

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 eiturvekanir 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 hjálparefna 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 plasmáþétni 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 sjúkdómstemplandi 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 lifrarsímum eftir að meðferð með leflúnómíði er hætt, þar til gildi lifrarsíma 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 plasmapéttni 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. klórókin og hýdroxýklórókin), gulli gefnu í vöðva eða til inntöku, D-penisillamíni, azatíopríni 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 sjúkdómstemplandi 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 eósíníklafjöld 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 ávísar 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 augin hætt 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 andnað koma fram.

Úttaugakvilla

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 eiturvekun 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 eiturvekanir 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 eiturvekanir 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 kólestryamín 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 plasmabéttni A771726 síðan mæld og eftir það þarf að mæla plasmabéttni 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 hætt á eiturvekunum á fóstur mjög lítil.

Útskolunaraðferð

Kólestryamín 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 albúmin).

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 eiturvekanir 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 fyrirbyggjandi 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 prótrombín tíma 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 plasmabéttni 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 frýmisögnum í lifur manna benda til þess að cytókróm 450 (CYP) 1A2, 2C19 og 3A4 taki þátt í umbroti leflúnómíðs. *In vivo* rannsókn á milliverkunum með leflúnómíði og cimetidíni (ósértækur, vægur cytókróm P450 (CYP) hemill) hefur ekki sýnt áhrif á útsetningu A771726. Eftir samhliða gjöf eins leflúnómíðsskammts hjá einstaklingum sem fá ítrekað rífampisínskammta (ósértækur cytókróm P450 hvati) jókst hámarksbéttni A771726 um 40% en flatarmál undir blóðþéttiferli 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 míkrog etínýlöstadíól, 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 C_{max} - 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 rósíglítazón þar sem útsetning fyrir þeim gæti aukist.

Áhrif á koffín (CYP1A2 hvarfefni)

Endurteknir skammtar af A771726 minnkuðu C_{max} - 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 C_{max} - 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 C_{max} - og AUC-meðalgildi rósúvastatíns (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, nateglínið, repaglíníð, rifampicín) skal samhliðagjöf einnig framkvæmd með varúð. Náíð 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 C_{max} - og AUC_{0-24} -meðalgildi etínýlestradíóls (1,58- og 1,54-föld, talið í sömu röð) og á C_{max} - og AUC_{0-24} -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 getnaðarvarnartöflna 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 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 leflúnómíðs á fóstur.

Í lítilli framskyggnri rannsókn hjá konum ($n=64$) sem urðu óvart barnshafandi á meðan þær tóku leflúnómíð, 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 plasmapéttni A771726 verði lengi hærri en 0,02 mg/l. Um það bil 2 árum eftir að leflúnómíðmeðferð er hætt má reikna með að péttni verði lægri en 0,02 mg/l.

Eftir tveggja ára biðtíma er plasmapéttni A771726 mæld í fyrsta skipti. Síðan á að mæla plasmapéttni A771726 aftur eftir a.m.k. 14 daga. Ef plasmapéttni 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:

- kólestryramín 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 plasmabéttni með tveimur aðskildum prófum með að minnsta kosti 14 daga millibili. Bíða þarf í einn og hálfan mánuð frá því að plasmabéttni 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 öruggar getnaðarvarnar í allt að tvö ár hentar ekki, er mælt með fyrirbyggjandi aðgerð með útskolun.

Bæði kólestryramín 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 eiturveikunum 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 ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi 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: Hvítfrumnaefæð (hvítfrumur $>2 \times 10^9/l$).
Sjaldgæfar: Blóðleysi, væg blóðflagnafæð, (blóðflögur $<100 \times 10^9/l$).
Mjög sjaldgæfar: Blóðfrumnaefæð (sennilega vegna hömlunar á nýmyndun), hvítfrumnaefæð (hvítfrumur $<2 \times 10^9/l$), eósínfíklafjöld.
Koma örsjaldan fyrir: Kyrningaleysi.

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

Ónæmiskerfi

Algengar: Vægt ofnæmi.
Koma örsjaldan fyrir: Alvarleg bráðafnæmis-/bráðafnæmislík svörun, æðabólga, þ.m.t. æðabólga í húð sem veldur drepni.

Efnaskipti og næring

Algengar: Hækkun á kreatínínasa (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.

Öndunarferi, 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, slímhúðarbólga í munni (t.d. munnslímusæri, sár í munni), kviðverkir.
Sjaldgæfar: Truflanir á bragðskyni.
Koma örsjaldan fyrir: Brisbólga.

Lifur og gall

Algengar:	Hækkun lifrargilda (transamínasir [einkum ALAT], sjaldnar gamma-GT, alkalískur fosfátasi, bilirúbín).
Mjög sjaldgæfar:	Lifrabólga, gula/gallteppa.
Koma örsjaldan fyrir:	Alvarlegar lifrarskemmdir eins og lifrabilun og brátt drep í lifur, sem geta verið lifshættulegar.

Húð og undirhúð

Algengar:	Aukið hárlós, 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 eósinfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS), sár á húð.

Stoðkerfi og bandvefur

Algengar:	Sinaslíðursbólga.
Sjaldgæfar:	Sinarof.

Nýru og þvaggæri

Tíðni ekki þekkt:	Nýrnabilun
-------------------	------------

Æxlunarfæri og brjóst

Tíðni ekki þekkt:	Lítils háttar (afturkræf) lækun 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](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

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

Meðferð

Verði eitrun eða ofskömmtnun, 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 plasmabéttni 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 plasmabéttni 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: Sértek ónæmisbælandi lyf, ATC flokkur: L04AK01.

Lyfhrif hjá mönnum

Leflúnómíð er sjúkdómstemplandi gigtarlyf með eiginleika gegn frumfjölgun.

Lyfhrif hjá dýrum

Leflúnómíð er virkt í dýralíkönunum við gigt og öðrum sjálfsöfnæmissjúkdómum og við líffæraflutning, einkum ef það er gefið við næmingu. Það hefur ónæmistemplandi/ónæmisbælandi eiginleika, verkar gegn frumfjölgun og vinnur gegn bólgusvörum.

Í dýralíkönunum af sjálfsöfnæmissjúkdómum 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 díhýdróórótat dehýdrógenasa (DHODH) hjá mönnum og hefur virkni gegn frumfjölgun.

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). Fólátuppbót 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 fólát 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 samanburðarrannsóknum 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 súlfasalazíns (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 þyngdarflokjum: <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 (Definition of Improvement (DOI)) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). 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 ^{14}C -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 plasmabéttni

þá mælt í ng/ml. Eina geislamerkta umbrotsefnið sem greindist í plasma var A771726. Þetta umbrotsefni er í grundvallaratriðum ábyrgt fyrir *in vivo* virkni Arava.

Frásög

Gögn um útskilnað úr ^{14}C -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; plasmabéttnitoppar geta komið fram eftir 1 til 24 klst. eftir gjöf eins skammts. Leflúnómið má gefa með mat, þar sem frásög 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 plasmabéttni A771726 fljótt í jafnvægi. Án hleðsluskammts er talið að nærri tveggja mánaða notkun þurfi til að ná stöðugri plasmabéttni. 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 plasmabéttni A771726 og sólarhringsskammti leflúnómiðs. Við 20 mg /sólarhring, var plasmabéttni A771726 að meðaltali í jafnvægi um 35 mikróg/ml. Við stöðuga þéttni er uppsöfnuð plasmabéttni 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 þéttibil. 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 tólbútamið var til staðar. A771726 færði íbúprófen, díklófenak og tólbútamið 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

Leflúnómið umbrotnar í eitt aðalumbrotsefni (A771726) og mörg minni, þ. á m. TFMA (4-tríflúórómetylanilín). Efnaskiptaumbrot leflúnómiðs 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 cytókróm P450 hemill) og rífampisín (ósértækur cytókróm P450 hvati) benda til þess *in vivo* að CYP ensím eigi að mjög litlu leyti þátt í umbrotum leflúnómiðs.

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 leflúnómiði, 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 leflúnómiðs (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 kólestryamíns hraðar og eykur brotthvarf A771726 marktækt hjá mönnum og lækkar plasmabéttni 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. Lyfjahlvörf 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 lifrastarfsemi

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

Börn

Lyfjahlvörf A771726 eftir inntöku leflúnómíðs hafa verið rannsökuð hjá 73 börnum á aldrinum 3 til 17 ára með barnaliðagigt í mörgum liðum. Niðurstöður greiningar á lyfjahlvörfum hjá heildarþýðinu í þessum rannsóknum hafa leitt í ljós að almenn útsetning (mæld með C_{ss}) 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 lyfjahlvörf hjá öldruðum (>65 ár) eru takmörkuð en í samræmi við lyfjahlvörf 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, hvítfrumnafeð, minnkun á fjölda blóðflagna og almennri mergbilun (panmyelopathy), sem endurspeglar grunnvirkni efnisins (hömlun á DNA nýmyndun). Hjá rottum og hundum hafa sést „Heinz-líkar“ og/eða „Howell-Jolly-líkar“. 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 föstureitrunum og vanskapnaði hjá rottum og kaninum 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

Póvídón (E1201)

Krospóvídón (E1202)

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat (E470b)

Mjólkursykurseinhýdrat

Filmuhúð:

Talkúm (E553b)

Hýprómellósi (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól 8.000

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

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 skrufloki 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 eiturvekanir 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 hjálparefna 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 plasmáþéttni 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 sjúkdómstemplandi 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 lifrarsímum eftir að meðferð með leflúnómíði er hætt, þar til gildi lifrarsíma 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 plasmapéttni 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. klórókin og hýdroxýklórókin), gulli gefnu í vöðva eða til inntöku, D-penisillamíni, azatíopríni 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 sjúkdómstemplandi 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 eosíníklafjöld 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 ávísar 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 augin hættu 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 andnað 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 eiturvekun 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 eiturvekanir á föstur 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 eiturvekanir á föstur 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 kólestryamín 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 plasmabéttni A771726 síðan mæld og eftir það þarf að mæla plasmabéttni 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 hættu á eiturvekunum á föstur mjög lítil.

Útskolunaraðferð

Kólestryamín 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 albúminí).

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 slíkt 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 fyrirbyggjandi 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 prótrombín tíma 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 plasmabéttni 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 frýmisögnum í lifur manna benda til þess að cytókróm 450 (CYP) 1A2, 2C19 og 3A4 taki þátt í umbroti leflúnómíðs. *In vivo* rannsókn á milliverkunum með leflúnómíði og cimetidíni (ósértækur, vægur cytókróm P450 (CYP) hemill) hefur ekki sýnt marktæk áhrif á útsetningu A771726. Eftir samhliða gjöf eins leflúnómíðsskammts hjá einstaklingum sem fá ítrekað rífampisínskammta (ósértækur cytókróm P450 hvati) jókst hámarksbéttni A771726 um 40% en flatarmál undir blóðþéttuferli 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 míkrog etínýlöstadíól, 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 C_{max} - 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 rósíglítazón þar sem útsetning fyrir þeim gæti aukist.

Áhrif á koffín (CYP1A2 hvarfefni)

Endurtekna skammtar af A771726 minnkuðu C_{max} - 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 C_{max} - 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 C_{max} - og AUC-meðalgildi rósúvastáins (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, nateglínið, repaglíníð, rifampicín) skal samhliðagjöf einnig framkvæmd með varúð. Náíð 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 C_{max} - og AUC_{0-24} -meðalgildi etínýlestradíóls (1,58- og 1,54-föld, talið í sömu röð) og á C_{max} - og AUC_{0-24} -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 getnaðarvarnartöflna 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 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 leflúnómíðs á fóstur.

Í lítilli framskyggnri rannsókn hjá konum ($n=64$) sem urðu óvart barnshafandi á meðan þær tóku leflúnómíð, 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 plasmapéttni A771726 verði lengi hærri en 0,02 mg/l. Um það bil 2 árum eftir að leflúnómíðmeðferð er hætt má reikna með að péttni verði lægri en 0,02 mg/l.

Eftir tveggja ára biðtíma er plasmapéttni A771726 mæld í fyrsta skipti. Síðan á að mæla plasmapéttni A771726 aftur eftir a.m.k. 14 daga. Ef plasmapéttni 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:

- kólestryramín 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 plasmabéttni með tveimur aðskildum prófum með að minnsta kosti 14 daga millibili. Bíða þarf í einn og hálfan mánuð frá því að plasmabéttni 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 öruggar getnaðarvarnar í allt að tvö ár hentar ekki, er mælt með fyrirbyggjandi aðgerð með útskolun.

Bæði kólestryramín 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 brjóstamjólki. 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 eiturveikunum 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 ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi 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: Hvítfrumnafeð (hvítfrumur $>2 \times 10^9/l$).
Sjaldgæfar: Blóðleysi, væg blóðflagnafeð, (blóðflögur $<100 \times 10^9/l$).
Mjög sjaldgæfar: Blóðfrumnafeð (sennilega vegna hömlunar á nýmyndun), hvítfrumnafeð (hvítfrumur $<2 \times 10^9/l$), eósíníklafjöld.
Koma örsjaldan fyrir: Kyrningaleysi.

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

Ónæmiskerfi

Algengar: Vægt ofnæmi.
Koma örsjaldan fyrir: Alvarleg bráðafnæmis-/bráðafnæmislík svörun, æðabólga, þ.m.t. æðabólga í húð sem veldur drepni.

Efnaskipti og næring

Algengar: Hækkun á kreatínínasa (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.

Öndunarferi, brjósthol og miðmæti

Mjög sjaldgæfar: Millivefslungnasjúkdómur (þ.m.t. millivefslungnabólga), sem getur verið lífshættulegur.
Tíðni ekki þekkt: Lungnaháþrýstingur, lungnahnútur

Meltingarferi

Algengar: Ristilbólga þ.m.t. smásæ ristilbólga (microscopic colitis) svo sem eitilfrumuristilbólga (lymphocytic colitis) og kollagenristilbólga (collagenous colitis), niðurgangur, ógleði, uppköst, slímhúðarbólga 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 fosfátasi, bilirúbín).
Mjög sjaldgæfar:	Lifrabólga, gula/gallteppa.
Koma örsjaldan fyrir:	Alvarlegar lifrarskemmdir eins og lifrabilun og brátt drep í lifur, sem geta verið lífshættulegar.

Húð og undirhúð

Algengar:	Aukið hárlós, 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](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

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

Meðferð

Verði eitrun eða ofskömmtnun, er mælt með gjöf kólestýramíns eða lyfjakola til þess að hraða brothvarfi. Kólestýramín sem gefið var þremur heilbrigðum sjálfboðaliðum til inntöku í skammtinum 8 g þrisvar sinnum á sólarhring í einn sólarhring lækkaði plasmabéttni 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 plasmabéttni 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: Sértek ónæmisbælandi lyf, ATC flokkur: L04AK01.

Lyfhrif hjá mönnum

Leflúnómíð er sjúkdómstemplandi gigtarlyf með eiginleika gegn frumfjölgun.

Lyfhrif hjá dýrum

Leflúnómíð er virkt í dýralíkönunum við gigt og öðrum sjálfsöfnæmissjúkdómum og við líffæraflutning, einkum ef það er gefið við næmingu. Það hefur ónæmistemplandi/ónæmisbælandi eiginleika, verkar gegn frumfjölgun og vinnur gegn bólgusvörum.

Í dýralíkönunum af sjálfsöfnæmissjúkdómum 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 díhýdróórótat dehýdrógenasa (DHODH) hjá mönnum og hefur virkni gegn frumfjölgun.

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). Fólátuppbót 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 fólát 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 samanburðarrannsóknum 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 súlfasalazíns (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 þyngdarflokjum: <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 (Definition of Improvement (DOI)) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). 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 ^{14}C -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 plasmabéttni

þá mælt í ng/ml. Eina geislamerkta umbrotsefnið sem greindist í plasma var A771726. Þetta umbrotsefni er í grundvallaratriðum ábyrgt fyrir *in vivo* virkni Arava.

Frásög

Gögn um útskilnað úr ^{14}C -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; plasmabéttnitoppar geta komið fram eftir 1 til 24 klst. eftir gjöf eins skammts. Leflúnómið má gefa með mat, þar sem frásög 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 plasmabéttni A771726 fljótt í jafnvægi. Án hleðsluskammts er talið að nærri tveggja mánaða notkun þurfi til að ná stöðugri plasmabéttni. 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 plasmabéttni A771726 og sólarhringsskammti leflúnómiðs. Við 20 mg /sólarhring, var plasmabéttni A771726 að meðaltali í jafnvægi um 35 mikróg/ml. Við stöðuga þéttni er uppsöfnuð plasmabéttni 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 þéttibil. 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 tólbútamið var til staðar. A771726 færði íbúprófen, díklófenak og tólbútamið 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

Leflúnómið umbrotnar í eitt aðalumbrotsefni (A771726) og mörg minni, þ. á m. TFMA (4-tríflúórómetylanilín). Efnaskiptaumbrot leflúnómiðs 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 cytókróm P450 hemill) og rifampisín (ósértækur cytókróm P450 hvati) benda til þess *in vivo* að CYP ensím eigi að mjög litlu leyti þátt í umbrotum leflúnómiðs.

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 leflúnómiði, 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 leflúnómiðs (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 plasmabéttni 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. Lyfjahlvörf 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 lifrastarfsemi

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

Börn

Lyfjahlvörf A771726 eftir inntöku leflúnómíðs hafa verið rannsökuð hjá 73 börnum á aldrinum 3 til 17 ára með barnaliðagigt í mörgum liðum. Niðurstöður greiningar á lyfjahlvörfum hjá heildarþýðinu í þessum rannsóknum hafa leitt í ljós að almenn útsetning (mæld með C_{ss}) 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 lyfjahlvörf hjá öldruðum (>65 ár) eru takmörkuð en í samræmi við lyfjahlvörf 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, hvítfrumnafeð, minnkun á fjölda blóðflagna og almennri mergbilun (panmyelopathy), sem endurspeglar grunnvirkni efnisins (hömlun á DNA nýmyndun). Hjá rottum og hundum hafa sést „Heinz-líkar“ og/eða „Howell-Jolly-líkar“. 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 föstureitrunum og vanskapnaði hjá rottum og kaninum 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

Póvídón (E1201)

Krospóvídón (E1202)

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat (E470b)

Mjólkursykurseinhýdrat

Filmuhúð:

Talkúm (E533b)

Hýprómellósi (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól 8.000

Gult járnóxið (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

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 eiturvekanir 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), regnbogaróði)) 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, hvítornafæð 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 sjúkdómstemplandi gigtarlyfja sem hafa eiturvekanir 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. eiturvekanir á lifur, eiturvekanir 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 plasmabéttni 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. klórókin og hýdroxýklórókin), gulli gefnu í vöðva eða til inntöku, D-penisillamíni, azatíopríni 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 sjúkdómstemplandi 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 eosíníklafjöld 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 ávísar 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 augin hætt 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 eiturvekun 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 eiturvekanir 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 eiturvekanir 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 kólestryamín 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 plasmabéttni A771726 síðan mæld og eftir það þarf að mæla plasmabéttni 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 hætt á eiturvekunum á fóstur mjög lítil.

Útskolunaraðferð

Kólestryamín 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 albúminí).

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 eiturvekanir 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 lifrarendimum 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 lifrarendíma 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 fyrirbyggjandi 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 prótrombín tíma 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:

Kólestyramín eða virk lyfjakol

Mælt er með því að sjúklingar á leflúnómíðmeðferð fái ekki kólestyramín eða virk lyfjakol þar sem það leiðir til skyndilegrar og verulegrar lækkunar á plasmabéttni 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 frýmisögnum í lifur manna benda til þess að cytókróm 450 (CYP) 1A2, 2C19 og 3A4 taki þátt í umbroti leflúnómíðs. *In vivo* rannsókn á milliverkunum leflúnómíði og með cimetidíni (ósértækur, vægur cytókróm P450 (CYP) hemill) hefur ekki sýnt marktæk áhrif á útsetningu A771726. Eftir samhliða gjöf eins leflúnómíðsskammts hjá einstaklingum sem fá ítrekað rífampisínskammta (ósértækur cytókróm P450 hvati) jókst hámarksþéttni A771726 um 40% en flatarmál undir blóðþéttuferli 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 etínýlöstradíól, 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 C_{max} - 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 rósíglítazón þar sem útsetning fyrir þeim gæti aukist.

Áhrif á koffín (CYP1A2 hvarfefni)

Endurteknir skammtar af A771726 minnkuðu C_{max} - 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 C_{max} - 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 C_{max} - og AUC-meðalgildi rósúvastatíns (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, tópotekan, 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. Náð 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 C_{max} - og AUC_{0-24} -meðalgildi etínýlestradíóls (1,58- og 1,54-föld, talið í sömu röð) og á C_{max} - og AUC_{0-24} -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 getnaðarvarnartöflna 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 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 leflúnómíðs á fóstur.

Í lítilli framskyggnri rannsókn hjá konum ($n=64$) sem urðu óvart barnshafandi á meðan þær tóku leflúnómíð, 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 eiturvekunum A771726 (markþéttni undir 0,02 mg/l):

Biðtími

Búast má við að plasmáþéttni 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 plasmáþéttni A771726 mæld í fyrsta skipti. Síðan á að mæla plasmáþéttni A771726 aftur eftir a.m.k. 14 daga. Ef plasmáþéttni er lægri en 0,02 mg/l í bæði skiptin er ekki gert ráð fyrir eiturvekunum 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:

- kólestryramín 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 plasmabéttni með tveimur aðskildum prófum með að minnsta kosti 14 daga millibili. Bíða þarf í einn og hálfan mánuð frá því að plasmabéttni 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 öruggar getnaðarvarnar í allt að tvö ár hentar ekki, er mælt með fyrirbyggjandi aðgerð með útskolun.

Bæði kólestryramín 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 brjóstamjólki. 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 eiturveikunum 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, hvítfrumnafeð, náladofi, höfuðverkur, sundl, niðurgangur, ógleði, uppköst, kvillar í munnslímhúð (t.d. munnangursbólga, munnsár), kviðverkir, aukið hárlas, 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 fosfatasí, bilirúbín)).

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

Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi 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:	Hvítfrumnaefð (hvítfrumur $>2 \times 10^9/l$).
Sjaldgæfar:	Blóðleysi, væg blóðflagnafæð, (blóðflögur $<100 \times 10^9/l$).
Mjög sjaldgæfar:	Blóðfrumnaefð (sennilega vegna hömlunar á nýmyndun), hvítfrumnaefð (hvítfrumur $<2 \times 10^9/l$), eósínfíklafjöld.
Koma örsjaldan fyrir:	Kyrningaleysi.

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

Ónæmiskerfi

Algengar:	Vægt ofnæmi.
Koma örsjaldan fyrir:	Alvarleg bráðafnæmis-/bráðafnæmislík svörun, æðabólga, þ.m.t. æðabólga í húð sem veldur drepí.

Efnaskipti og næring

Algengar:	Hækkun á kreatínínasa (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:	Náladofí, 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, slímhúðarbólga 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:	Lifrabólga, gula/gallteppa.

Koma örsjaldan fyrir: Alvarlegar lifrarskemmdir eins og lifrabíln 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 eósíníklafjöld 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](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

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

Meðferð

Verði eitrun eða ofskömmtnun, er mælt með gjöf kólestýramíns eða lyfjakola til þess að hraða brothvarfi. Kólestýramín sem gefið var þremur heilbrigðum sjálfboðaliðum til inntöku í skammtinum 8 g þrisvar sinnum á sólarhring í einn sólarhring lækkaði plasmáþéttni 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 plasmáþéttni 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: Sértek ónæmisbælandi lyf, ATC flokkur: L04AK01.

Lyfhrif hjá mönnum

Leflúnómíð er sjúkdómstemplandi gigtarlyf með eiginleika gegn frumfjölgun.

Lyfhrif hjá dýrum

Leflúnómíð er virkt í dýralíkönunum við gigt og öðrum sjálfsöfnæmissjúkdómum og við líffæraflutning, einkum ef það er gefið við næmingu. Það hefur ónæmistemplandi/ónæmisbælandi eiginleika, verkar gegn frumfjölgun og vinnur gegn bólgusvörum.

Í dýralíkönunum 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 frumfjölgun.

Klínísk verkun og öryggi

Iktsýki

Sýnt var fram á virkni Arava við meðferð á iktsýki í fjórum samanburðarrannsóknunum (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). Fólátuppbót 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 fólát 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 þyngdarflokjum: <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 (Definition of Improvement (DOI)) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). 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 hækunar 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 ^{14}C -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 mælt 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 ^{14}C -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; plasmabéttnitoppar 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 plasmabéttni A771726 fljótt í jafnvægi. Án hleðsluskammts er talið að nærri tveggja mánaða notkun þurfi til að ná stöðugri plasmabéttni. 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 plasmabéttni A771726 og sólarhringsskammti leflúnómíðs. Við 20 mg/sólarhring, var plasmabéttni A771726 að meðaltali í jafnvægi um 35 mikróg/ml. Við stöðuga þéttni er uppsöfnuð plasmabéttni 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 þéttibil. 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 cytókróm P450 hemill) og rifampisín (ósértækur cytókróm 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 kólestryamíns hraðar og eykur brotthvarf A771726 marktækt hjá mönnum og lækkar plasmabéttni þess (sjá kafla 4.9). Þetta er talið nást með skilun yfir í maga og/eða með því að trufla þarma-lifrahringrásina.

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

brothvarf A771726 sást hjá sjúklingum í blóðskilun, en það var ekki vegna úrhlutunar efnisins í skilunarvökvann.

Skert lifrarstarfsemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi 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

Lyfjahlvörf A771726 eftir inntöku leflúnómíðs hafa verið rannsökuð hjá 73 börnum á aldrinum 3 til 17 ára með barnaliðagigt í mörgum liðum. Niðurstöður greiningar á lyfjahlvörfum hjá heildarþýðinu í þessum rannsóknum hafa leitt í ljós að almenn útsetning (mæld með C_{ss}) 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 lyfjahlvörf hjá öldruðum (>65 ár) eru takmörkuð en í samræmi við lyfjahlvörf hjá yngri einstaklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Leflúnómíð gefið í inntöku eða í kviðarhol hefur verið skoðað í rannsóknum á bráðum eiturvekunum 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 eiturvekanir voru beinmergur, blóð, meltingarvegur, húð, milta, hóstarkirtill og eitlar. Aðaláhrif voru blóðleysi, hvítfrumnafeð, minnkun á fjölda blóðflagna og almennri mergbilun (panmyelopathy), sem endurspeglar grunnvirkni efnisins (hömlun á DNA nýmyndun). Hjá rottum og hundum hafa sést „Heinz-líkar“ og/eða „Howell-Jolly-líkar“. Önnur áhrif á hjarta, lifur, hornhimnu og öndunarveg má skýra sem sýkingu vegna ónæmisbælingar. Eiturvekanir 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. Övist er um mikilvægi þessara niðurstaðna hjá músum m.t.t. klínískrar notkunar leflúnómíðs.

Leflúnómíð var ekki mótefnavekjandi í dýralíkönunum.

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

Frjósemi minnkaði ekki.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Maíssterkja

Póvídón (E1201)

Krospóvídón (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 Geymslupól

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 sjúkdómstemplandi gigtarlyfi við iktsýki (t.d. methotrexati).
- Að hætta sé á fæðingargöllum þannig að forðast verði þungun þar til plasmabéttni 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 FYLGISEDILL

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 VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, 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 filmhúðaðar töflur
leflúnómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi-Aventis

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

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 VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, 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 filmhúðaðar töflur
leflúnómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af leflúnómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig mjólkursykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur
100 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið meðfylgjandi fylgiseðil fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, 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 VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, 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 filmhúðaðar töflur
leflúnómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi-Aventis

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

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 VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, 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 filmhúðaðar töflur
leflúnómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 20 mg af leflúnómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig mjólkursykur.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur
50 filmhúðaðar töflur
100 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið meðfylgjandi fylgiseðil fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, 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 VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, 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. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/99/118/009 3 töflur

13. LOTUNÚMÉR

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. ANNAD

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.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- 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.
- 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:

- 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)
- ef þú ert með einhvern **lifrarsjúkdóm**
- ef þú ert með miðlungs til alvarlega **skerta nýrnastarfsemi**
- ef þú ert með **verulega blóðpróteinlækkun**
- ef þú ert með einhvern **sjúkdóm sem dregur úr ónæmisvörnum** (t.d. alnæmi (AIDS))
- ef truflanir eru á **starfsemi beinmergs** eða ef fjöldi rauðra eða hvítra blóðkorna í blóði eða blóðflagnafjöldi hefur minnkað verulega
- ef þú ert með **alvarlega sýkingu**
- ef þú ert **barnshafandi**, hefur grun um að þú sért barnshafandi eða ert með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, 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. Karlmennt 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 eósinfíklafjöld 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 lifrarentsímá á blóðprufum og fjölgun hvítra blóðkorna (eósinfíklafjöld) 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 læknum 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
- repaglínið, píóglitazón, nateglínið eða rósiglitazón við sykursýki
- daunorúbicín, doxorúbicín, paklitaxel eða tópotekan við krabbameini
- dúlozetín við þunglyndi, þvagleka eða nýrnasjúkdómi sem fylgir sykursýki
- alosetron til að hafa stjórn á verulegum niðurgangi
- theóphyllín við astma
- tízanidín, vöðvaslakandi
- getnaðarvarnartöflur (sem innihalda ethínýlestradíól 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 íktsýki
- 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 **bólguþendi gígjarlyf** (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 læknum. 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, brjóstagið 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 hættu á að barnið fæðist með alvarlegar vanskapanir. Konur á barneignaraldri mega ekki nota Arava án þess að nota örugga getnaðarvörn.

Láttu lækinn 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 lækinn.

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 lækinn 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 lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum 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 lækinn eða leitaðu ráðlegginga með öðrum hætti ef þú tekur stærri skammt af Arava en mælt er fyrir um. Sé þess kostur skal sýna læknum 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 lækinn 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 eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS)), sjá kafla 2.

Láttu lækinn 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 lifrabilun, 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):

- lítills háttar lækun á fjölda hvíttra 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 sínar, algengast á höndum og fótum)
- hækkuð gildi ákveðinna ensíma í blóði (kreatínínasa (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 kalíumpéttni í blóði
- kvíði
- truflanir á bragðskyni
- ofsakláði
- slit í sinum
- hækkun blóðfitugilda (kólesteróls og þríglýseríða)
- lækkuð fosfatpéttni í blóði.

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

- aukning á fjölda blóðkorna, sem nefnast eósínfíklar (eósínfíklafjöld), lítills háttar fækkun á fjölda hvíttra 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 lifrabólgu 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 hvíttra blóðkorna (kyrningahrap)
- heiftarlegt og hugsanlega alvarlegt ofnæmi
- bólga í blóðæðum (æðabólga, þar með talin æðabólga í húð sem veldur drepri)
- brisbólga
- alvarleg lifrarskemmd, svo sem lifrabilun eða drep, sem getur verið lífshættulegt
- alvarleg, stundum lífshættuleg viðbrögð (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, regnboðaroði).

Aðrar aukaverkanir svo sem nýrnabilun, lækkuð þvagsýrupéttni í blóði, lungnaháþrýstingur, ófrjósemi karlmannna (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](#)**. 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: maisssterkja, póvídón (E1201), krospóvídón (E1202), vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat (E470b) og mjólkursykurseinhýdrat (laktósaeinhýdrat) í töflukjarnanum, ásamt talkúmi (E553b), hýprómellósa (E464), títantvíoxíði (E171) og makrógólí 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

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 ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- 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.
- 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:

- 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)
- ef þú ert með einhvern **lifrarsjúkdóm**
- ef þú ert með miðlungs til alvarlega **skerta nýrnastarfsemi**
- ef þú ert með **verulega blóðpróteinlækkun**
- ef þú ert með einhvern **sjúkdóm sem dregur úr ónæmisvörnum** (t.d. alnæmi (AIDS))
- ef truflanir eru á **starfsemi beinmergs** eða ef fjöldi rauðra eða hvítra blóðkorna í blóði eða blóðflagnafjöldi hefur minnkað verulega
- ef þú ert með **alvarlega sýkingu**
- ef þú ert **barnshafandi**, hefur grun um að þú sért barnshafandi eða ert með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, 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. Karlmennt 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 eósinfíklafjöld 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 (eósinfíklafjöld) 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 læknum ef um óútskýrðan þralátan niðurgang er að ræða. Læknirinn mun hugsanlega gera frekari rannsóknir til að útiloka aðra sjúkdóma.

Látið lækinn 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 lækinn 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 rósíglitazón við sykursýki
- daunorrúbicín, doxorúbicín, paklitaxel eða tópotekan við krabbameini
- dúlosetín við þunglyndi, þvagleka eða nýrnasjúkdóm sem fylgir sykursýki
- alosetron til að hafa stjórn á verulegum niðurgangi
- theóphyllín við astma
- tízanidín, vöðvaslakandi
- getnaðarvarnartöflur (sem innihalda ethínýlestradíól og levonorgestrel)

- cefaklor, benzýlpenicillin, (penicillin G), cíprófloxacín við sýkingum
- indómethacín, ketóprófen við verkjum og bólgu
- 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 **bólguþeyðandi 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 læknum. 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.

Meðgang, brjóstagið 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 hættu á að barnið fæðist með alvarlegar vanskapanir. Konur á barneignaraldri mega ekki nota Arava án þess að nota örugga getnaðarvörn.

Láttu læknum 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 læknum.

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 lækniinn 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 lækniinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður upphafsskammtur af Arava er 100 mg leflúnómíð á sólarhring fyrstu þrjá sólarhringana.

Eftir það þurfa flestir sjúklingar eftirfarandi skammt:

Við íktsýki: 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 lækinn eða leitaðu ráðlegginga með öðrum hætti ef þú tekur stærri skammt af Arava en mælt er fyrir um. Sé þess kostur skal sýna læknum 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 lækinn 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 eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS)), sjá kafla 2.

Láttu lækinn 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 lifrabilun, 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 lækun á fjölda hvíttra blóðkorna (hvítfrumnafæð)
- vægt ofnæmi
- lysterleysi, 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 sínar, algengast á höndum og fótum)
- hækkuð gildi ákveðinna ensíma í blóði (kreatínínasa (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 kalíumpéttni í blóði
- kvíði
- truflanir á bragðskyni
- ofsakláði
- slit í sinum
- hækkun blóðfitugilda (kólesteróls og þríglýseríða)
- lækkuð fosfatpéttni í blóði.

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

- aukning á fjölda blóðfrumna, sem nefnast eosíníklar (eosíníklafjöld), lítills háttar fækkun á fjölda hvíttra 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 lifrabólgu 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 hvíttra blóðkorna (kyrningahrap)
- heiftarlegt og hugsanlega alvarlegt ofnæmi
- bólga í blóðæðum (æðabólga, þar með talin æðabólga í húð sem veldur drepri)
- brisbólga
- alvarleg lifrarskemmd svo sem lifrabílu eða drep, sem getur verið lífshættulegt
- alvarleg, stundum lífshættuleg viðbrögð (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, regnboðaroði).

Aðrar aukaverkanir svo sem nýrnabilun, lækkun þvagsýrupéttni í blóði, lungnaháþrýstingur, ófrjósemi karlmannna (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 lækinn 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**. 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 makrógólí 8.000 og gulu járnnoxíði (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.

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 ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

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.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- 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.
- 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:

- 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)
- ef þú ert með einhvern **lifrarsjúkdóm**
- ef þú ert með miðlungs til alvarlega **skerta nýrnastarfsemi**
- ef þú ert með **verulega blóðpróteinlækkun**
- ef þú ert með einhvern **sjúkdóm sem dregur úr ónæmisvörnum** (t.d. alnæmi (AIDS))
- ef truflanir eru á **starfsemi beinmergs** eða ef fjöldi rauðra eða hvítra blóðkorna í blóði eða blóðflagnafjöldi hefur minnkað verulega
- ef þú ert með **alvarlega sýkingu**
- ef þú ert **barnshafandi**, hefur grun um að þú sért barnshafandi eða ert með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, 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. Karlmennt 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 biða 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 ógróíð 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 eósinfíklafjöld 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 (eósinfíklafjöld) 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 læknum ef um óútskýrðan þralátan niðurgang er að ræða. Læknirinn mun hugsanlega gera frekari rannsóknir til að útiloka aðra sjúkdóma.

Látið lækni 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 lækni 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, nateglínið, eða rósiglitazón við sykursýki
- daunorrúbicín, doxorúbicín, paklitaxel eða tópotekan við krabbameini
- dúlosetín við þunglyndi, þvagleka eða nýrnasjúkdóm sem fylgir sykursýki
- alosetron til að hafa stjórn á verulegum niðurgangi
- theóphyllín við astma
- tízanidín, vöðvaslakandi
- getnaðarvarnartöflur (sem innihalda ethínýlestradíól 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 íktsýki
- 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 **bólguþendi gígjarlyf** (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 læknum. 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, brjóstagið 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 hættu á að barnið fæðist með alvarlegar vanskapanir. Konur á barneignaraldri mega ekki nota Arava án þess að nota örugga getnaðarvörn.

Láttu lækinn 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 lækinn.

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 lækinn 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 lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum 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 lækinn eða leitaðu ráðlegginga með öðrum hætti ef þú tekur stærri skammt af Arava en mælt er fyrir um. Sé þess kostur skal sýna læknum 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 lækinn 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 eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS)), sjá kafla 2.

Láttu lækinn 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 lifrabilun, 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):

- lítills háttar lækun á fjölda hvíttra 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 sínar, algengast á höndum og fótum)
- hækkun gildi ákveðinna ensíma í blóði (kreatínínasa (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 kalíumpéttni í blóði
- kvíði
- truflanir á bragðskyni
- ofsakláði
- slit í sinum
- hækkun blóðfitugilda (kólesteróls og þriglýseríða)
- lækkun fosfatpéttni í blóði.

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

- aukning á fjölda blóðkorna, sem nefnast eósínfíklar (eósínfíklafjöld), lítills háttar fækkun á fjölda hvíttra 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 lifrabólgu 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 hvíttra blóðkorna (kyrningahrap)
- heiftarlegt og hugsanlega alvarlegt ofnæmi
- bólga í blóðæðum (æðabólga, þar með talin æðabólga í húð sem veldur drepri)
- brisbólga
- alvarleg lifrarskemmd svo sem lifrabílnun eða drep, sem getur verið lífshættulegt,
- alvarleg, stundum lífshættuleg viðbrögð (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, regnboðaroði).

Aðrar aukaverkanir svo sem nýrnabilun, lækkun þvagsýruefnis í blóði, lungnaháþrýstingur, ófrjósemi karlmannna (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**. 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 makrógólí 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 fánleg.

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 ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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>.