verður að útiloka þungun.

* Konur með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

**4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi gigtarlyfja sem hafa eiturverkanir á lifur eða blóð (t.d. metótrexat) er ekki ráðleg.

Virka umbrotsefni leflúnómíðs, A771726, hefur langan helmingunartíma, venjulega 1 til 4 vikur. Alvarlegar aukaverkanir geta komið fram (t.d. eiturverkanir á lifur, eiturverkanir á blóð eða ofnæmi, sjá síðar), jafnvel eftir að meðferð með leflúnómíði hefur verið hætt. Þegar slíkar eitranir koma fram eða ef nauðsynlegt reynist að losa líkamann hratt við umbrotsefnið A771726, skal fylgja útskolunaraðferð. Endurtaka má útskolun eftir þörfum.

Leiðbeiningar um útskolunaraðferð og aðrar aðgerðir sem eru ráðlagðar þegar óskað er eftir þungun eða við ótímabæra þungun er lýst í kafla 4.6.

Áhrif á lifur

Skýrt hefur verið frá verulegum lifrarskemmdum, þ.m.t. tilvik sem leitt hafa til dauða, meðan á leflúnómíðmeðferð stendur, en það er mjög sjaldgæft. Flest tilvik urðu á fyrstu 6 mánuðum meðferðarinnar. Oft var um samtímis meðferð að ræða með öðrum lyfjum, sem hafa eiturverkanir á lifur. Talið er mikilvægt að fylgt sé nákvæmlega ráðleggingum um eftirlit.

Mæla verður ALAT (SGPT) áður en meðferð með leflúnómíði hefst og síðan samtímis því sem heildarblóðkornatalning er gerð fyrstu sex mánuði meðferðarinnar (á 2 vikna fresti) og síðan á 8 vikna fresti.

Verði hækkun á ALAT (SGPT) sem svarar tvöföldum og þreföldum efri mörkum eðlilegra gilda skal íhuga að minnka skammt úr 20 mg í 10 mg og verður að fylgjast vikulega með sjúklingi. Ef viðvarandi hækkun á ALAT (SGPT) er meiri en tvöföld efri mörk eðlilegra gilda eða ef hækkun ALAT sem er meiri en þreföld efri mörk eðlilegra gilda er viðvarandi verður að hætta leflúnómíðgjöf og framkvæma útskolun.

Ráðlagt er að fylgjast áfram með lifrarensímum eftir að meðferð með leflúnómíði er hætt, þar til gildi lifrarensíma lækka niður í eðlileg gildi.

Ráðlagt er að forðast notkun áfengis meðan á leflúnómíðmeðferð stendur vegna hugsanlegra samanlagðra eiturverkana á lifur.

Þar sem virka umbrotsefni leflúnómíðs, A771726, er mikið próteinbundið og skilst út við umbrot í lifur og gallseytingu, má gera ráð fyrir að styrkur þess í plasma hækki hjá sjúklingum með blóðpróteinlækkun. Sjúklingar með verulega blóðpróteinlækkun eða skerta lifrarstarfsemi eiga ekki að nota Arava (sjá kafla 4.3).

Áhrif á blóð

Áður en leflúnómíðmeðferð hefst verður, auk mælinga á ALAT, að gera heildarblóðkornatalningu, þar með talið aðgreinandi hvítkornatalningu og blóðflagnatalningu og síðan á 2 vikna fresti fyrstu 6 mánuði meðferðar og eftir það á 8 vikna fresti.

Hætta á blóðsjúkdómum eykst hjá sjúklingum sem hafa áður verið með blóðskort, fækkun á hvítum blóðkornum og/eða blóðflögum svo og hjá sjúklingum með skerta beinmergsstarfsemi eða þeim sem eiga á hættu að fá beinmergsbælingu. Ef vart verður við slík áhrif skal íhuga útskolun (sjá síðar) til að lækka plasmaþéttni A771726.

Sé um verulegar eiturverkanir á blóð að ræða, þ.m.t. blóðfrumnafæð, verður að hætta meðferð með Arava og annarri samhliða meðferð með mergbælandi lyfjum og hefja útskolun á leflúnómíði.

Samhliða lyfjagjöf

Notkun leflúnómíðs með malaríulyfjum sem notuð eru við gigtarsjúkdómum (t.d. klórókín og hýdroxýklórókín), gulli gefnu í vöðva eða til inntöku, D-penisillamíni, azatíópríni og öðrum ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. TNF-alfa (Tumour Necrosis Factor alpha)‑hemlum hefur enn sem komið er ekki verið nægjanlega rannsökuð í slembuðum rannsóknum (að undanskildu metótrexati, sjá kafla 4.5). Hætta tengd samsettri meðferð, einkum langtímameðferð, er óþekkt. Þar sem slík meðferð getur leitt til viðbótar og jafnvel samverkandi eiturverkana (t.d. eiturverkana á blóð eða lifur) er samhliða gjöf með öðru sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (t.d. metótrexati) ekki ráðlögð.

Ekki er mælt með að gefa samhliða teriflúnómíð og leflúnómíð því leflúnómíð er móðurefni teriflúnómíðs.

Skipti yfir í aðra meðferð

Þar sem leflúnómíð er lengi í líkamanum, geta skipti yfir í annað sjúkdómstemprandi gigtarlyf (t.d. metótrexat) án þess að útskolun sé framkvæmd (sjá síðar) aukið líkurnar á samanlagðri áhættu, jafnvel löngu eftir skiptin (þ.e. lyfjahvarfamilliverkun, eiturverkanir á líffæri).

Á sama hátt getur nýafstaðin meðferð með lyfjum sem hafa eiturverkanir á lifur eða blóð (t.d. metótrexat) leitt til aukinnar tíðni aukaverkana. Því verður að íhuga og meta þessa kosti/áhættuþætti vandlega við upphaf leflúnómíðmeðferðar og er ráðlagt að fylgjast vel með sjúklingi fyrst eftir að skipt er um meðferð.

Húðbreytingar

Ef munnsárabólga kemur fram á að hætta leflúnómíðmeðferð.

Í örfáum tilvikum hefur verið greint frá Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslosi og lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)) hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með leflúnómíði. Um leið og einkenni í húð og/eða slímhúð sjást sem vekja grunsemdir um slíkar alvarlegar verkanir, skal hætta meðferð með Arava og annarri meðferð sem hugsanlega tengist þeim og hefja strax útskolun á leflúnómíði. Í slíkum tilvikum er algjör útskolun nauðsynleg og ekki má gefa leflúnómíð aftur (sjá kafla 4.3).

Eftir notkun leflúnómíðs hefur verið greint frá graftarbólusóra og versnun sóra. Íhuga skal að hætta meðferð út frá sjúkdómi og fyrri sögu sjúklings.

Sár á húð geta komið fram hjá sjúklingum meðan á meðferð með leflúnómíði stendur. Ef grunur er um sár á húð sem tengist leflúnómíði eða ef sár grær ekki þrátt fyrir viðeigandi meðferð, á að íhuga að hætta meðferð með leflúnómíði og beita fullri útskolun. Ákvörðun um að hefja meðferð aftur með leflúnómíði eftir að sár á húð hafa komið fram á að vera samkvæmt klínísku mati á fullnægjandi sáragræðslu.

Sáragræðsla getur verið skert eftir skurðaðgerð hjá sjúklingum meðan á meðferð með leflúnómíði stendur. Íhuga má að gera hlé á leflúnómíðmeðferð á tímabilinu kringum skurðaðgerð og framkvæma útskolun eins og lýst er hér á eftir, byggt á einstaklingsbundnu mati. Ef hlé er gert á meðferð skal taka ákvörðun um að hefja meðferð aftur með leflúnómíði samkvæmt klínísku mati á fullnægjandi sáragræðslu.

Sýkingar

Þekkt er að lyf sem hafa ónæmisbælandi verkun ‑ eins og leflúnómíð - geta valdið því að sjúklingar verða næmari fyrir sýkingum, þar með talið tækifærissýkingum. Sýkingar geta orðið alvarlegri en ella og getur því þurft að meðhöndla tafarlaust og með kröftugri meðferð. Ef fram koma alvarlegar óheftar sýkingar getur reynst nauðsynlegt að gera hlé á leflúnómíðmeðferð og framkvæma útskolun eins og lýst er hér á eftir.

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með leflúnómíði samtímis öðrum lyfjum til ónæmisbælingar.

Áður en meðferð hefst skal meta hvort sjúklingar eru með virka eða óvirka (dulda) berkla í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað. Það getur átt við um heilsufarssögu, hugsanlega snertingu við berkla áður og/eða viðeigandi skimun svo sem lungnamyndatöku, berklapróf og/eða interferon-gamma greiningu eftir því sem við á. Þeir sem ávísa lyfjum eru áminntir um hættuna á falskt neikvæðum niðurstöðum af berklaprófi á húð, einkum hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða með skerta ónæmissvörun. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum með sögu um berkla vegna þess að berklasýkingin getur tekið sig upp aftur.

Öndunarfæri

Skýrt hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi sem og mjög sjaldgæfum tilvikum um lungnaháþrýsting og lungnahnúta meðan á meðferð með leflúnómíði stendur (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með sögu um millivefslungnasjúkdóm er aukin hætta á að millivefssjúkdómur og lungnaháþrýstingur komi fram. Millivefslungnasjúkdómur, sem getur komið skyndilega fram meðan á meðferð stendur, er hugsanlega lífshættulegur. Ástæða getur verið til að hætta meðferð og rannsaka sjúkling nánar eftir því sem við á, ef einkenni frá lungum eins og hósti og andnauð koma fram.

Úttaugakvilli

Greint hefur verið frá tilvikum úttaugakvilla hjá sjúklingum sem fá Arava. Flestir sjúklinganna náðu bata eftir að meðferð með Arava var hætt. Hinsvegar kom fram mikill breytileiki í lokaniðurstöðum, þ.e. hjá sumum sjúklingum náðist bati á úttaugakvillanum en hjá öðrum sjúklingum voru einkennin þrálát. Hærri aldur en 60 ár, samtímis notkun lyfja með eiturverkun á taugakerfi og sykursýki geta aukið hættu á úttaugakvilla. Íhugið að hætta meðferð með Arava og hefja lyfjaútskolunaraðgerðir, ef sjúklingur sem notar Arava fær úttaugakvilla (sjá kafla 4.4).

Ristilbólga

Greint hefur verið frá ristilbólgu, þ.m.t. smásærri ristilbólgu (microscopic colitis) hjá sjúklingum í meðferð með leflúnómíði. Gera verður viðeigandi rannsóknir hjá sjúklingum sem fá meðferð með leflúnómíði með óútskýrðan þrálátan niðurgang.

Blóðþrýstingur

Mæla á blóðþrýsting áður en leflúnómíðmeðferð hefst og síðan reglulega.

Æxlun (ráðleggingar fyrir karlmenn)

Karlar eiga að vera meðvitaðir um möguleikann á því að eiturverkanir á fóstur geta borist við samfarir frá karli til konu. Tryggja á notkun öruggra getnaðarvarna meðan á meðferð með leflúnómíði stendur.

Engar sérstakar upplýsingar liggja fyrir um hættu á því að eiturverkanir á fóstur geti borist við samfarir frá körlum til kvenna. Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á dýrum til að meta þessa hættu. Til að draga úr hugsanlegri hættu eiga karlar, sem óska eftir að geta barn, að íhuga að hætta töku leflúnómíðs og taka kólestýramín 8 g þrisvar sinnum á sólarhring í 11 daga eða 50 g af virkum lyfjakolum fjórum sinnum á sólarhring í 11 daga.

Í hvoru tilviki fyrir sig er plasmaþéttni A771726 síðan mæld og eftir það þarf að mæla plasmaþéttni A771726 aftur eftir a.m.k. 14 daga. Ef báðar mælingar sýna að þéttni í plasma er lægri en 0,02 mg/l og liðnir eru a.m.k. 3 mánuðir er hætta á eiturverkunum á fóstur mjög lítil.

Útskolunaraðferð

Kólestýramín 8 g er gefið, þrisvar sinnum á sólarhring, eða virk lyfjakol 50 g fjórum sinnum á sólarhring. Algjör útskolun tekur venjulega 11 daga, en hægt er að stýra lengd hennar eftir klínískum gildum eða breytingum á rannsóknargildum.

.

Mjólkursykur (laktósi)

Arava inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með arfgengt,galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Mæling á gildi kalsíumjóna getur verið trufluð

Mælingar gætu sýnt falskt lækkað gildi kalsíumjóna hjá þeim sem fá leflúnómíð og/eða teriflúnómíð (virka umbrotsefni leflúnómíðs) eftir því hvaða aðferðum er beitt við að mæla kalsíumjónir (t.d. blóðgasmælingar). Þess vegna er ástæða til að efast um trúverðugleika mælinga sem sýna lækkuð gildi kalsíumjóna hjá sjúklingum sem fá leflúnómíð eða teriflúnómíð. Ef um slíkar mælingar er að ræða er mælt með því að ákvarða heildarkalsíumgildi í sermi (leiðrétt fyrir albúmíni).

**4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar á fullorðnum.

Auknar aukaverkanir geta komið fram þegar nýlega eða samtímis hafa verið notuð lyf sem hafa eiturverkanir á lifur eða blóð eða þegar slík lyf eru notuð að lokinni leflúnómíðmeðferð án útskolunartímabils á milli (sjá einnig leiðbeiningar um samhliða lyfjagjöf, kafla 4.4). Því er mælt með nánara eftirliti með lifrarensímum og blóðgildum fyrst eftir að skipt er um lyf.

Metótrexat

Í lítilli rannsókn (n=30) þar sem leflúnómíð (10 til 20 mg á sólarhring) var gefið ásamt metótrexati (10 til 25 mg á viku) sást tvöföld til þreföld hækkun lifrarensíma hjá 5 af 30 sjúklingum. Breytingarnar gengu til baka hjá þeim öllum, hjá tveimur sjúklingum með áframhaldandi töku beggja lyfjanna og hjá þremur sjúklingum þegar gjöf leflúnómíðs var hætt. Meira en þreföld hækkun kom fram hjá fimm öðrum sjúklingum. Í öllum þessum tilvikum gengu þessar breytingar einnig til baka, hjá tveimur sjúklingum þegar lyfjagjöf beggja lyfjanna var haldið áfram og hjá þremur sjúklingum eftir að töku leflúnómíðs var hætt.

Hjá sjúklingum með iktsýki, hefur ekki verið greint frá lyfjahvarfa‑milliverkunum milli leflúnómíðs (10 til 20 mg á sólarhring) og metótrexats (10 til 25 mg á viku).

Ónæmisaðgerðir

Engin klínísk gögn eru fyrirliggjandi um verkun og öryggi ónæmisaðgerða meðan á leflúnómíð meðferð stendur. Ónæmisaðgerðir með lifandi bóluefnum eru þó ekki ráðlagðar. Hafa skal í huga langan helmingunartíma leflúnómíðs þegar ígrunduð er ónæmisaðgerð með lifandi bóluefni eftir að meðferð með Arava er hætt.

Warfarín og önnur kúmarín segavarnarlyf

Tilkynnt hefur verið um tilfelli um aukinn prótrombíntíma þegar leflúnómíð og warfarín eru gefin samhliða. Vart varð við milliverkun lyfhrifa við warfarín með A771726 í klínískri lyfjafræðilegri rannsókn (sjá hér að neðan). Því er mælt með nákvæmri INR-eftirfylgni og eftirliti þegar warfarín eða önnur kúmarín segavarnarlyf eru gefin samhliða.

NSAIDS-lyf/barksterar

Sjúklingar sem taka bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) og/eða barkstera mega halda notkun þeirra áfram eftir að leflúnómíðmeðferð hefst.

Áhrif annarra lyfja á leflúnómíð:

*Kólestýramín eða virk lyfjakol*

Mælt er með því að sjúklingar á leflúnómíðmeðferð fái ekki kólestýramín eða virk lyfjakol þar sem það leiðir til skyndilegrar og verulegrar lækkunar á plasmaþéttni A771726 (virka umbrotsefni leflúnómíðs; sjá einnig kafla 5). Talið er að þetta gerist við truflun á þarma-lifrar‑hringrásinni og/eða með skilun á A771726 um slímhúð meltingarvegarins.

*CYP450-hemlar og -virkjar*

*In vitro* rannsóknir á hömlun í frymisögnum í lifur manna benda til þess að cýtókróm 450 (CYP) 1A2, 2C19 og 3A4 taki þátt í umbroti leflúnómíðs. *In vivo* rannsókn á milliverkunum leflúnómíði og með címetidíni (ósértækur, vægur cýtókróm P450 (CYP) hemill) hefur ekki sýnt marktæk áhrif á útsetningu A771726. Eftir samhliða gjöf eins leflúnómíðsskammts hjá einstaklingum sem fá ítrekað rífampisínskammta (ósértækur cýtókróm P450 hvati) jókst hámarksþéttni A771726 um 40% en flatarmál undir blóðþéttniferli breyttist óverulega. Ekki er þekkt hvernig þetta gerist.

Áhrif leflúnómíðs á önnur lyf:

*Getnaðarvarnartöflur*

Í rannsókn þar sem heilbrigðum konum var gefið leflúnómíð samhliða þriggja fasa getnaðarvarnartöflum sem innihéldu 30 μg etinýlöstradíól, dró ekki úr getnaðarvarnaráhrifum taflnanna og lyfjahvörf A771726 voru innan þess ramma sem búist var við. Lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir við getnaðarvarnartöflur sáust með A771726 (sjá hér að neðan).

Eftirfarandi rannsóknir á lyfjahvarfafræðilegum og lyfhrifamilliverkunum fóru fram með A771726 (helsta virka umbrotsefni leflúnómíðs). Þar sem ekki er hægt að útiloka hliðstæðar milliverkanir lyfja við ráðlagða skammta af leflúnómíði skal hafa í huga eftirfarandi rannsóknaniðurstöður og ráðleggingar hjá sjúklingum sem fá leflúnómíð-meðferð:

Áhrif á repaglíníð (CYP2C8 hvarfefni)

Aukning varð á Cmax‑ og AUC‑ meðalgildi (1,7- og 2,4‑föld, talið í sömu röð), eftir endurtekna skammta af A771726, sem bendir til þess að A771726 sé hemill á CYP2C8 *in vivo*. Því er mælt með að fylgst sé með sjúklingum sem nota samhliða lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C8, svo sem repaglíníð, paklitaxel, píóglítazón og rósiglitazón þar sem útsetning fyrir þeim gæti aukist.

Áhrif á koffín (CYP1A2 hvarfefni)

Endurteknir skammtar af A771726 minnkuðu Cmax- og AUC‑meðalgildi koffíns (CYP1A2 hvarfefni) um 18% og 55%, talið í sömu röð, en það bendir til að A771726 geti verið vægur virki CYP1A2 *in vivo*. Þess vegna skal nota lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP1A2 (svo sem dúoxetín, alósetron, teófyllín og tízanídín) með varúð á meðan á meðferð stendur því það getur orðið til að draga úr verkun þessara lyfja.

Áhrif á hvarfefni flutningsefnis lífrænna anjóna 3 (OAT3)

Aukning varð á Cmax‑ og AUC‑meðalgildi cefakors (1,43- og 1,54‑föld, talið í sömu röð), eftir endurtekna skammta af A771726 sem bendir til að A771726 sé hemill á OAT3 *in vivo*. Þegar hann er gefinn samhliða hvarfefnum OAT3, t.d. cefaklor, benzýlpensillín, cíprófloxacín, indómethacín, ketóprófen, furósemíð, cimetidín, metótrexat eða zidovúdín skal gæta varúðar.

Áhrif á BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) og/eða hvarfefni OATP1B1/B1

Aukning varð á Cmax‑ og AUC‑meðalgildi rósúvastaíns (2,65- og 2,51‑föld, talið í sömu röð), eftir endurtekna skammta af A771726. Þó urðu engin skýr áhrif þessarar plasmaaukningar rósúvastatíns á virkni HMG‑CoA redúktasa. Við samhliðanotkun skal skammturinn af rósúvastatíni ekki fara fram úr 10 mg einu sinni á sólarhring. Varðandi önnur hvarfefni BCRP (t.d. metótrexat, tópótekan, súlfasalazín, daunorubicín, doxorubicín) og OATP-fjölskyldunnar, einkum HMG‑CoA redúktasahemla (t.d. simvastatín, atorvastatín, pravastatín, metótrexat, nateglíníð, repaglíníð, rifampicín) skal samhliðagjöf einnig framkvæmd með varúð. Náið skal fylgst með einkennum hjá sjúklingum sem verða fyrir of mikilli útsetningu og íhuga skal að draga úr skömmtum lyfjanna.

Áhrif á getnaðarvarnartöflur (0,03 mg etínýlestradíól og 0,15 mg levonorgestrel)

Aukning varð á Cmax‑ og AUC0-24‑meðalgildi etínýlestradíóls (1,58- og 1,54‑föld, talið í sömu röð) og á Cmax‑ og AUC0-24‑meðalgildi levonorgestrels (1,33- og 1,41‑föld, talið í sömu röð) eftir endurtekna skammta af A771726. Þótt ekki sé búist við að þessi milliverkun hafi slæm áhrif á verkun getnaðarvarnartaflna skal gefa gaum að því hvaða gerð af getnaðarvarnartöflum er notuð.

Áhrif á warfarín (CYP2C9 hvarfefni)

Endurteknir skammtar af A771726 höfðu engin áhrif á lyfjahvörf S‑warfaríns, sem bendir til að A771726 sé hvorki hemill né virkir fyrir CYP2C9. Þó varð vart við 25% minnkun INR-hlutfalls þegar A771726 var gefið samhliða warfaríni samanborið við warfarin eitt og sér. Við samhliðagjöf warfaríns er mælt með nákvæmri INR-eftirfylgni og eftirliti.

**4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Meðganga

Grunur leikur á að hið virka umbrotsefni leflúnómíðs, A771726, valdi alvarlegum fæðingargöllum þegar lyfið er tekið á meðgöngu. Ekki má nota Arava á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 2 ár eftir að meðferð lýkur (sjá „biðtími“ hér að neðan) eða í allt að 11 daga eftir að meðferð lýkur (sjá um styttingu með „útskolun“ hér að neðan).

Ráðleggja skal sjúklingi að hafa samband við lækni og framkvæma þungunarpróf ef einhver seinkun verður á tíðablæðingum eða ef af einhverjum öðrum ástæðum leikur grunur á þungun. Ef þungunarpróf er jákvætt eiga sjúklingur og læknir að ræða hættuna sem fylgir þunguninni.

Ef seinkun verður á tíðablæðingum er hægt að lækka blóðþéttni virka umbrotsefnisins hratt með útskolunaraðferð, sem er lýst hér á eftir, og minnka þannig líkurnar á skaðlegum áhrifum lefúnómíðs á fóstur.

Í lítilli framskyggnri rannsókn hjá konum (n=64) sem urðu óvart barnshafandi á meðan þær tóku lefúnómíð,í að hámarki þrjár vikur eftir getnað, og eftirfarandi útskolunarferil fyrir lyfið, kom ekki fram marktækur munur (p=0,13) á heildartíðni meiriháttar formgerðargalla (5,4%) í samanburði við hvorn samanburðarhópinn sem var (4,2% í sjúkdómsparaða hópnum [n=108] og 4,2% hjá heilbrigðum barnshafandi konum [n=78]).

Ef konur sem eru á leflúnómíðmeðferð óska eftir að verða þungaðar er mælt með einni af eftirfarandi áætlunum til að tryggja að fóstrið verði ekki fyrir eiturverkunum A771726 (markþéttni undir 0,02 mg/l):

*Biðtími*

Búast má við að plasmaþéttni A771726 verði lengi hærri en 0,02 mg/l. Um það bil 2 árum eftir að leflúnómíðmeðferð er hætt má reikna með að þéttni verði lægri en 0,02 mg/l.

Eftir tveggja ára biðtíma er plasmaþéttni A771726 mæld í fyrsta skipti. Síðan á að mæla plasmaþéttni A771726 aftur eftir a.m.k. 14 daga. Ef plasmaþéttni er lægri en 0,02 mg/l í bæði skiptin er ekki gert ráð fyrir eiturverkunum á fóstur.

Ef óskað er frekari upplýsinga um þetta próf á að hafa samband við markaðsleyfishafa eða umboðsmann (sjá kafla 7).

*Útskolunaraðferð*

Eftir að meðferð leflúnómíðs er hætt:

 kólestýramín 8 g eru gefin þrisvar sinnum á sólarhring í 11 daga.

 eða 50 g af virkum lyfjakolum fjórum sinnum á sólarhring í 11 daga.

Eftir útskolun með annarri hvorri aðferðinni þarf þó mælingu á plasmaþéttni með tveimur aðskildum prófum með að minnsta kosti 14 daga millibili. Bíða þarf í einn og hálfan mánuð frá því að plasmaþéttni mælist fyrst undir 0,02 mg/l þar til frjóvgun er æskileg.

Upplýsa á konur á barneignaraldri um að 2 ár þurfi að líða frá því meðferð var hætt áður en þær geti orðið þungaðar. Ef notkun öruggrar getnaðarvarnar í allt að tvö ár hentar ekki, er mælt með fyrirbyggjandi aðgerð með útskolun.

Bæði kólestýramín og virk lyfjakol í duftformi geta haft áhrif á frásog östrógens og prógesteróns þannig að öryggi getnaðarvarnataflna til inntöku er ekki tryggt meðan á útskolun stendur og því er notkun annarra getnaðarvarna ráðlögð á meðan.

Brjóstagjöf

Dýrarannsóknir hafa sýnt að leflúnómíð og umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota leflúnómíð.

Frjósemi

Niðurstöður frjósemisrannsókna hjá dýrum sýndu engin áhrif á frjósemi kven- eða karldýra, en aukaverkanir á æxlunarfærum karldýra sáust í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta (sjá kafla 5.3).

**4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Aukaverkanir eins og svimi geta dregið úr einbeitingarhæfni sjúklings eða viðbragðsflýti. Í slíkum tilvikum á sjúklingur hvorki að aka bifreið né stjórna vélum.

**4.8 Aukaverkanir**

Samantekt um öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanir leflúnómíðs, sem greint hefur verið frá eru: Væg hækkun blóðþrýstings, hvítfrumnafæð, náladofi, höfuðverkur, sundl, niðurgangur, ógleði, uppköst, kvillar í munnslímhúð (t.d. munnangursbólga, munnsár), kviðverkir, aukið hárlos, exem, útbrot (þar með talið dröfnuörðuútbrot), kláði, húðþurrkur, sinaslíðursbólga, hækkun á kreatínkínasa(CK), lystarleysi, þyngdartap (venjulega óverulegt), þróttleysi, væg ofnæmisviðbrögð og hækkun lifrargilda (transamínasar (einkum ALAT), sjaldnar gamma-GT, alkalískur fosfatasi, bilirúbín)).

Flokkun með hliðsjón af þeirri tíðni, sem búast má við:

Mjög algengar (≥1/10); algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100); mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000); koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

*Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra*

Mjög sjaldgæfar: Alvarlegar sýkingar, þar með talið sýklasótt, sem getur verið lífshættuleg.

Eins og við á um önnur lyf með ónæmisbælandi verkun, getur leflúnómíð aukið næmi fyrir sýkingum, þ.m.t. tækifærissýkingar (sjá einnig kafla 4.4). Heildartíðni sýkinga getur þar af leiðandi aukist (einkum nefslímubólga, berkjubólga og lungnabólga).

*Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)*

Hætta á illkynja æxlum, einkum illkynja eitilfrumufjölgun, eykst við notkun sumra ónæmisbælandi lyfja.

*Blóð og eitlar*

Algengar: Hvítfrumnafæð (hvítfrumur >2 x 109/l).

Sjaldgæfar: Blóðleysi, væg blóðflagnafæð, (blóðflögur <100 x 109/l).

Mjög sjaldgæfar: Blóðfrumnafæð (sennilega vegna hömlunar á nýmyndun), hvítfrumnafæð (hvítfrumur <2 x 109/l), eósínfíklafjöld.

Koma örsjaldan fyrir: Kyrningaleysi.

Nýafstaðin, samhliða eða samfelld notkun lyfja sem hugsanlega hafa eiturverkanir á beinmerg getur tengst meiri hættu á áhrifum á blóð.

*Ónæmiskerfi*

Algengar: Vægt ofnæmi.

Koma örsjaldan fyrir: Alvarleg bráðaofnæmis-/bráðaofnæmislík svörun, æðabólga, þ.m.t. æðabólga í húð sem veldur drepi.

*Efnaskipti og næring*

Algengar: Hækkun á kreatínkínasa (CK).

Sjaldgæfar: Kalíumbrestur, fitudreyri, lág fosfatþéttni í blóði.

Mjög sjaldgæfar Aukning á laktatdehýdrógenasa (LDH).

Tíðni ekki þekkt Óhóflega lítið magn þvagsýru í sermi.

#### *Geðræn vandamál*

Sjaldgæfar: Kvíði.

*Taugakerfi*

Algengar: Náladofi, höfuðverkur, sundl, úttaugakvilli.

*Hjarta*

Algengar: Væg blóðþrýstingshækkun.

Mjög sjaldgæfar: Alvarleg blóðþrýstingshækkun.

*Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti*

Mjög sjaldgæfar: Millivefslungnasjúkdómur (þ.m.t. millivefslungnabólga), sem getur verið lífshættulegur.

Tíðni ekki þekkt: Lungnaháþrýstingur, lungnahnútur

*Meltingarfæri*

Algengar: Ristilbólga þ.m.t. smásæ ristilbólga (microscopic colitis) svo sem eitilfrumuristilbólga (lymphocytic colitis*)* og kollagenristilbólga (collagenous colitis*)*, niðurgangur, ógleði, uppköst, slímhúðarbólgur í munni (t.d. munnslímusæri, sár í munni), kviðverkir.

Sjaldgæfar: Truflanir á bragðskyni.

Koma örsjaldan fyrir: Brisbólga.

*Lifur og gall*

Algengar: Hækkun lifrargilda (transamínasar [einkum ALT], sjaldnar gamma-GT, alkalískur fosfatasi, bilirúbín).

Mjög sjaldgæfar: Lifrarbólga, gula/gallteppa.

Koma örsjaldan fyrir: Alvarlegar lifrarskemmdir eins og lifrarbilun og brátt drep í lifur, sem geta verið lífshættulegar.

*Húð og undirhúð*

Algengar: Aukið hárlos, exem, útbrot (þ. á m. dröfnuörðuútbrot (maculopapular)), kláði, þurr húð.

Sjaldgæfar: Ofsakláði.

Koma örsjaldan fyrir: Húðþekjudrepslos, Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroði.

Tíðni ekki þekkt: Húðhelluroði (cutaneous lupus erythematosus), graftarbólusóri (pustular psoriasis) eða versnun sóra, lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS), sár á húð.

*Stoðkerfi og bandvefur*

Algengar: Sinaslíðursbólga.

Sjaldgæfar: Sinarof.

*Nýru og þvagfæri*

Tíðni ekki þekkt: Nýrnabilun

*Æxlunarfæri og brjóst*

Tíðni ekki þekkt: Lítils háttar (afturkræf) lækkun á þéttni sáðfrumna og heildarfjölda sáðfrumna og minni hreyfanleiki þeirra.

*Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*

Algengar: Lystarleysi, þyngdartap (venjulega óverulegt), þróttleysi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Ofskömmtun**

Einkenni

Skýrt hefur verið frá langvarandi ofskömmtun hjá sjúklingum sem taka Arava daglega í allt að fimmföldum ráðlögðum dagskammti og skýrt hefur verið frá bráðri ofskömmtun hjá fullorðnum og börnum. Í flestum tilvikum þegar skýrt var frá ofskömmtun var ekki skýrt frá neinum aukaverkunum. Aukaverkanir í samræmi við rannsóknir á öryggi notkunar leflúnómíðs voru: Kviðverkir, ógleði, niðurgangur, hækkanir á lifrargildum, blóðleysi, hvítfrumnafæð, kláði og útbrot.

Meðferð

Verði eitrun eða ofskömmtun, er mælt með gjöf kólestýramíns eða lyfjakola til þess að hraða brotthvarfi. Kólestýramín sem gefið var þremur heilbrigðum sjálfboðaliðum til inntöku í skammtinum 8 g þrisvar sinnum á sólarhring í einn sólarhring lækkaði plasmaþéttni A771726 um u.þ.b. 40% á 24 klst. og um 49% til 65% á 48 klst.

Gjöf lyfjakola (dreifu, sem búin er til úr dufti) til inntöku eða með magaslöngu (50 g á 6 klst. fresti í einn sólarhring) lækkar plasmaþéttni virka umbrotsefnisins A771726 um 37% á einum sólarhring og um 48% á tveimur sólarhringum.

Þessar útskolunaraðferðir má endurtaka ef nauðsynlegt þykir.

Rannsóknir, bæði á þeim sem eru í blóðskilun og í stöðugri himnuskilun en þó með fótavist (CAPD (chronic ambulatory peritoneal dialysis)), benda til þess að ekki sé hægt að skola A771726, aðalumbrotsefni leflúnómíðs, út með þessum aðferðum.

**5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC flokkur: L04AK01.

Lyfhrif hjá mönnum

Leflúnómíð er sjúkdómstemprandi gigtarlyf með eiginleika gegn frumufjölgun.

Lyfhrif hjá dýrum

Leflúnómíð er virkt í dýralíkönum við gigt og öðrum sjálfsofnæmissjúkdómum og við líffæraflutning, einkum ef það er gefið við næmingu. Það hefur ónæmistemprandi/ónæmisbælandi eiginleika, verkar gegn frumufjölgun og vinnur gegn bólgusvörun.

Í dýralíkönum af sjálfsnæmissjúkdómum eru verndandi áhrif leflúnómíðs mest þegar það er gefið á fyrstu stigum sjúkdómsversnunar. *In vivo* umbrotnar leflúnómíð hratt og nær algerlega í A771726, sem er virkt *in vitro* og er talið ábyrgt virka form lyfsins.

Verkunarháttur

A771726, virka umbrotsefni leflúnómíðs, hamlar ensíminu díhýdróorótat dehýdrógenasa (DHODH) hjá mönnum og hefur virkni gegn frumufjölgun.

Klínísk verkun og öryggi

*Iktsýki*

Sýnt var fram á virkni Arava við meðferð á iktsýki í fjórum samanburðarrannsóknum (ein II. stigs og þrjár III. stigs). Í II. stigs rannsókninni, rannsókn YU203, var 402 einstaklingum með virka iktsýki gefið af handahófi ýmist lyfleysa (n=102), leflúnómíð 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) eða 25 mg daglega (n=104). Meðferðin stóð í 6 mánuði.

Allir sjúklingar sem fengu leflúnómíð í III. stigs rannsóknunum fengu 100 mg upphafsskammt í 3 daga.

Í rannsókn MN301 var 358 einstaklingum með virka iktsýki gefið af handahófi ýmist leflúnómíð 20 mg/sólarhring (n=133), súlfasalazín 2 g/sólarhring (n=133) eða lyfleysa (n=92). Meðferðin stóð í 6 mánuði.

Með rannsókn MN303, sem var valfrjáls 6 mánaða blind framhaldsrannsókn á MN301 án lyfleysuhópsins, fékkst samanburður yfir 12 mánaða tímabil á leflúnómíði og súlfasalazíni.

Í rannsókn MN302 var 999 einstaklingum með virka iktsýki gefið af handahófi leflúnómíð 20 mg á sólarhring (n=501) eða metótrexat 7,5 mg á viku, sem var aukið í 15 mg á viku (n=498). Fólatuppbót var valfrjáls og einungis notuð af 10% sjúklinganna. Meðferðin stóð í 12 mánuði.

Í rannsókn US301 var 482 einstaklingum með virka iktsýki gefið af handahófi ýmist leflúnómíð 20 mg á sólarhring (n=182), metótrexat 7,5 mg á viku, sem var aukið í 15 mg á viku (n=182), eða lyfleysu (n=118). Allir sjúklingarnir fengu fólat 1 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Meðferðin stóð í 12 mánuði.

Leflúnómíð í a.m.k. 10 mg skammti á sólarhring (10 til 25 mg í rannsókn YU203, 20 mg í MN301 og US301 rannsóknunum) var marktækt betra en lyfleysa til að draga úr vísbendingum og einkennum iktsýki í öllum þremur samanburðarrannsóknunum með lyfleysu. ACR (American College of Rheumatology) svörunarhlutfall í YU203 rannsókninni var 27,7% fyrir lyfleysu, 31,9% fyrir 5 mg, 50,5% fyrir 10 mg og 54,5% fyrir 25 mg á sólarhring. Í III. stigs rannsóknunum var ACR svörunarhlutfallið fyrir leflúnómíð 20 mg/sólarhring 54,6% samanborið við 28,6% fyrir lyfleysu (rannsókn MN301) og 49,4% samanborið við 26,3% (rannsókn US301). Eftir 12 mánuði með virkri meðferð, var ACR svörunarhlutfall hjá sjúklingum sem fengu leflúnómíð 52,3% (rannsóknir MN301/303), 50,5% (rannsókn MN302) og 49,4% (rannsókn US301) samanborið við 53,8% (rannsóknir MN301/303) hjá sjúklingum sem fengu súlfasalazín, 64,8% (rannsókn MN302) og 43,9% (rannsókn US301) hjá sjúklingum sem fengu metótrexat.

Í MN302 rannsókninni var leflúnómíð marktækt minna virkt en metótrexat. Hins vegar kom enginn marktækur munur fram á milli leflúnómíðs og metótrexats í stuðlum sem skipta mestu máli í US301 rannsókninni. Enginn munur kom fram á milli leflúnómíðs og súlfazalazíns (MN301 rannsókn). Áhrif leflúnómíðsmeðferðar voru sjáanleg eftir 1 mánuð, voru orðin stöðug eftir 3 til 6 mánuði og héldust út allan meðferðartímann.

Í tvíblindri rannsókn með slembivali, sem gerð var samhliða á tveimur hópum, var gerður hlutfallslegur samanburður á verkun tveggja mismunandi daglegra viðhaldsskammta af leflúnómíði, 10 mg og 20 mg. Af niðurstöðum má ráða, að betri verkun næst með 20 mg viðhaldsskammti, en hins vegar er 10 mg viðhaldsskammtur á sólarhring æskilegri með tilliti til öryggis við notkun lyfsins.

*Börn*

Leflúnómíð var rannsakað í einni fjölsetra, tvíblindri rannsókn með slembivali hjá 94 sjúklingum (47 í hvorum hópi) með barnaliðagigt í mörgum liðum með samanburði við virkt lyf. Sjúklingar voru 3‑17 ára gamlir með virka barnaliðagigt í mörgum liðum án tillits til upphafsgerðar og höfðu ekki áður fengið metótrexat eða leflúnómíð. Í þessari rannsókn byggðist hleðsluskammtur og viðhaldsskammtur á þremur þyngdarflokkum: <20 kg, 20-40 kg og >40 kg. Eftir 16 vikna meðferð var munur á svörunarhlutfalli meðferðar tölfræðilega marktækur metótrexati í hag fyrir skilgreiningu á bata barnaliðagigtar (Defination of Improvement (DOI)) ≥30% (p=0,02). Hjá þeim sem svörun kom fram hjá, hélst þessi svörun í 48 vikur (sjá kafla 4.2).

Aukaverkanamynstur leflúnómíðs og metótrexats virðast vera svipuð, en tiltölulega lág útsetning fékkst af þeim skammti sem gefinn var léttari einstaklingum (sjá kafla 5.2). Þessar upplýsingar nægja ekki til að unnt sé að ráðleggja virka og örugga skammta.

# *Sóraliðbólga*

Sýnt var fram á virkni Arava í einni tvíblindri samanburðarrannsókn með slembivali 3L01 hjá 188 sjúklingum með sóraliðbólgu, sem voru meðhöndlaðir með 20 mg/sólarhring. Meðferðin stóð í 6 mánuði.

Leflúnómíð 20 mg/sólarhring var marktækt betri en lyfleysa við að draga úr einkennum liðbólgu hjá sjúklingum með sóraliðbólgu: PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) svörun var 59% hjá þeim sem fengu leflúnómíð og 29,7% hjá þeim sem fengu lyfleysu í 6 mánuði (p <0,0001). Áhrif leflúnómíðs til að bæta hreyfihæfni sjúklinga og draga úr einkennum í húð voru fremur lítil.

*Rannsóknir eftir markaðssetningu*

Slembivalsrannsókn var gerð til að meta svörunarhlutfall klínískrar verkunar hjá sjúklingum (n=121) með iktsýki á byrjunarstigi, sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD naïve). Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir samhliða í tveimur hópum, annar hópurinn fékk 20 mg og hinn 100 mg af leflúnómíði á sólarhring, á tvíblindu upphafstímabili sem stóð yfir í þrjá sólarhringa. Eftir upphafstímabilið tók við opið viðhaldstímabil sem stóð yfir í 3 mánuði, þá fengu báðir hóparnir 20 mg af leflúnómíði á sólarhring. Enginn stigvaxandi heildarávinningur kom fram hjá rannsóknarþýðinu miðað við þá áætlun sem fylgt var við gjöf hleðsluskammts. Niðurstöður sem fengust hjá báðum meðferðarhópunum varðandi öryggi voru í samræmi við rannsóknir á öryggi notkunar leflúnómíðs, hins vegar hafði tíðni aukaverkana á meltingarfæri og hækkunar lifrarensíma tilhneigingu til að vera hærri hjá sjúklingum sem fengu 100 mg hleðsluskammt af leflúnómíði.

**5.2 Lyfjahvörf**

Leflúnómíð umbrotnar hratt í virka umbrotsefnið, A771726, við umbrot í fyrstu umferð (opnun hrings) um þarmaveggi og lifur. Í rannsókn með geislamerktu 14C-leflúnómíði á þremur heilbrigðum sjálfboðaliðum, greindist ekkert leflúnómíð á óbreyttu formi í plasma, þvagi eða saur. Í öðrum rannsóknum hefur leflúnómíð á óbreyttu formi einstaka sinnum greinst í plasma og hefur plasmaþéttni þá mælst í ng/ml. Eina geislamerkta umbrotsefnið sem greindist í plasma var A771726. Þetta umbrotsefni er í grundvallaratriðum ábyrgt fyrir *in vivo* virkni Arava.

Frásog

Gögn um útskilnað úr 14C-rannsókn benda til þess að minnsta kosti 82 til 95% af gefnum skammti frásogist. Tíminn þar til hámarksþéttni A771726 næst í plasma er mjög mismunandi; plasmaþéttnitoppar geta komið fram eftir 1 til 24 klst. eftir gjöf eins skammts. Leflúnómíð má gefa með mat, þar sem frásog er óbreytt óháð því hvort sjúklingurinn er fastandi eða ekki. Vegna hins mjög langa helmingunartíma A771726 (um 2 vikur), var hleðsluskammtur notaður í klínískum rannsóknum, 100 mg í þrjá daga, til að auðveldara væri að ná plasmaþéttni A771726 fljótt í jafnvægi. Án hleðsluskammts er talið að nærri tveggja mánaða notkun þurfi til að ná stöðugri plasmaþéttni. Í fjölskammta rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki voru lyfjahvarfastuðlar A771726 í línulegu hlutfalli á skammtabilinu 5 til 25 mg. Í þessum rannsóknum var verkun mjög háð plasmaþéttni A771726 og sólarhringsskammti leflúnómíðs. Við 20 mg /sólarhring, var plasmaþéttni A771726 að meðaltali í jafnvægi um 35 míkróg/ml. Við stöðuga þéttni er uppsöfnuð plasmaþéttni um 33‑ til 35‑föld í samanburði við þéttni eftir gjöf eins skammts.

Dreifing

A771726 er mjög mikið próteinbundið (albúmín) í plasma manna. Óbundni hluti A771726 er um 0,62%. Binding A771726 er línuleg við lækningalegt þéttnibil. Binding A771726 virtist örlítið minni og breytilegri í plasma hjá sjúklingum með iktsýki eða langvarandi skerta nýrnastarfsemi. Hin mikla próteinbinding A771726 getur leitt til tilfærslu annarra mikið próteinbundinna lyfja. Rannsóknir *in vitro* á milliverkunum við warfarín við þéttni sem skiptir klínískt máli vegna próteinbindingar í plasma sýndu þó engar milliverkanir. Hliðstæðar rannsóknir sýndu að íbúprófen og díklófenak færðu A771726 ekki úr stað, en hins vegar jókst óbundni hlutinn af A771726 tvöfalt til þrefalt þegar tólbútamíð var til staðar. A771726 færði íbúprófen, díklófenak og tólbútamíð úr stað en óbundni hluti þessara lyfja jókst einungis um 10% til 50%. Ekkert bendir til að þessi áhrif skipti klínískt máli. Í samræmi við mikla próteinbindingu hefur A771726 lítið dreifingarrúmmál (um 11 lítrar). Engin sérstök upptaka er í rauð blóðkorn.

Umbrot

Leflúnómíð umbrotnar í eitt aðalumbrotsefni (A771726) og mörg minni, þ. á m. TFMA (4‑tríflúorómetýlanilín). Efnaskiptaumbrot leflúnómíðs í A771726 og síðara umbroti A771726 er ekki stjórnað af einu ensími og hefur komið í ljós að það á sér stað í frymisögnum og frumuhlaupi. Rannsóknir á milliverkunum við címetidín (ósértækur cýtókróm P450 hemill) og rífampisín (ósértækur cýtókróm P450 hvati) benda til þess *in vivo* að CYP ensím eigi að mjög litlu leyti þátt í umbrotum leflúnómíðs.

Brotthvarf

Brotthvarf A771726 er hægt og einkennist af sýndarúthreinsun sem er u.þ.b. 31 ml/klst. Helmingunartími brotthvarfs hjá sjúklingum er um 2 vikur. Eftir gjöf eins skammts af geislamerktu leflúnómíði, skildist álíka magn af geislamerktu efni út í hægðum, sennilega með galli og í þvagi. A771726 greindist enn í þvagi og hægðum 36 dögum eftir gjöf eins skammts. Aðalumbrotsefni í þvagi voru glúkúróníðafleiður leflúnómíðs (aðallega í sýnum sem tekin voru á tímabilinu 0 til 24 klst. eftir lyfjagjöf) og oxanilsýruafleiða, af A771726. Aðalumbrotsefnið í hægðum var A771726.

Sýnt hefur verið fram á að inntaka lyfjakola í formi dreifu eða kólestýramíns hraðar og eykur brotthvarf A771726 marktækt hjá mönnum og lækkar plasmaþéttni þess (sjá kafla 4.9). Þetta er talið nást með skilun yfir í maga og/eða með því að trufla þarma-lifrarhringrásina.

Skert nýrnastarfsemi

Þremur sjúklingum í blóðskilun og þremur sjúklingum í stöðugri himnuskilun (CAPD (continuous peritoneal dialysis)) var gefinn einn 100 mg skammtur af leflúnómíði til inntöku. Lyfjahvörf A771726 hjá sjúklingum í stöðugri himnuskilun virtust vera svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum. Hraðara brotthvarf A771726 sást hjá sjúklingum í blóðskilun, en það var ekki vegna úrhlutunar efnisins í skilunarvökvann.

Skert lifrarstarfsemi

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um meðferð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Virka umbrotsefnið A771726 er að stærstum hluta próteinbundið og útskilst með galli eftir umbrot í lifur. Skert lifrarstarfsemi getur hugsanlega haft áhrif á þessi ferli.

Börn

Lyfjahvörf A771726 eftir inntöku leflúnómíðs hafa verið rannsökuð hjá 73 börnum á aldrinum 3 til 17 ára með barnaliðagigt í mörgum liðum. Niðurstöður greiningar á lyfjahvörfum hjá heildarþýðinu í þessum rannsóknum hafa leitt í ljós að almenn útsetning (mæld með Css) fyrir A771726 er minni hjá börnum sem eru ≤40 kg að líkamsþyngd miðað við fullorðna sjúklinga með iktsýki (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Gögn um lyfjahvörf hjá öldruðum (>65 ár) eru takmörkuð en í samræmi við lyfjahvörf hjá yngri einstaklingum.

**5.3 Forklínískar upplýsingar**

Leflúnómíð gefið í inntöku eða í kviðarhol hefur verið skoðað í rannsóknum á bráðum eiturverkunum hjá músum og rottum. Endurtekin gjöf leflúnómíðs í inntöku hjá músum í allt að 3 mánuði, hjá rottum og hundum í allt að 6 mánuði og hjá öpum í allt að einn mánuð sýndu að aðal marklíffæri fyrir eiturverkanir voru beinmergur, blóð, meltingarvegur, húð, milta, hóstarkirtill og eitlar. Aðaláhrif voru blóðleysi, hvítfrumnafæð, minnkun á fjölda blóðflagna og almennri mergbilun (panmyelopathy), sem endurspegla grunnvirkni efnisins (hömlun á DNA nýmyndun). Hjá rottum og hundum hafa sést „Heinz-líkamar“ og/eða „Howell-Jolly-líkamar“. Önnur áhrif á hjarta, lifur, hornhimnu og öndunarveg má skýra sem sýkingu vegna ónæmisbælingar. Eiturverkanir á dýr komu fram við skammta sem jafngilda lækningalegum skömmtum hjá mönnum.

Leflúnómíð olli ekki stökkbreytingum. Þó olli umbrotsefnið TFMA (4-tríflúorómetýlanilín), sem fannst í hverfandi magni, litningaskemmd og punkta stökkbreytingum *in vitro* en ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um hugsanleg áhrif *in vivo.*

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottur, sýndi leflúnómíð ekki krabbameinsvaldandi eiginleika. Í krabbameinsrannsókn á músum sást aukin tíðni illkynja eitlaæxla hjá karlkyns músum í þeim hópi sem fékk stærsta skammtinn. Þetta var talið vera vegna ónæmisbælandi áhrifa leflúnómíðs. Hjá kvenkyns músum sást skammtaháð aukin tíðni kirtilæxla í lungnaberkjum og lungnablöðrum og lungnakrabbamein kom fram. Óvíst er um mikilvægi þessara niðurstaðna hjá músum m.t.t. klínískrar notkunar leflúnómíðs.

Leflúnómíð var ekki mótefnavekjandi í dýralíkönum.

Leflúnómíð olli fóstureitrunum og vanskapnaði hjá rottum og kanínum við skammta sem eru innan lækningalegs bils hjá mönnum. Rannsóknir á eiturverkunum sýndu að við endurtekna skammta komu fram aukaverkanir á æxlunarfæri karldýra.

Frjósemi minnkaði ekki.

**6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**6.1 Hjálparefni**

*Töflukjarni:*

Maíssterkja

Póvidón (E1201)

Krospóvidón (E1202)

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat (E470b)

Mjólkursykurseinhýdrat

*Filmuhúð:*

Talkúm (E553b)

Hýprómellósi (E 464)

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól 8.000.

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

**6.3 Geymsluþol**

3 ár.

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í upprunalegum umbúðum.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

Ál/ál þynnur. Pakkningarstærð: 3 filmuhúðaðar töflur.

**6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Þýskaland.

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/99/118/009

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. september 1999.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. júlí 2009

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu/.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

**VIÐAUKI II**

**A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt:

Opella Healthcare International SAS

56, Route de Choisy

60200 Compiègne

Frakkland.

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

**C. AÐRAR FORESENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

**• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

# D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

**• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

• Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

• Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að öllum læknum, sem áætlað er að muni ávísa/nota Arava, séð fyrir fræðsluefni sem sérstaklega er ætlað læknum og inniheldur eftirfarandi:

* Samantekt á eiginleikum lyfs
* Leiðbeiningar fyrir lækna

Leiðbeiningar fyrir lækna skulu innihalda eftirfarandi lykilupplýsingar:

* Að hætta sé á alvarlegum lifrarskemmdum þannig að mikilvægt sé að mæla reglulega ALAT (SGPT) til að fylgjast með lifrarstarfsemi. Í leiðbeiningum fyrir lækna skulu vera upplýsingar um hvernig eigi að minnka skammta, hætta lyfjameðferð og hvernig eigi að losa líkamann hratt við lyfið (útskolunaraðferðir).
* Að hætta sé á samverkandi eiturverkunum á lifur og blóð í tengslum við samsetta meðferð með öðru sjúkdómstemprandi gigtarlyfi við iktsýki (t.d. methotrexati).
* Að hætta sé á fæðingargöllum þannig að forðast verði þungun þar til plasmaþéttni leflunomíðs hefur náð viðeigandi gildum. Læknum og sjúklingum skal bent á að tiltæk sé sértæk upplýsingaþjónusta fyrir upplýsingar um rannsóknargildi leflunomíðs.
* Að hætta sé á sýkingum, þar með talið tækifærissýkingum, og að ekki eigi að nota lyfið hjá ónæmisbældum sjúklingum.
* Nauðsyn þess að upplýsa sjúklinga um þær hættur sem fylgja meðferð með leflúnómíði og viðeigandi varúðarráðstafanir við notkun lyfsins.

### VIÐAUKI III

**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

**A. ÁLETRANIR**

|  |
| --- |
| **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  **YTRI UMBÚÐIR/ÞYNNUPAKKNING** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

# Arava 10 mg filmuhúðaðar töflur

leflúnómíð

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af leflúnómíði.

**3. HJÁLPAREFNI**

Þetta lyf inniheldur mjólkursykur (laktósa) (sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli)

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

30 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

Geymið í upprunalegum umbúðum

|  |
| --- |
| **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á** |

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Þýskaland

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/99/118/001 30 töflur

EU/1/99/118/002 100 töflur

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

Lyfseðilsskylt lyf.

|  |
| --- |
| **15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR** |

|  |
| --- |
| **16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI** |

Arava 10 mg

|  |
| --- |
| **17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI** |

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|  |
| --- |
| **18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ** |

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

Arava 10 mg filmuhúðaðar töflur

leflúnómíð

|  |
| --- |
| **2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Sanofi-Aventis

|  |
| --- |
| **3. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. ANNAÐ** |

|  |
| --- |
| **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  **YTRI UMBÚÐIR/GLAS** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

# Arava 10 mg filmuhúðaðar töflur

leflúnómíð

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af leflúnómíði

**3. HJÁLPAREFNI**

Þetta lyf inniheldur mjólkursykur (laktósa) (sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli)

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

30 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Lesið meðfylgjandi fylgiseðil fyrir notkun.

Til inntöku.

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

Geymið glasið vel lokað

|  |
| --- |
| **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á** |

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Þýskaland

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/99/118/003 30 töflur

EU/1/99/118/004 100 töflur

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

Lyfseðilsskylt lyf.

|  |
| --- |
| **15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR** |

|  |
| --- |
| **16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI** |

Arava 10 mg

|  |
| --- |
| **17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI** |

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|  |
| --- |
| **18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ** |

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**  **MERKIMIÐI Á GLAS** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

# Arava 10 mg filmuhúðaðar töflur

leflúnómíð

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

Hver tafla inniheldur 10 mg af leflúnómíði.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig mjólkursykur.

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

30 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Lesið meðfylgjandi fylgiseðil fyrir notkun.

Til inntöku.

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

Geymið glasið vel lokað.

|  |
| --- |
| **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á** |

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/99/118/003 30 töflur

EU/1/99/118/004 100 töflur

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

|  |
| --- |
| **16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI** |

|  |
| --- |
| **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  **YTRI UMBÚÐIR/ÞYNNUPAKKNING** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

# Arava 20 mg filmuhúðaðar töflur

leflúnómíð

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af leflúnómíði.

**3. HJÁLPAREFNI**

Þetta lyf inniheldur mjólkursykur (laktósa) (sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli).

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

30 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Lesið meðfylgjandi fylgiseðil fyrir notkun.

Til inntöku.

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

Geymið í upprunalegum umbúðum.

|  |
| --- |
| **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á** |

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Þýskaland

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/99/118/005 30 töflur

EU/1/99/118/006 100 töflur

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

Lyfseðilsskylt lyf.

|  |
| --- |
| **15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR** |

|  |
| --- |
| **16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI** |

Arava 20 mg

|  |
| --- |
| **17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI** |

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|  |
| --- |
| **18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ** |

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

Arava 20 mg filmuhúðaðar töflur

leflúnómíð

|  |
| --- |
| **2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Sanofi-Aventis

|  |
| --- |
| **3. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. ANNAÐ** |

|  |
| --- |
| **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  **YTRI UMBÚÐIR/GLAS** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

# Arava 20 mg filmuhúðaðar töflur

leflúnómíð

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af leflúnómíði.

**3. HJÁLPAREFNI**

Þetta lyf inniheldur mjólkursykur (laktósa) (sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli).

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

30 filmuhúðaðar töflur

50 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Lesið meðfylgjandi fylgiseðil fyrir notkun.

Til inntöku.

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

Geymið glasið vel lokað.

|  |
| --- |
| **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á** |

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Þýskaland

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/99/118/007 30 töflur

EU/1/99/118/010 50 töflur

EU/1/99/118/008 100 töflur

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

Lyfseðilsskylt lyf.

|  |
| --- |
| **15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR** |

|  |
| --- |
| **16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI** |

Arava 20 mg

|  |
| --- |
| **17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI** |

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|  |
| --- |
| **18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ** |

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**  **MERKIMIÐI Á GLAS** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

# Arava 20 mg filmuhúðaðar töflur

leflúnómíð

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

Hver tafla inniheldur 20 mg af leflúnómíði.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig mjólkursykur.

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

30 filmuhúðaðar töflur

50 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Lesið meðfylgjandi fylgiseðil fyrir notkun.

Til inntöku.

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

Geymið glasið vel lokað.

|  |
| --- |
| **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á** |

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/99/118/007 30 töflur

EU/1/99/118/010 50 töflur

EU/1/99/118/008 100 töflur

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

|  |
| --- |
| **16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI** |

|  |
| --- |
| **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  **YTRI UMBÚÐIR/ÞYNNUPAKKNING** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

# Arava 100 mg filmuhúðaðar töflur

leflúnómíð

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af leflúnómíði.

**3. HJÁLPAREFNI**

Þetta lyf inniheldur mjólkursykur (sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli).

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

3 filmuhúðaðar töflur

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Lesið meðfylgjandi fylgiseðil fyrir notkun.

Til inntöku.

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

Geymið í upprunalegum umbúðum.

|  |
| --- |
| **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á** |

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Þýskaland

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/99/118/009 3 töflur

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

Lyfseðilsskylt lyf.

|  |
| --- |
| **15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR** |

|  |
| --- |
| **16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI** |

Arava 100 mg

|  |
| --- |
| **17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI** |

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|  |
| --- |
| **18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ** |

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

Arava 100 mg filmuhúðaðar töflur

leflúnómíð

|  |
| --- |
| **2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA** |

Sanofi-Aventis

|  |
| --- |
| **3. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. ANNAÐ** |

**B. FYLGISEÐILL**

### Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Arava 10 mg filmuhúðaðar töflur**

leflúnómíð

|  |
| --- |
| **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**   1. Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar. 2. Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum. 3. Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða. 4. Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4. |

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar**:

1. Upplýsingar um Arava og við hverju það er notað

2. Áður en byrjað er að nota Arava

3. Hvernig nota á Arava

4. Hugsanlegar aukaverkanir

5. Hvernig geyma á Arava

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Arava og við hverju það er notað**

Arava tilheyrir flokki lyfja sem kallast gigtarlyf. Lyfið inniheldur virka efnið leflúnómíð.

Arava er notað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (rheumatoid arthritis) eða með virka sóraliðbólgu (psoriatic arthritis).

Einkenni iktsýki eru meðal annars bólga í liðum, þroti, erfiðleikar við hreyfingu og verkir. Önnur einkenni sem hafa áhrif á allan líkamann eru meðal annars lystarleysi, hiti, þróttleysi og blóðleysi (skortur á rauðum blóðkornum).

Einkenni virkrar sóraliðbólgu eru meðal annars bólga í liðum, þroti, erfiðleikar við hreyfingu, verkir og rauðir flekkir með flagnandi húð.

1. **Áður en byrjað er að nota Arava**

**Ekki má nota Arava:**

1. ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir leflúnómíði (sérstaklega alvarlegt húðofnæmi, oft samfara hita, liðverkjum, rauðum blettum á húð eða blöðrum (t.d. Stevens-Johnson heilkenni)) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða ef þú ert með ofnæmi fyrir teriflúnómíði (notað til meðferðar við MS-sjúkdómi)
2. ef þú ert með einhvern **lifrarsjúkdóm**
3. ef þú ert með miðlungs til alvarlega **skerta nýrnastarfsemi**
4. ef þú ert með **verulega blóðpróteinlækkun**
5. ef þú ert með einhvern **sjúkdóm sem dregur úr ónæmisvörnum** (t.d. alnæmi (AIDS))
6. ef truflanir eru á **starfsemi beinmergs** eða ef fjöldi rauðra eða hvítra blóðkorna í blóði eða blóðflagnafjöldi hefur minnkað verulega
7. ef þú ert með **alvarlega sýkingu**
8. ef þú ert **barnshafandi**, hefur grun um að þú sért barnshafandi eða ert með barn á brjósti.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Arava er notað

- ef þú hefur fengið **lungnabólgu** (millivefslungnabólgu)

- ef þú hefur fengið **berkla** eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem er með eða hefur fengið berkla. Læknirinn framkvæmir hugsanlega próf til að kanna hvort þú ert með berkla.

- ef þú ert **karlmaður** og óskar eftir að geta barn. Nota skal örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Arava stendur, þar sem ekki er hægt að útiloka að Arava skiljist út í sæði. Karlmenn sem vilja geta barn skulu hafa samband við lækni, sem getur ráðlagt að hætta töku Arava og hefja töku ákveðinna lyfja til að hreinsa Arava hratt og á fullnægjandi hátt úr líkamanum. Nauðsynlegt er að taka blóðsýni til rannsóknar til að staðfesta að Arava hafi verið hreinsað nægilega úr líkama þínum og síðan skaltu bíða í að minnsta kosti 3 mánuði til viðbótar áður en reynt er að geta barn.

1. ef þú átt að fara í blóðprufu (kalsíumgildi mæld). Kalsíumgildi gæti ranglega mælst of lágt.
2. ef stór skurðaðgerð er fyrirhuguð eða nýafstaðin, eða ef þú ert enn með ógróið sár eftir skurðaðgerð. ARAVA getur skert sáragræðslu.

Arava getur í einstaka tilfellum haft áhrif á blóðhag, lifur, lungu eða taugar í handleggjum eða fótleggjum. Arava getur einnig valdið alvarlegu ofnæmi (þar á meðal lyfjaútbrotum með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS)) eða aukið hættu á alvarlegum sýkingum. Sjá nánari upplýsingar um þessi áhrif í kafla 4 (Hugsanlegar aukaverkanir).

DRESS lýsir sér í upphafi með flensulíkum einkennum og útbrotum í andliti, sem breiðast út samfara háum hita, hækkuðum gildum lifrarensíma á blóðprufum og fjölgun hvítra blóðkorna (eósínfíklafjöld) og stækkuðum eitlum.

Læknirinn mun taka **blóðsýni** til rannsóknar með reglulegu millibili, áður og meðan á meðferð með Arava stendur, til að fylgjast með blóðhag og lifrarstarfsemi. Læknirinn mun einnig fylgjast með blóðþrýstingi hjá þér, þar sem Arava getur valdið blóðþrýstingshækkun.

Leitið ráða hjá lækninum ef um óútskýrðan þrálátan niðurgang er að ræða. Læknirinn mun hugsanlega gera frekari rannsóknir til að útiloka aðra sjúkdóma.

Látið lækninn vita ef fram koma sár á húð meðan á meðferð með Arava stendur (sjá einnig kafla 4).

**Börn og unglingar**

**Arava á ekki að nota handa börnum og unglingum undir 18 ára aldri.**

**Notkun annarra lyfja samhliða Arava**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það á einnig við um lyf sem ekki eru lyfseðilsskyld.

Þetta er sérstaklega mikilvægt ef þú tekur:

* önnur lyf við **iktsýki** eins og malaríulyf (t.d. klórókín og hýdroxýklórókín), gull í vöðva eða til inntöku, D-penisillamín, azatíótrópín og önnur ónæmisbælandi lyf (t.d. metótrexat) þar sem ekki er mælt með töku þessara lyfja samtímis
* warfarín og önnur lyf til inntöku sem notuð eru til blóðþynningar, því eftirlit er nauðsynlegt til að draga úr hættu á aukaverkunum af lyfinu
* teriflúnómíð við MS-sjúkdómi
* repaglíníð, píóglitazón, nateglíníð eða rósiglitazón við sykursýki
* daunorúbicín, doxorúbicín, paklitaxel eða tópotekan við krabbameini
* dúloxetín við þunglyndi, þvagleka eða nýrnasjúkdómi sem fylgir sykursýki
* alosetron til að hafa stjórn á verulegum niðurgangi
* theóphyllín við astma
* tízanidín, vöðvaslakandi
* getnaðarvarnartöflur (sem innihalda ethinýlestradíól og levonorgestrel)
* cefaklor, benzýlpenicillín (penicillín G), cíprófloxacín við sýkingum
* indómethacín, ketóprófen við verkjum og bólgum
* fúrósemíð við hjartasjúkdómum (þvaglosandi, vatnslosandi)
* zídóvúdín við HIV-sýkingum
* rósúvastatín, simvastatín, atorvastatín, pravastatín við háu kólesteróli
* súlfasalazín við iðrabólgu eða iktsýki
* lyf sem kallast kólestýramín (notað til meðferðar gegn hækkaðri blóðfitu) eða virk lyfjakol þar sem þessi lyf geta dregið úr upptöku Arava í líkamanum

Ef þú nú þegar notar **bólgueyðandi gigtarlyf** (svonefnd NSAID lyf) og/eða **barkstera**, mátt þú halda áfram að nota þau eftir að þú byrjar að nota Arava.

# Bólusetningar

Ef þú þarft að láta bólusetja þig skaltu leita ráða hjá lækninum. Ekki á að bólusetja með tilteknum bóluefnum á meðan Arava er notað og í ákveðinn tíma eftir að meðferð lýkur.

**Notkun Arava með mat, drykk eða áfengi**

Arava má nota með eða án matar.

Ekki er ráðlegt að neyta áfengis meðan á Arava meðferð stendur. Neysla áfengis samhliða töku Arava getur aukið hættu á lifrarskaða.

**Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi**

**Notaðu ekki** Arava ef þú ert eða telur að þú sért **barnshafandi**. Ef þú ert barnshafandi eða verður barnshafandi meðan á meðferð með Arava stendur er aukin hætta á að barnið fæðist með alvarlegar vanskapanir. Konur á barneignaraldri mega ekki nota Arava án þess að nota örugga getnaðarvörn.

Láttu lækninn vita ef þú áformar að verða barnshafandi eftir að töku Arava lýkur, þar sem ganga þarf úr skugga um að allar leifar af Arava séu örugglega horfnar úr líkamanum áður en þú reynir að verða barnshafandi. Þetta gæti tekið allt að 2 ár. Hægt er að stytta þennan tíma í nokkrar vikur með því að nota ákveðin lyf sem hraða því að Arava hverfi úr líkamanum. Í hvoru tilvikinu sem er á að staðfesta með rannsókn á blóðsýni að Arava hafi verið hreinsað nægilega úr líkama þínum og síðan átt þú að bíða að minnsta kosti í einn mánuð áður en þú verður þunguð.

Til frekari upplýsinga um rannsókn á blóðsýnum vinsamlega hafið samband við lækninn.

Ef þig grunar að þú sért barnshafandi á meðan þú ert að nota Arava eða innan tveggja ára eftir að meðferð var hætt, átt þú **strax** að hafa samband við lækni og gera þungunarpróf. Ef prófið er jákvætt, getur læknirinn lagt til að hefja skuli meðferð með lyfjum til að fjarlægja Arava hratt og á fullnægjandi hátt úr líkamanum, þar sem það gæti dregið úr hættu á að barnið verði fyrir skaða.

Ekki nota Arava þegar þú ert með **barn á brjósti** þar sem leflúnómíð skilst út í brjóstmjólk.

**Akstur og notkun véla**

Arava getur valdið svima sem getur dregið úr einbeitingarhæfni og viðbragðsflýti. Ef þú verður var/vör við þessi áhrif skaltu ekki aka bíl eða stjórna vélum.

**Arava inniheldur mjólkursykur (laktósa)**

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.

**3. Hvernig nota á Arava**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður upphafsskammtur af Arava er 100 mg leflúnómíð á sólarhring fyrstu þrjá sólarhringana. Eftir það þurfa flestir sjúklingar eftirfarandi skammt:

* Við iktsýki: 10 eða 20 mg af Arava einu sinni á sólarhring, háð alvarleika sjúkdómsins.
* Við sóraliðbólgu: 20 mg af Arava einu sinni á sólarhring.

**Gleypið** töfluna í **heilu lagi** með nægu **vatni**.

Það getur tekið um 4 vikur eða meira þar til þú finnur fyrir bata. Sumir sjúklingar eru jafnvel enn að finna fyrir auknum bata eftir 4 til 6 mánaða meðferð. Þú munt væntanlega nota Arava í langan tíma.

**Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Hafðu samband við lækninn eða leitaðu ráðlegginga með öðrum hætti ef þú tekur stærri skammt af Arava en mælt er fyrir um. Sé þess kostur skal sýna lækninum töflurnar eða umbúðirnar utan af þeim.

**Ef gleymist að nota Arava**

Ef þú gleymir að taka einn skammt skaltu taka hann eins fljótt og þú manst nema það sé næstum komið að því að taka næsta skammt. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

1. **Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn vita **strax** og hættu að nota Arava:

- ef þú finnur fyrir **þróttleysi,** ert vankaður/vönkuð eða þig svimar eða ef þú finnur fyrir **öndunarerfiðleikum**, þar sem þessi einkenni geta verið merki um alvarlegt ofnæmi

- ef þú færð **útbrot á húð** eða **sár í munnslímhúð**, þar sem þetta getur bent til alvarlegra, stundum lífshættulegra aukaverkana (t.d. Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, regnbogaroði, lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS)), sjá kafla 2.

Láttu lækninn vita **strax** ef þú færð:

- **fölva**, **þróttleysi** eða **marbletti**, þar sem þetta getur verið vísbending um alvarlega röskun á jafnvægi mismunandi blóðkorna í blóðinu

- **þróttleysi**, **kviðverki** eða **gulu** (gul mislitun á húð eða hvítu í augum), þar sem þetta getur verið vísbending um lifrarbilun, sem getur leitt til dauða

- einkenni um **sýkingu,** svo sem **hita**, **eymsli í hálsi** eða **hósta**, þar sem lyfið getur aukið hættu á alvarlegum sýkingum, sem geta verið lífshættulegar

- **hósta** eða **öndunarerfiðleika**, þar sem það getur verið vísbending um lungnakvilla (millivefslungnasjúkdóm eða lungnaháþrýsting eða hnút í lunga)

- óeðlilega stingi, veikleika eða verki í hendur eða fætur þar sem þessi einkenni geta bent til taugavandamála (útlægur taugakvilli).

**Algengar aukaverkanir** (**geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum**)**:**

- lítils háttar lækkun á fjölda hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð)

* vægt ofnæmi
* lystarleysi, þyngdartap (yfirleitt óverulegt)
* þreyta (þróttleysi)
* höfuðverkur, svimi
* skyntruflanir í húð eins og náladofi (óeðlileg skynjun)
* væg blóðþrýstingshækkun
* ristilbólga
* niðurgangur
* ógleði, uppköst
* bólga í munni eða sár í munni
* kviðverkir
* hækkun á sumum lifrargildum
* aukið hárlos
* exem, þurr húð, útbrot, kláði
* sinaslíðursbólga (verkir vegna bólgu í himnu umhverfis sinar, algengast á höndum og fótum)
* hækkuð gildi ákveðinna ensíma í blóði (kreatínkínasa (CK)).
* óþægindi í taugum í handleggjum og fótleggjum (útlægur taugakvilli).

**Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum**)**:**

* fækkun á fjölda rauðra blóðkorna (blóðleysi) og fækkun á fjölda blóðflagna
* lækkun á kalíumþéttni í blóði
* kvíði
* truflanir á bragðskyni
* ofsakláði
* slit í sinum
* hækkun blóðfitugilda (kólesteróls og þríglýseríða)
* lækkuð fosfatþéttni í blóði.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 einstaklingum**):

- aukning á fjölda blóðkorna, sem nefnast eósínfíklar (eósínfíklafjöld), lítils háttar fækkun á fjölda hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð) og lækkun á fjölda allra blóðkorna (blóðfrumnafæð)

- veruleg blóðþrýstingshækkun

- lungnabólga (millivefslungnabólga)

- hækkun á sumum lifrargildum, sem geta þróast í alvarlegt ástand eins og lifrarbólgu og gulu

- alvarleg sýking kölluð sýklasótt, sem getur verið lífshættuleg

- aukning á tilteknu ensími (laktatdehýdrógenasa) í blóði.

**Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):**

* greinileg fækkun sumra hvítra blóðkorna (kyrningahrap)

- heiftarlegt og hugsanlega alvarlegt ofnæmi

- bólga í blóðæðum (æðabólga, þar með talin æðabólga í húð sem veldur drepi)

- brisbólga

- alvarleg lifrarskemmd, svo sem lifrarbilun eða drep, sem getur verið lífshættulegt

- alvarleg, stundum lífshættuleg viðbrögð (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, regnboðaroði).

Aðrar aukaverkanir svo sem nýrnabilun, lækkuð þvagsýruþéttni í blóði, lungnaháþrýstingur, ófrjósemi karlmanna (sem gengur til baka þegar meðferð með lyfinu hefur verið hætt), húðhelluroði (sem einkennist af útbrotum/roða á húðsvæðum sem eru útsett fyrir ljósi), sóri (nýtilkominn eða versnun einkenna), DRESS og sár á húð (hringlaga, opið sár í gegnum húðina þar sem sést í undirliggjandi vefi) geta einnig komið fram en tíðni þessara aukaverkana er ekki þekkt.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Arava**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Þynnur: Geymið í upprunalegum umbúðum.

Glas: Geymið glasið vel lokað.

Ekki má að skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Arava inniheldur**

- Virka efnið er leflúnómíð. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af leflúnómíði.

- Önnur innihaldsefni eru: maíssterkja, póvídón (E1201), krospóvídón (E1202), vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat (E470b) og mjólkursykurseinhýdrat (laktósaeinhýdrat) í töflukjarnanum, ásamt talkúmi (E553b), hýprómellósa (E464), títantvíoxíði (E171) og makrógóli 8.000 sem eru í filmuhúðinni.

**Lýsing á útliti Arava og pakkningastærðir**

Arava 10 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar eða næstum hvítar og kringlóttar.

Áletrað á aðra hliðina: ZBN.

Töflunum er pakkað í þynnur eða glös.

Pakkningar með 30 og 100 töflum eru fáanlegar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Þýskaland

F**ramleiðandi**

Opella Healthcare International SAS

56, Route de Choisy

60200 Compiègne

Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Lietuva**  Swixx Biopharma UAB  Tel: +370 5 236 91 40 |
| **България**  Swixx Biopharma EOOD  Тел.: +359 (0)2 4942 480 | **Luxembourg/Luxemburg**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**  Sanofi s.r.o.  Tel: +420 233 086 111 | **Magyarország**  SANOFI-AVENTIS Zrt.  Tel.: +36 1 505 0050 |
| **Danmark**  Sanofi A/S  Tlf: +45 45 16 70 00 | **Malta**  Sanofi S.r.l.  Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel.: 0800 52 52 010  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Nederland**  Sanofi B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**  Swixx Biopharma OÜ  Tel: +372 640 10 30 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**  Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**  Sanofi Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **France**  Sanofi Winthrop Industrie  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger : +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**  Swixx Biopharma d.o.o.  Tel: +385 1 2078 500 | | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  Swixx Biopharma d.o.o.  Tel: +386 1 235 51 00 |
| **Ísland**  Vistor ehf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Swixx Biopharma s.r.o.  Tel: +421 2 208 33 600 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: 800 536389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd.  Τηλ: +357 22 741741 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  Swixx Biopharma SIA  Tel: +371 6 616 47 50 |  |

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: http://www.ema.europa.eu/.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

### Fylgiseðill: upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Arava 20 mg filmuhúðaðar töflur**

leflúnómíð

|  |
| --- |
| **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**   1. Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar. 2. Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum. 3. Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða. 4. Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4. |

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar**:

1. Upplýsingar um Arava og við hverju það er notað

2. Áður en byrjað er að nota Arava

3. Hvernig nota á Arava

4. Hugsanlegar aukaverkanir

5. Hvernig geyma á Arava

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Arava og við hverju það er notað**

Arava tilheyrir flokki lyfja sem kallast gigtarlyf. Lyfið inniheldur virka efnið leflúnómíð.

Arava er notað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (rheumatoid arthritis) eða með virka sóraliðbólgu (psoriatic arthritis).

Einkenni iktsýki eru meðal annars bólga í liðum, þroti, erfiðleikar við hreyfingu og verkir. Önnur einkenni sem hafa áhrif á allan líkamann eru meðal annars lystarleysi, hiti, þróttleysi og blóðleysi (skortur á rauðum blóðkornum).

Einkenni virkrar sóraliðbólgu eru meðal annars bólga í liðum, þroti, erfiðleikar við hreyfingu, verkir og rauðir flekkir með flagnandi húð.

**2. Áður en byrjað er að nota Arava**

**Ekki má nota Arava:**

1. ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir leflúnómíði (sérstaklega alvarlegt húðofnæmi, oft samfara hita, liðverkjum, rauðum blettum á húð eða blöðrum (t.d. Stevens-Johnson heilkenni)) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða ef þú ert með ofnæmi fyrir teriflúnómíði (notað til meðferðar við MS-sjúkdómi)
2. ef þú ert með einhvern **lifrarsjúkdóm**
3. ef þú ert með miðlungs til alvarlega **skerta nýrnastarfsemi**
4. ef þú ert með **verulega blóðpróteinlækkun**
5. ef þú ert með einhvern **sjúkdóm sem dregur úr ónæmisvörnum** (t.d. alnæmi (AIDS))
6. ef truflanir eru á **starfsemi beinmergs** eða ef fjöldi rauðra eða hvítra blóðkorna í blóði eða blóðflagnafjöldi hefur minnkað verulega
7. ef þú ert með **alvarlega sýkingu**
8. ef þú ert **barnshafandi**, hefur grun um að þú sért barnshafandi eða ert með barn á brjósti.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Arava er notað

- ef þú hefur fengið **lungnabólgu** (millivefslungnabólga).

- ef þú hefur fengið **berkla** eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem er með eða hefur fengið berkla. Læknirinn framkvæmir hugsanlega próf til að kanna hvort þú ert með berkla.

- ef þú ert karlmaður og óskar eftir að geta barn. Nota skal örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Arava stendur, þar sem ekki er hægt að útiloka að Arava skiljist út í sæði. Karlmenn sem vilja geta barn skulu hafa samband við lækni, sem getur ráðlagt að hætta töku Arava og hefja töku ákveðinna lyfja til að hreinsa Arava hratt og á fullnægjandi hátt úr líkamanum. Nauðsynlegt er að taka blóðsýni til rannsóknar til að staðfesta að Arava hafi verið hreinsað nægilega úr líkama þínum og síðan skaltu bíða í að minnsta kosti 3 mánuði til viðbótar áður en reynt er að geta barn.

- ef þú átt að fara í blóðprufu (kalsíumgildi mæld). Kalsíumgildi gæti ranglega mælst of lágt.

- ef stór skurðaðgerð er fyrirhuguð eða nýafstaðin, eða ef þú ert enn með ógróið sár eftir skurðaðgerð. ARAVA getur skert sáragræðslu.

Arava getur í einstaka tilfellum haft áhrif á blóðhag, lifur, lungu eða taugar í handleggjum eða fótleggjum. Arava getur einnig valdið alvarlegu ofnæmi (þar á meðal lyfjaútbrotum með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS)) eða aukið hættu á alvarlegum sýkingum. Sjá nánari upplýsingar um þessi áhrif í kafla 4 (Hugsanlegar aukaverkanir).

DRESS lýsir sér í upphafi með flensulíkum einkennum og útbrotum í andliti, sem breiðast út samfara háum hita, hækkuðum gildum lifrarensíma á blóðprufum og fjölgun hvítra blóðkorna (eósínfíklafjöld) og stækkuðum eitlum.

Læknirinn mun taka **blóðsýni** til rannsóknar með reglulegu millibili, áður og meðan á meðferð með Arava stendur, til að fylgjast með blóðhag og lifrarstarfsemi. Læknirinn mun einnig fylgjast með blóðþrýstingi hjá þér, þar sem Arava getur valdið blóðþrýstingshækkun.

Leitið ráða hjá lækninum ef um óútskýrðan þrálátan niðurgang er að ræða. Læknirinn mun hugsanlega gera frekari rannsóknir til að útiloka aðra sjúkdóma.

Látið lækninn vita ef fram koma sár á húð meðan á meðferð með Arava stendur (sjá einnig kafla 4).

**Börn og unglingar**

**Arava á ekki að nota handa börnum og unglingum undir 18 ára aldri.**

**Notkun annarra lyfja samhliða Arava**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það á einnig við um lyf sem ekki eru lyfseðilsskyld.

Þetta er sérstaklega mikilvægt ef þú tekur:

* önnur lyf við **iktsýki** eins og malaríulyf (t.d. klórókín og hýdroxýklórókín), gull í vöðva eða til inntöku, D-penisillamín, azatíótrópín og önnur ónæmisbælandi lyf (t.d. metótrexat) þar sem ekki er mælt með töku þessara lyfja samtímis
* warfarin og önnur lyf til inntöku sem notuð eru til blóðþynningar, því eftirlit er nauðsynlegt til að draga úr hættu á aukaverkunum af lyfinu
* teriflúnómíð við MS-sjúkdómi
* repaglíníð, píóglitazón, nateglíníð, eða rósiglitazón við sykursýki
* daunorrúbicín, doxorúbicín, paklitaxel eða tópotekan við krabbameini
* dúloxetín við þunglyndi, þvagleka eða nýrnasjúkdóm sem fylgir sykursýki
* alosetron til að hafa stjórn á verulegum niðurgangi
* theóphyllín við astma
* tízanidín, vöðvaslakandi
* getnaðarvarnartöflur (sem innihalda ethinýlestradíól og levonorgestrel)
* cefaklor, benzýlpenicillin, (penicillin G), cíprófloxacín við sýkingum
* indómethacín, ketóprófen við verkjum og bólgum
* fúrósemíð við hjartasjúkdómum (þvaglosandi, vatnslosandi)
* zídóvúdín við HIV-sýkingum
* rósúvastatín, simvastatín, atorvastatín, pravastatín við háu kólesteróli
* súlfasalazín við iðrabólgu eða iktsýki
* lyf sem kallast kólestýramín (notað til meðferðar gegn hækkaðri blóðfitu) eða virk lyfjakol þar sem þessi lyf geta dregið úr upptöku Arava í líkamanum

Ef þú nú þegar notar **bólgueyðandi gigtarlyf** (svonefnd NSAID lyf) og/eða **barkstera**, mátt þú halda áfram að nota þau eftir að þú byrjar að nota Arava.

# Bólusetningar

Ef þú þarft að láta bólusetja þig skaltu leita ráða hjá lækninum. Ekki á að bólusetja með tilteknum bóluefnum á meðan Arava er notað og í ákveðinn tíma eftir að meðferð lýkur.

**Notkun Arava með mat, drykk eða áfengi**

Arava má nota með eða án matar.

Ekki er ráðlegt að neyta áfengis meðan á Arava meðferð stendur. Neysla áfengis samhliða töku Arava getur aukið hættu á lifrarskaða.

**Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi**

**Notaðu ekki** Arava ef þú ert eða telur að þú sért **barnshafandi**. Ef þú ert barnshafandi eða verður barnshafandi meðan á meðferð með Arava stendur er aukin hætta á að barnið fæðist með alvarlegar vanskapanir. Konur á barneignaraldri mega ekki nota Arava án þess að nota örugga getnaðarvörn.

Láttu lækninn vita ef þú áformar að verða barnshafandi eftir að töku Arava lýkur, þar sem ganga þarf úr skugga um að allar leifar af Arava séu örugglega horfnar úr líkamanum áður en þú reynir að verða barnshafandi. Þetta gæti tekið allt að 2 ár. Hægt er að stytta þennan tíma í nokkrar vikur með því að nota ákveðin lyf sem hraða því að Arava hverfi úr líkamanum. Í hvoru tilvikinu sem er á að staðfesta með rannsókn á blóðsýni að Arava hafi verið hreinsað nægilega úr líkama þínum og síðan átt þú að bíða að minnsta kosti í einn mánuð áður en þú verður þunguð.

Til frekari upplýsinga um rannsókn á blóðsýnum vinsamlega hafið samband við lækninn.

Ef þig grunar að þú sért barnshafandi á meðan þú ert að nota Arava eða innan tveggja ára eftir að meðferð var hætt, átt þú **strax** að hafa samband við lækni og gera þungunarpróf. Ef prófið er jákvætt, getur læknirinn lagt til að hefja skuli meðferð með lyfjum til að fjarlægja Arava hratt og á fullnægjandi hátt úr líkamanum, þar sem það gæti dregið úr hættu á að barnið verði fyrir skaða.

Ekki nota Arava þegar þú ert með **barn á brjósti** þar sem leflúnómíð skilst út í brjóstmjólk.

**Akstur og notkun véla**

Arava getur valdið svima sem getur dregið úr einbeitingarhæfni og viðbragðsflýti. Ef þú verður var/vör við þessi áhrif skaltu ekki aka bíl eða stjórna vélum.

**Arava inniheldur mjólkursykur (laktósa)**

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.

**3. Hvernig nota á Arava**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður upphafsskammtur af Arava er 100 mg leflúnómíð á sólarhring fyrstu þrjá sólarhringana. Eftir það þurfa flestir sjúklingar eftirfarandi skammt:

Við iktsýki: 10 eða 20 mg af Arava einu sinni á sólarhring, háð alvarleika sjúkdómsins.

* Við sóraliðbólgu: 20 mg af Arava einu sinni á sólarhring.

**Gleypið** töfluna í **heilu lagi** með nægu **vatni**.

Það getur tekið um 4 vikur eða meira þar til þú finnur fyrir bata. Sumir sjúklingar eru jafnvel enn að finna fyrir auknum bata eftir 4 til 6 mánaða meðferð. Þú munt væntanlega nota Arava í langan tíma.

**Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Hafðu samband við lækninn eða leitaðu ráðlegginga með öðrum hætti ef þú tekur stærri skammt af Arava en mælt er fyrir um. Sé þess kostur skal sýna lækninum töflurnar eða umbúðirnar utan af þeim.

**Ef gleymist að nota Arava**

Ef þú gleymir að taka einn skammt skaltu taka hann eins fljótt og þú manst nema það sé næstum komið að því að taka næsta skammt. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn vita **strax** og hættu að nota Arava:

- ef þú finnur fyrir **þróttleysi,** ert vankaður/vönkuð eða þig svimar eða ef þú finnur fyrir **öndunarerfiðleikum**, þar sem þessi einkenni geta verið merki um alvarlegt ofnæmi

- ef þú færð **útbrot á húð** eða **sár í munnslímhúð**, þar sem þetta getur bent til alvarlegra, stundum lífshættulegra aukaverkana (t.d. Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, regnbogaroði, lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS)), sjá kafla 2.

Láttu lækninn vita **strax** ef þú færð:

- **fölva**, **þróttleysi** eða **marbletti**, þar sem þetta getur verið vísbending um alvarlega röskun á jafnvægi mismunandi blóðkorna í blóðinu.

- **þróttleysi**, **kviðverki** eða **gulu** (gul mislitun á húð eða hvítu í augum), þar sem þetta getur verið vísbending um lifrarbilun, sem getur leitt til dauða.

- einkenni um **sýkingu,** svo sem **hita**, **eymsli í hálsi** eða **hósta**, þar sem lyfið getur aukið hættu á alvarlegum sýkingum, sem geta verið lífshættulegar

- **hósta** eða **öndunarerfiðleika**, þar sem það getur verið vísbending um lungnakvilla (millivefslungnasjúkdóm eða lungnaháþrýsting eða hnút í lunga)

- óeðlilega stingi, veikleika eða verki í hendur eða fætur þar sem þessi einkenni geta bent til taugavandamála (útlægur taugakvilli).

**Algengar aukaverkanir** (**geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum**)**:**

- lítils háttar lækkun á fjölda hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð)

* vægt ofnæmi
* lystarleysi, þyngdartap (yfirleitt óverulegt)
* þreyta (þróttleysi)
* höfuðverkur, svimi
* skyntruflanir í húð eins og náladofi (óeðlileg skynjun)
* væg blóðþrýstingshækkun
* ristilbólga
* niðurgangur
* ógleði, uppköst
* bólga í munni eða sár í munni
* kviðverkir
* hækkun á sumum lifrargildum
* aukið hárlos
* exem, þurr húð, útbrot, kláði
* sinaslíðursbólga (verkir vegna bólgu í himnu umhverfis sinar, algengast á höndum og fótum)
* hækkuð gildi ákveðinna ensíma í blóði (kreatínkínasa (CPK)).
* óþægindi í taugum í handleggjum og fótleggjum (útlægur taugakvilli).

**Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum**)**:**

* fækkun á fjölda rauðra blóðkorna (blóðleysi) og fækkun á fjölda blóðflagna
* lækkun á kalíumþéttni í blóði
* kvíði
* truflanir á bragðskyni
* ofsakláði
* slit í sinum
* hækkun blóðfitugilda (kólesteróls og þríglýseríða)
* lækkuð fosfatþéttni í blóði.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 einstaklingum**):

- aukning á fjölda blóðfrumna, sem nefnast eósínfíklar (eósínfíklafjöld), lítils háttar fækkun á fjölda hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð) og lækkun á fjölda allra blóðkorna (blóðfrumnafæð)

- veruleg blóðþrýstingshækkun

- lungnabólga (millivefslungnabólga)

- hækkun á sumum lifrargildum, sem geta þróast í alvarlegt ástand eins og lifrarbólgu og gulu

- alvarleg sýking kölluð sýklasótt, sem getur verið lífshættuleg

- aukning á tilteknu ensími (laktatdehýdrógenasi) í blóði.

**Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):**

* greinileg fækkun sumra hvítra blóðkorna (kyrningahrap)

- heiftarlegt og hugsanlega alvarlegt ofnæmi

- bólga í blóðæðum (æðabólga, þar með talin æðabólga í húð sem veldur drepi)

- brisbólga

- alvarleg lifrarskemmd svo sem lifrarbilun eða drep, sem getur verið lífshættulegt

- alvarleg, stundum lífshættuleg viðbrögð (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, regnboðaroði).

Aðrar aukaverkanir svo sem nýrnabilun, lækkuð þvagsýruþéttni í blóði, lungnaháþrýstingur, ófrjósemi karlmanna (sem gengur til baka þegar meðferð með lyfinu hefur verið hætt), húðhelluroði (sem einkennist af útbrotum/roða á húðsvæðum sem eru útsett fyrir ljósi), sóri (nýtilkominn eða versnun einkenna), DRESS og sár á húð (hringlaga, opið sár í gegnum húðina þar sem sést í undirliggjandi vefi) geta einnig komið fram en tíðni þessara aukaverkana er ekki þekkt.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Arava**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Þynnur: Geymið í upprunalegum umbúðum.

Glas: Geymið glasið vel lokað.

Ekki má að skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Arava inniheldur**

- Virka efnið er leflúnómíð. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af leflúnómíði.

- Önnur innihaldsefni eru: maíssterkja, póvídón (E1201), krospóvídón (E1202), vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat (E470b) og mjólkursykurseinhýdrat (laktósaeinhýdrat) í töflukjarnanum ásamt talkúmi (E553b), hýprómellósa (E464), títantvíoxíði (E171) og makrógóli 8.000 og gulu járnoxíði (E172) sem eru í filmuhúðinni.

**Lýsing á útliti Arava og pakkningastærðir**

Arava 20 mg filmuhúðaðar töflur eru gulleitar eða mógular og þríhyrndar.

Áletrað á aðra hliðina: ZBO.

Töflunum er pakkað í þynnur eða glös.

Pakkningar með 30, 50 og 100 töflum eru fáanlegar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Þýskaland.

F**ramleiðandi**

Opella Healthcare International SAS

56, Route de Choisy

60200 Compiègne

Frakkland.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Lietuva**  Swixx Biopharma UAB  Tel: +370 5 236 91 40 |
| **България**  Swixx Biopharma EOOD  Тел.: +359 (0)2 4942 480 | **Luxembourg/Luxemburg**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**  Sanofi s.r.o.  Tel: +420 233 086 111 | **Magyarország**  SANOFI-AVENTIS Zrt.  Tel.: +36 1 505 0050 |
| **Danmark**  Sanofi A/S  Tlf: +45 45 16 70 00 | **Malta**  Sanofi S.r.l.  Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel.: 0800 52 52 010  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Nederland**  Sanofi B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**  Swixx Biopharma OÜ  Tel: +372 640 10 30 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**  Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**  Sanofi Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **France**  Sanofi Winthrop Industrie  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger : +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**  Swixx Biopharma d.o.o.  Tel: +385 1 2078 500 | | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  Swixx Biopharma d.o.o.  Tel: +386 1 235 51 00 |
| **Ísland**  Vistor ehf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Swixx Biopharma s.r.o.  Tel: +421 2 208 33 600 |
| **Italia**  Ssanofi S.r.l.  Tel: 800 536389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd.  Τηλ: +357 22 741741 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  Swixx Biopharma SIA  Tel: +371 6 616 47 50 |  |

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: http://www.ema.europa.eu/.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

### Fylgiseðill: upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Arava 100 mg filmuhúðaðar töflur**

leflúnómíð

|  |
| --- |
| **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**   1. Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar. 2. Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum. 3. Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða. 4. Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4. |

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar**:

1. Upplýsingar um Arava og við hverju það er notað

2. Áður en byrjað er að nota Arava

3. Hvernig nota á Arava

4. Hugsanlegar aukaverkanir

5. Hvernig geyma á Arava

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Arava og við hverju það er notað**

Arava tilheyrir flokki lyfja sem kallast gigtarlyf. Lyfið inniheldur virka efnið leflúnómíð.

Arava er notað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (rheumatoid arthritis) eða með virka sóraliðbólgu (psoriatic arthritis).

Einkenni iktsýki eru meðal annars bólga í liðum, þroti, erfiðleikar við hreyfingu og verkir. Önnur einkenni sem hafa áhrif á allan líkamann eru meðal annars lystarleysi, hiti, þróttleysi og blóðleysi (skortur á rauðum blóðkornum).

Einkenni virkrar sóraliðbólgu eru meðal annars bólga í liðum, þroti, erfiðleikar við hreyfingu, verkir og rauðir flekkir með flagnandi húð.

**2. Áður en byrjað er að nota Arava**

**Ekki má nota Arava:**

1. ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir leflúnómíði (sérstaklega alvarlegt húðofnæmi, oft samfara hita, liðverkjum, rauðum blettum á húð eða blöðrum (t.d. Stevens-Johnson heilkenni)) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða ef þú ert með ofnæmi fyrir teriflúnómíði (notað til meðferðar við MS-sjúkdómi)
2. ef þú ert með einhvern **lifrarsjúkdóm**
3. ef þú ert með miðlungs til alvarlega **skerta nýrnastarfsemi**
4. ef þú ert með **verulega blóðpróteinlækkun**
5. ef þú ert með einhvern **sjúkdóm sem dregur úr ónæmisvörnum** (t.d. alnæmi (AIDS))
6. ef truflanir eru á **starfsemi beinmergs** eða ef fjöldi rauðra eða hvítra blóðkorna í blóði eða blóðflagnafjöldi hefur minnkað verulega
7. ef þú ert með **alvarlega sýkingu**
8. ef þú ert **barnshafandi**, hefur grun um að þú sért barnshafandi eða ert með barn á brjósti.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Arava er notað

- ef þú hefur fengið **lungnabólgu** (millivefslungnabólga).

- ef þú hefur fengið **berkla** eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem er með eða hefur fengið berkla. Læknirinn framkvæmir hugsanlega próf til að kanna hvort þú ert með berkla.

- ef þú ert karlmaður og óskar eftir að geta barn. Nota skal örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Arava stendur, þar sem ekki er hægt að útiloka að Arava skiljist út í sæði. Karlmenn sem vilja geta barn skulu hafa samband við lækni, sem getur ráðlagt að hætta töku Arava og hefja töku ákveðinna lyfja til að hreinsa Arava hratt og á fullnægjandi hátt úr líkamanum. Nauðsynlegt er að taka blóðsýni til rannsóknar til að staðfesta að Arava hafi verið hreinsað nægilega úr líkama þínum og síðan skaltu bíða í að minnsta kosti 3 mánuði til viðbótar áður en reynt er að geta barn.

- ef þú átt að fara í blóðprufu (kalsíumgildi mæld). Kalsíumgildi gæti ranglega mælst of lágt.

- ef stór skurðaðgerð er fyrirhuguð eða nýafstaðin, eða ef þú ert enn með ógróið sár eftir skurðaðgerð. ARAVA getur skert sáragræðslu.

Arava getur í einstaka tilfellum haft áhrif á blóðhag, lifur, lungu eða taugar í handleggjum eða fótleggjum. Arava getur einnig valdið alvarlegu ofnæmi (þar á meðal lyfjaútbrotum með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS)) eða aukið hættu á alvarlegum sýkingum. Sjá nánari upplýsingar um þessi áhrif í kafla 4 (Hugsanlegar aukaverkanir).

DRESS lýsir sér í upphafi með flensulíkum einkennum og útbrotum í andliti, sem breiðast út samfara háum hita, hækkuðum gildum lifrarensíma á blóðprufum og fjölgun hvítra blóðkorna (eósínfíklafjöld) og stækkuðum eitlum.

Læknirinn mun taka **blóðsýni** til rannsóknar með reglulegu millibili, áður og meðan á meðferð með Arava stendur, til að fylgjast með blóðhag og lifrarstarfsemi. Læknirinn mun einnig fylgjast með blóðþrýstingi hjá þér, þar sem Arava getur valdið blóðþrýstingshækkun.

Leitið ráða hjá lækninum ef um óútskýrðan þrálátan niðurgang er að ræða. Læknirinn mun hugsanlega gera frekari rannsóknir til að útiloka aðra sjúkdóma.

Látið lækninn vita ef fram koma sár á húð meðan á meðferð með Arava stendur (sjá einnig kafla 4).

**Börn og unglingar**

**Arava á ekki að nota handa börnum og unglingum undir 18 ára aldri.**

**Notkun annarra lyfja samhliða Arava**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það á einnig við um lyf sem ekki eru lyfseðilsskyld.

Þetta er sérstaklega mikilvægt ef þú tekur:

* önnur lyf við **iktsýki** eins og malaríulyf (t.d. klórókín og hýdroxýklórókín), gull í vöðva eða til inntöku, D-penisillamín, azatíótrópín og önnur ónæmisbælandi lyf (t.d. metótrexat) þar sem ekki er mælt með töku þessara lyfja samtímis
* warfarin og önnur lyf til inntöku sem notuð eru til blóðþynningar, því eftirlit er nauðsynlegt til að draga úr hættu á aukaverkunum af lyfinu
* teriflúnómíð við MS-sjúkdómi
* repaglíníð, píóglitazón, nateglíníð, eða rósiglitazón við sykursýki
* daunorrúbicín, doxorúbicín, paklitaxel eða tópotekan við krabbameini
* dúloxetín við þunglyndi, þvagleka eða nýrnasjúkdóm sem fylgir sykursýki
* alosetron til að hafa stjórn á verulegum niðurgangi
* theóphyllín við astma
* tízanidín, vöðvaslakandi
* getnaðarvarnartöflur (sem innihalda ethinýlestradíól og levonorgestrel)
* cefaklor, benzýlpenicillin (penicillin G), cíprófloxacín við sýkingum
* indómethacín, ketóprófen við verkjum og bólgum
* fúrósemíð við hjartasjúkdómum (þvaglosandi, vatnslosandi)
* zídóvúdín við HIV-sýkingum
* rósúvastatín, simvastatín, atorvastatín, pravastatín við háu kólesteróli
* súlfasalazín við iðrabólgu eða iktsýki
* lyf sem kallast kólestýramín (notað til meðferðar gegn hækkaðri blóðfitu) eða virk lyfjakol þar sem þessi lyf geta dregið úr upptöku Arava í líkamanum

Ef þú nú þegar notar **bólgueyðandi gigtarlyf** (svonefnd NSAID lyf) og/eða **barkstera**, mátt þú halda áfram að nota þau eftir að þú byrjar að nota Arava.

# Bólusetningar

Ef þú þarft að láta bólusetja þig skaltu leita ráða hjá lækninum. Ekki á að bólusetja með tilteknum bóluefnum á meðan Arava er notað og í ákveðinn tíma eftir að meðferð lýkur.

**Notkun Arava með mat, drykk eða áfengi**

Arava má nota með eða án matar.

Ekki er ráðlegt að neyta áfengis meðan á Arava meðferð stendur. Neysla áfengis samhliða töku Arava getur aukið hættu á lifrarskaða.

**Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi**

**Notaðu ekki** Arava ef þú ert eða telur að þú sért **barnshafandi**. Ef þú ert barnshafandi eða verður barnshafandi meðan á meðferð með Arava stendur er aukin hætta á að barnið fæðist með alvarlegar vanskapanir. Konur á barneignaraldri mega ekki nota Arava án þess að nota örugga getnaðarvörn.

Láttu lækninn vita ef þú áformar að verða barnshafandi eftir að töku Arava lýkur, þar sem ganga þarf úr skugga um að allar leifar af Arava séu örugglega horfnar úr líkamanum áður en þú reynir að verða barnshafandi. Þetta gæti tekið allt að 2 ár. Hægt er að stytta þennan tíma í nokkrar vikur með því að nota ákveðin lyf sem hraða því að Arava hverfi úr líkamanum. Í hvoru tilvikinu sem er á að staðfesta með rannsókn á blóðsýni að Arava hafi verið hreinsað nægilega úr líkama þínum og síðan átt þú að bíða að minnsta kosti í einn mánuð áður en þú verður þunguð.

Til frekari upplýsinga um rannsókn á blóðsýnum vinsamlega hafið samband við lækninn.

Ef þig grunar að þú sért barnshafandi á meðan þú ert að nota Arava eða innan tveggja ára eftir að meðferð var hætt, átt þú **strax** að hafa samband við lækni og gera þungunarpróf. Ef prófið er jákvætt, getur læknirinn lagt til að hefja skuli meðferð með lyfjum til að fjarlægja Arava hratt og á fullnægjandi hátt úr líkamanum, þar sem það gæti dregið úr hættu á að barnið verði fyrir skaða.

Ekki nota Arava þegar þú ert með **barn á brjósti** þar sem leflúnómíð skilst út í brjóstmjólk.

**Akstur og notkun véla**

Arava getur valdið svima sem getur dregið úr einbeitingarhæfni og viðbragðsflýti. Ef þú verður var/vör við þessi áhrif skaltu ekki aka bíl eða stjórna vélum.

**Arava inniheldur mjólkursykur (laktósa)**

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.

**3. Hvernig nota á Arava**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður upphafsskammtur af Arava er 100 mg leflúnómíð á sólarhring fyrstu þrjá sólarhringana. Eftir það þurfa flestir sjúklingar eftirfarandi skammt:

Við iktsýki: 10 eða 20 mg af Arava einu sinni á sólarhring, háð alvarleika sjúkdómsins.

* Við sóraliðbólgu: 20 mg af Arava einu sinni á sólarhring.

**Gleypið** töfluna í **heilu lagi** með nægu **vatni**.

Það getur tekið um 4 vikur eða meira þar til þú finnur fyrir bata. Sumir sjúklingar eru jafnvel enn að finna fyrir auknum bata eftir 4 til 6 mánaða meðferð. Þú munt væntanlega nota Arava í langan tíma.

**Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Hafðu samband við lækninn eða leitaðu ráðlegginga með öðrum hætti ef þú tekur stærri skammt af Arava en mælt er fyrir um. Sé þess kostur skal sýna lækninum töflurnar eða umbúðirnar utan af þeim.

**Ef gleymist að nota Arava**

Ef þú gleymir að taka einn skammt skaltu taka hann eins fljótt og þú manst nema það sé næstum komið að því að taka næsta skammt. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn vita **strax** og hættu að nota Arava:

- ef þú finnur fyrir **þróttleysi,** ert vankaður/vönkuð eða þig svimar eða ef þú finnur fyrir **öndunarerfiðleikum**, þar sem þessi einkenni geta verið merki um alvarlegt ofnæmi

- ef þú færð **útbrot á húð** eða **sár í munnslímhúð**, þar sem þetta getur bent til alvarlegra, stundum lífshættulegra aukaverkana (t.d. Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, regnbogaroði, lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS)), sjá kafla 2.

Láttu lækninn vita **strax** ef þú færð:

- **fölva**, **þróttleysi** eða **marbletti**, þar sem þetta getur verið vísbending um alvarlega röskun á jafnvægi mismunandi blóðkorna í blóðinu

- **þróttleysi**, **kviðverki** eða **gulu** (gul mislitun á húð eða hvítu í augum), þar sem þetta getur verið vísbending um lifrarbilun, sem getur leitt til dauða

- einkenni um **sýkingu,** svo sem **hita**, **eymsli í hálsi** eða **hósta**, þar sem lyfið getur aukið hættu á alvarlegum sýkingum, sem geta verið lífshættulegar

- **hósta** eða **öndunarerfiðleika**, þar sem það getur verið vísbending um lungnakvilla (millivefslungnasjúkdóm eða lungnaháþrýsting eða hnút í lunga)

- óeðlilega stingi, veikleika eða verki í hendur eða fætur þar sem þessi einkenni geta bent til taugavandamála (útlægur taugakvilli).

**Algengar aukaverkanir** (**geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum**)**:**

- lítils háttar lækkun á fjölda hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð)

* vægt ofnæmi
* lystarleysi, þyngdartap (yfirleitt óverulegt)
* þreyta (þróttleysi)
* höfuðverkur, svimi
* skyntruflanir í húð eins og náladofi (óeðlileg skynjun)
* væg blóðþrýstingshækkun
* ristilbólga
* niðurgangur
* ógleði, uppköst
* bólga í munni eða sár í munni
* kviðverkir
* hækkun á sumum lifrargildum
* aukið hárlos
* exem, þurr húð, útbrot, kláði
* sinaslíðursbólga (verkir vegna bólgu í himnu umhverfis sinar, algengast á höndum og fótum)
* hækkuð gildi ákveðinna ensíma í blóði (kreatínkínasa (CPK)).

- óþægindi í taugum í handleggjum og fótleggjum (útlægur taugakvilli).

**Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum**)**:**

* fækkun á fjölda rauðra blóðkorna (blóðleysi) og fækkun á fjölda blóðflagna
* lækkun á kalíumþéttni í blóði
* kvíði
* truflanir á bragðskyni
* ofsakláði
* slit í sinum
* hækkun blóðfitugilda (kólesteróls og þríglýseríða)
* lækkuð fosfatþéttni í blóði.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 einstaklingum**):

- aukning á fjölda blóðkorna, sem nefnast eósínfíklar (eósínfíklafjöld), lítils háttar fækkun á fjölda hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð) og lækkun á fjölda allra blóðkorna (blóðfrumnafæð)

- veruleg blóðþrýstingshækkun

- lungnabólga (millivefslungnabólga)

- hækkun á sumum lifrargildum, sem geta þróast í alvarlegt ástand eins og lifrarbólgu og gulu

- alvarleg sýking kölluð sýklasótt, sem getur verið lífshættuleg

- aukning á tilteknu ensími (laktatdehýdrógenasi) í blóði.

**Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):**

* Greinileg fækkun sumra hvítra blóðkorna (kyrningahrap)

- heiftarlegt og hugsanlega alvarlegt ofnæmi

- bólga í blóðæðum (æðabólga, þar með talin æðabólga í húð sem veldur drepi)

* brisbólga

- alvarleg lifrarskemmd svo sem lifrarbilun eða drep, sem getur verið lífshættulegt,

- alvarleg, stundum lífshættuleg viðbrögð (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, regnboðaroði).

Aðrar aukaverkanir svo sem nýrnabilun, lækkuð þvagsýruþéttni í blóði, lungnaháþrýstingur, ófrjósemi karlmanna (sem gengur til baka þegar meðferð með lyfinu hefur verið hætt), húðhelluroði (sem einkennist af útbrotum/roða á húðsvæðum sem eru útsett fyrir ljósi), sóri (nýtilkominn eða versnun einkenna), DRESS og sár á húð (hringlaga, opið sár í gegnum húðina þar sem sést í undirliggjandi vefi) geta einnig komið fram en tíðni þessara aukaverkana er ekki þekkt.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Arava**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum.

Ekki má að skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Arava inniheldur**

- Virka efnið er leflúnómíð. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af leflúnómíði.

- Önnur innihaldsefni eru: maíssterkja, póvídón (E1201), krospóvídón (E1202), talk (E553b), vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat (E470b) og mjólkursykurseinhýdrat (laktósaeinhýdrat) í töflukjarnanum ásamt talkúmi (E553b), hýprómellósa (E464), títantvíoxíði (E171) og makrógóli 8.000 sem eru í filmuhúðinni.

**Lýsing á útliti Arava og pakkningastærðir**

Arava 100 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar eða næstum hvítar og kringlóttar.

Áletrað á aðra hliðina: ZBP.

Töflunum er pakkað í þynnur.

Pakkning með 3 töflum er fáanleg.

**Markaðsleyfishafi**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Þýskaland

**Framleiðandi**

Opella Healthcare International SAS

56, Route de Choisy

60200 Compiègne

Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Lietuva**  Swixx Biopharma UAB  Tel: +370 5 236 91 40 |
| **България**  Swixx Biopharma EOOD  Тел.: +359 (0)2 4942 480 | **Luxembourg/Luxemburg**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**  Sanofi s.r.o.  Tel: +420 233 086 111 | **Magyarország**  SANOFI-AVENTIS Zrt.  Tel.: +36 1 505 0050 |
| **Danmark**  Sanofi A/S  Tlf: +45 45 16 70 00 | **Malta**  Sanofi S.r.l.  Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel.: 0800 52 52 010  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Nederland**  Sanofi B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**  Swixx Biopharma OÜ  Tel: +372 640 10 30 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**  Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**  Sanofi Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **France**  Sanofi Winthrop Industrie  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger : +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**  Swixx Biopharma d.o.o.  Tel: +385 1 2078 500 | | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  Swixx Biopharma d.o.o.  Tel: +386 1 235 51 00 |
| **Ísland**  Vistor ehf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Swixx Biopharma s.r.o.  Tel: +421 2 208 33 600 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: 800 536389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd.  Τηλ: +357 22 741741 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  Swixx Biopharma SIA  Tel: +371 6 616 47 50 |  |

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: http://www.ema.europa.eu/.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.