

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

HEITI LYFS

Leflunomide Teva 10 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af leflúnómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 97,25 mg af mjólkursykurseinhýdrati og 3,125 mg af vatnsfríum laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur með áletruninni „10“ á annarri hliðinni og „L“ á hinn.

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)).

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 eiga að hefja meðferð með lyfinu og hafa eftirlit með henni.

Mæla verður alanínamínótransferasa (ALT) (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.

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

Ekki er mælt með notkun Leflunomide Teva hjá sjúklingum yngri en 18 ára þar sem verkun og öryggi við barnaliðagigt (juvenile rheumatoid arthritis) hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Leflunomide Teva töflur á gleypa heilar með nægilegu magni af vökva. Fæðuneysla hefur engin áhrif á frásog leflúnómíðs.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu (einkum ef sjúklingur hefur áður fengið Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), regnbogaróðasótt) eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi.
- Sjúklingar með alvarlega ónæmisbælingu, t.d. alnæmi (AIDS).
- Sjúklingar með verulega skerta starfsemi beinmergs eða verulegt blóðleysi, hvítfrumnafæð, hvítkornafæð eða blóðflagnafæð af öðrum orsökum en íktsýki.
- Sjúklingar með alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.4).
- Sjúklingar með miðlungs til alvarlega nýrnabilun, þar sem ekki liggur fyrir nægjanleg reynsla hjá þessum sjúklingahópi.
- Sjúklingar með alvarlegan blóðpróteinskort, 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 plasmabéttni virks umbrotsefnis er hærr en 0,02 mg/l (sjá kafla 4.6). Áður en meðferð með leflúnómíði hefst verður að útiloka þungun.
- Konur með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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

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

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

Áhrif á lifur

Skýrt hefur verið frá alvarlegum lifrarskemmdum, þar með talin 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 eiturvekanir á lifur. Talið er mikilvægt að fylgt sé nákvæmlega ráðleggingum um eftirlit.

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

Verði hækkun á ALT (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 ALT (SGPT) er meiri en tvöföld efri mörk eðlilegra gilda eða ef hækkun ALT 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 á meðan á leflúnómíðmeðferð stendur vegna hugsanlegra samanlagðra eiturvekana 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 blóðpróteinskort. Sjúklingar með alvarlegan blóðpróteinskort eða skerta lifrarstarfsemi eiga ekki að nota Leflunomide Teva (sjá kafla 4.3).

Áhrif á blóð

Áður en leflúnómíðmeðferð hefst verður, auk mælinga á ALT, að gera heildarblóðkornatalningu, þar með talið aðgreinandi hvítkornatalningu og blóðflagnatalningu og síðan á tveggja 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 plasmabætti A771726.

Sé um alvarlegar eiturvekanir á blóð að ræða, þar með talið blóðfrumnafæð, verður að hætta meðferð með Leflunomide Teva 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. 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 eiturvekana (t.d. eiturvekana á blóð eða lifur) er samhliða gjöf með öðru sjúkdómstemplandi gigtarlyfi (t.d. metótrexati) ekki ráðlögð.

Gæta skal varúðar þegar leflúnómíð er gefið ásamt lyfjum, öðrum en bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID), sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP2C9 eins og fenýtóíni, fenprókóúmon, warfaríni og tólbútamíði.

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 drepri í húðþekju 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 Leflunomide Teva 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.

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 (opportunistic infections). 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 fjölhreiðra hvítfrumnaheilakvilla (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með leflúnómíði samtímis öðrum lyfjum til ónæmisbælingar.

Hafa skal í huga hættuna á berklum. Íhuga skal berklapróf hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir berklum.

Öndunarfæri

Skýrt hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi meðan á meðferð með leflúnómíði stendur (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með sögu um millivefslungnasjúkdóm er aukið hættu á að sjúkdómurinn 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 Leflunomide Teva. Flestir sjúklinganna náðu bata eftir að meðferð með Leflunomide Teva var hætt. Hinsvegar kom fram mikill breytileiki í lokaniðurstöðum, þ.e. hjá sumum sjúklingum náðist bati á úttaugakvillanum en hjá öðrum sjúklingum voru einkennin þrálát. Hærri aldur en 60 ár, samtímis notkun lyfja með eiturverkun á taugakerfi og sykursýki geta aukið hættu á úttaugakvilla. Íhugið að hætta meðferð með Leflunomide Teva og hefja lyfjaútskolunaraðgerðir, ef sjúklingur sem notar Leflunomide Teva fær úttaugakvilla (sjá kafla 4.4).

Blóðþrýstingur

Mæla á blóðþrýsting áður en leflúnómíðmeðferð hefst og síðan reglulega.

Æxlun (ráðleggingar fyrir karlmenn)

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

Engar sérstakar upplýsingar liggja fyrir um hættu á því að eiturverkanir á fóstur geti borist við samfarir frá körlum til kvenna. Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á dýrum til að meta þessa hættu. Til að draga úr hugsanlegri hættu eiga karlar, sem óska eftir að geta barn, að íhuga að hætta töku leflúnómíðs og taka kólestryramín 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 béttni í plasma er lægri en 0,02 mg/l og liðnir eru a.m.k. 3 mánuðir er hættu á eiturverkunum á fóstur mjög lítil.

Útskolunaraðferð

Kólestryramín er gefið, 8 g 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)

Leflunomide Teva inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaþurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar á fullorðnum.

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

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 dag) og metótrexats (10 til 25 mg á viku).

Mælt er með því að sjúklingar á leflúnómíðmeðferð fái ekki kólestryramín 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 meltingarvegans.

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

Ensím sem taka þátt í umbroti leflúnómíðs og umbrotsefnum þess eru ekki þekkt að fullu. In vivo rannsókn á milliverkunum með címetidíni (ósértækur cýtókróm P450 hemill) hefur ekki sýnt

marktækar milliverkanir. Eftir samhliða gjöf eins leflúnómíðsskammts hjá einstaklingum sem fá ítrekað rífampisínskammta (ósértækur cytókróm P450 hvati) jókst hámarksþéttni A771726 um 40% en flatarmál undir blóðþéttiferli breyttist óverulega. Ekki er þekkt hvernig þetta gerist.

In vitro rannsóknir benda til þess að A771726 hamli virkni cytókróm P450C9 (CYP2C9). Í klínískum rannsóknum komu engin vandkvæði fram varðandi öryggi þegar leflúnómíð og NSAID lyf, sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9, voru gefin saman. Gæta skal varúðar þegar leflúnómíð er gefið ásamt öðrum lyfjum en NSAID, sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9, eins og fenýtóín, fenprókóúmon, warfarín og tólbútamíð.

Í rannsókn þar sem heilbrigðum konum var gefið leflúnómíð samhliða þriggja fasa getnaðarvarnartöflum sem innihéldu 30 míkrog etínýlöstadiól, dró ekki úr getnaðarvarnaráhrifum taflnanna og lyfjahvörf A771726 voru innan þess ramma sem búist var við.

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 Leflunomide Teva er hætt.

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. Notkun Leflunomide Teva er frábending á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn á meðan og í allt að 2 ár eftir að meðferð lýkur (sjá „biðtími“ hér að neðan) eða í allt að 11 daga eftir meðferð (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 er 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 framsýnni 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 sjúkdómssparaða 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 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 og síðan aftur eftir a.m.k. 14 daga. Ef plasmáþéttni 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 einn og hálfan mánuð frá því að plasmabéttni mælist fyrst undir 0,02 mg/l þar til frjógvun er æskileg.

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

Bæði 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

Rannsóknir á dýrum benda til þess að leflúnómíð og umbrotsefni þess berist í brjóstamjólk. Konur sem eru með barn á brjósti mega því ekki taka leflúnómíð.

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, munnár), kviðverkir, aukið hárlas, exem, útbrot (þar með talið dröfnuörðuútbrot), kláði, húðþurrkur, sinaslíðursbólga, hækkun á kreatínínasa (CK), lystarleysi, þyngdartap (venjulega óverulegt), þröttleysi, væg ofnæmisviðbrögð og hækkun lifrargilda (transamínasar (einkum ALT), sjaldnar gamma-GT, alkalískur fosfatasi, bilirúbín)).

Flókkun 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, tækifærissýkingum þar með töldum (sjá einnig kafla 4.4). Heildartíðni sýkinga getur þar af leiðandi aukist (einkum nefslímubólga, berkjubólga og lungnabólga).

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)

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

Blóð og eitlar

Algengar:	Hvítfrumnafæð (hvítfrumur $>2 \times 10^9/l$).
Sjaldgæfar:	Blóðleysi, væg blóðflagnafæð, (blóðflögur $<100 \times 10^9/l$).
Mjög sjaldgæfar:	Blóðfrumnafæð (sennilega vegna hömlunar á nýmyndun), hvítfrumnafæð (hvítfrumur $<2 \times 10^9/l$), eósínfíklafjöld.
Koma örsjaldan fyrir:	Kyrningahrap.

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, þar með talið æðabólga í húð sem veldur drep.

Efnaskipti og næring

Algengar:	Hækkun á kreatínínasa (CK).
Sjaldgæfar:	Kalíumbrestur, fitudreyri, lág fosfatbáttni í blóði.
Mjög sjaldgæfar	Aukning á laktatdehýdrógenasa (LDH).
Tíðni ekki þekkt	Óhóflega lítið magn þvagsýru í sermi.

Geðræn vandamál

Sjaldgæfar:	Kvíði.
-------------	--------

Taugakerfi

Algengar:	Náladofi, höfuðverkur, sundl, úttaugakvilli.
-----------	--

Hjarta

Algengar:	Væg blóðþrýstingshækkun.
Mjög sjaldgæfar:	Alvarleg blóðþrýstingshækkun.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Mjög sjaldgæfar:	Millivefslungnasjúkdómur (millivefslungnabólga þar með talin), sem getur verið lífshættulegur.
------------------	--

Meltingarfæri

Algengar:	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 lifrabíun og brátt drep í lifur, sem geta verið lífshættulegar.

Húð og undirhúð

Algengar: Aukið hárlós, exem, útbrot (þ. á m. dröfnuörðu (maculopapular) útbrot), kláði, þurr húð.
 Sjaldgæfar: Ofsakláði.
 Koma örsjaldan fyrir: Drep í húðþekju, Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt.
 Tíðni ekki þekkt: Húðhelluroði (cutaneous lupus erythematosus), graftarbólusóri (pustular psoriasis) eða versnun sóra.

Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar: Sinaslíðursbólga.
 Sjaldgæfar: Sinarof.

Nýru og þvaggfæri

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 ástand tengt íkomuleið

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

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Skýrt hefur verið frá langvarandi ofskömmtnun hjá sjúklingum sem taka leflúnómíð 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, 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 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: Sérhæfð lyf til ónæmisbælingar, ATC flokkur: L04AA13.

Verkunarháttur hjá mönnum

Leflúnómíð er sjúkdómstemprandi gigtarlyf með eiginleika gegn frumufjölgun.

Verkunarháttur hjá dýrum

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

Í dýralíkönunum af sjálfsofnæmissjúkdómum eru verndandi áhrif leflúnómíðs mest þegar það er gefið á fyrstu stigum sjúkdómsversnunar.

In vivo umbrottnar 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 dehydógenasa (DHODH) hjá mönnum og hefur virkni gegn frumufjölgun.

Klínísk verkun og öryggi

Iktýski

Sýnt var fram á virkni leflúnómíðs við meðferð á iktýski í fjórum samanburðarrannsóknum (ein II. stigs og þrjár III. stigs). Í II. stigs rannsókninni, rannsókn YU203, var 402 einstaklingum með virka iktýski 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 iktýski gefið af handahófi ýmist leflúnómíð 20 mg/dag (n=133), súlfasalazín 2 g/dag (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 iktýski 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 iktýski 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 lyfleysa (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 iktýski 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/dag 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 þyngdarflokkum: <20 kg, 20-40 kg og >40 kg. Eftir 16 vikna meðferð var munur á svörunarhlutfalli meðferðar tölfræðilega marktækur metótrexati í hag fyrir skilgreiningu á bata barnaliðagigtar (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.

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 meltingarveg og hækkunar lifrarensíma tilhneigingu til að vera hærri hjá sjúklingum sem fengu 100 mg hleðsluskammt af leflúnómíði.

5.2 Lyfjahvörf

Leflúnómíð umbrotnar hratt í virka umbrotsefnið, A771726, við umbrot í fyrstu umferð (opnun hrings) um þarmaveggi og lifur. Í rannsókn með geislamerktu 14C-leflúnómíði á þremur heilbrigðum sjálfbodaliðum, 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 mælst í ng/ml. Eina geislamerкта umbrotsefnið sem greindist í plasma var A771726. Þetta umbrotsefni er í grundvallaratriðum ábyrgt fyrir *in vivo* virkni leflúnómíðs.

Frásög

Gögn um útskilnað úr 14C-rannsókn benda til þess að minnsta kosti 82 til 95% af gefnum skammti frásogist. Tíminn þar til hámarksþéttni A771726 næst í plasma er mjög mismunandi; plasmabéttnitoppar geta komið fram eftir 1 til 24 klst. eftir gjöf eins skammts. Leflúnómíð 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 leflúnómíðs. Við 20 mg /dag, var plasmabéttni A771726 að meðaltali í jafnvægi um 35 mÍkróg/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 þéttnibil. Binding A771726 virtist örliðið 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 trífúórómetylánílín). 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 rífampísín (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 kólestýramíns hraðar og eykur brotthvarf A771726 marktækt hjá mönnum og lækkar plasmaþéttni þess (sjá kafla 4.9). Þetta er talið nást með skilun yfir í maga og/eða með því að trufla þarma-lifrarhringrásina.

Skert nýrnastarfsemi

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

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

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

Aldraðir

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

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

Leflúnómíð var ekki mótefnavekjandi í dýralíkönum.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Mjólkursykureinhýdrat
Póvídón
Krospóvídón gerð A
Forhleypt sterkja (maís)
Talkum
Vatnsfrí kísilkvoða
Vatnsfrír mjólkursykur
Magnesíumsterat

Töfluhúð:

Títantvíoxíð (E171)
Pólídestrósi (E1200)
Hýprómellósi (E464)
Trietýlsítrat (E1505)
Makrógól 8000

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

HDPE ílát: 2 ár.
Þynnupakkning: 2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

HDPE ílát: Geymið ekki við hærri hitastig en 30°C.
Þynnupakkning: Geymið ekki við hærri hitastig en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE töfluílát með pólýprópýlen skrúfloki. Pakkningastærðir með 30 og 100 filmuhúðuðum töflum.

OPA/ál/PVC - Álþynnupakkning. Pakkningastærðir með 28, 30 og 100 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/675/001-005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrsta markaðsleyfis: 10 Mars 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>.

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

HEITI LYFS

Leflunomide Teva 20 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af leflúnómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 194,5 mg af mjólkursykurseinhýdrati og 6,25 mg af vatnsfríum laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Dark drapplitaður, þríhyrnda, filmuhúðaðar töflur, merktar "20" á annarri hliðinni og "L" á hinni.

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)).

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 eiga að hefja meðferð með lyfinu og hafa eftirlit með henni.

Mæla verður alanínamínótransferasa (ALT) (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.

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

Ekki er mælt með notkun Leflunomide Teva hjá sjúklingum yngri en 18 ára þar sem verkun og öryggi við barnaliðagigt (juvenile rheumatoid arthritis) hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Leflunomide Teva töflur á gleypa heilar með nægilegu magni af vökva. Fæðuneysla hefur engin áhrif á frásog leflúnómíðs.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni (einkum ef sjúklingur hefur áður fengið Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), regnbogaróðasótt) eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi.
- Sjúklingar með alvarlega ónæmisbælingu, t.d. alnæmi (AIDS).
- Sjúklingar með verulega skerta starfsemi beinmergs eða verulegt blóðleysi, hvítfrumnafæð, hvítkornafæð eða blóðflagnafæð af öðrum orsökum en íktsýki.
- Sjúklingar með alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.4).
- Sjúklingar með miðlungs til alvarlega nýrnabilun, þar sem ekki liggur fyrir nægjanleg reynsla hjá þessum sjúklingahópi.
- Sjúklingar með alvarlegan blóðpróteinskort, 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 plasmabéttni virks umbrotsefnis er hærr 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 alvarlegum lifrarskemmdum, þar með talin 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 eiturvekanir á lifur. Talið er mikilvægt að fylgt sé nákvæmlega ráðleggingum um eftirlit.

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

Verði hækkun á ALT (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 ALT (SGPT) er meiri en tvöföld efri mörk eðlilegra gilda eða ef hækkun ALT 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 á meðan á leflúnómíðmeðferð stendur vegna hugsanlegra samanlagðra eiturvekana 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 blóðpróteinskort. Sjúklingar með alvarlegan blóðpróteinskort eða skerta lifrarstarfsemi eiga ekki að nota Leflunomide Teva (sjá kafla 4.3).

Áhrif á blóð

Áður en leflúnómíðmeðferð hefst verður, auk mælinga á ALT, að gera heildarblóðkornatalningu, þar með talið aðgreinandi hvítkornatalningu og blóðflagnatalningu og síðan á tveggja 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 plasmabættni A771726.

Sé um alvarlegar eiturvekanir á blóð að ræða, þar með talið blóðfrumnafæð, verður að hætta meðferð með Leflunomide Teva 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. 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 eiturvekana (t.d. eiturvekana á blóð eða lifur) er samhliða gjöf með öðru sjúkdómstemplandi gigtarlyfi (t.d. metótrexati) ekki ráðlögð.

Gæta skal varúðar þegar leflúnómíð er gefið ásamt lyfjum, öðrum en bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID), sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP2C9 eins og fenýtóíni, fenprókóúmon, warfaríni og tólbútamíði.

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 drepri í húðþekju 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 Leflunomide Teva 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.

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 (opportunistic infections). 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 fjölhreiðra hvítfrumnaheilakvilla (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með leflúnómíði samtímis öðrum lyfjum til ónæmisbælingar.

Hafa skal í huga hættuna á berklum. Íhuga skal berklapróf hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir berklum.

Öndunarfæri

Skýrt hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi meðan á meðferð með leflúnómíði stendur (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með sögu um millivefslungnasjúkdóm er aukið hættu á að sjúkdómurinn 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 Leflunomide Teva. Flestir sjúklinganna náðu bata eftir að meðferð með Leflunomide Teva var hætt. Hinsvegar kom fram mikill breytileiki í lokaniðurstöðum, þ.e. hjá sumum sjúklingum náðist bati á úttaugakvillanum en hjá öðrum sjúklingum voru einkennin þrálát. Hærri aldur en 60 ár, samtímis notkun lyfja með eiturverkun á taugakerfi og sykursýki geta aukið hættu á úttaugakvilla. Íhugið að hætta meðferð með Leflunomide Teva og hefja lyfjaútskolunaraðgerðir, ef sjúklingur sem notar Leflunomide Teva fær úttaugakvilla (sjá kafla 4.4).

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 eiturvefkanir á fóstur geta borist við samfarir frá karli til konu. Tryggja á notkun örugggra getnaðarvarna meðan á meðferð með leflúnómíði stendur.

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

Í hvoru tilviki fyrir sig er 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 hætta á eiturvefkunum á fóstur mjög lítil.

Útskolunaraðferð

Kólestýramín er gefið, 8 g 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)

Leflunomide Teva inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með galaktósaþþol, laktasaþurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

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 eiturvefkanir 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.

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 dag) og metótrexats (10 til 25 mg á viku).

Mælt er með því að sjúklingar á leflúnómíðmeðferð fái ekki kólestýramín eða virk lyfjakol þar sem það leiðir til skyndilegrar og verulegrar lækunar 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.

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

Ensím sem taka þátt í umbroti leflúnómíðs og umbrotsefnum þess eru ekki þekkt að fullu. In vivo rannsókn á milliverkunum með címetidíni (ósértækur cytókróm P450 hemill) hefur ekki sýnt marktækar milliverkanir. Eftir samhliða gjöf eins leflúnómíðsskammts hjá einstaklingum sem fá ítreakað rífampisinskammta (ósértækur cytókróm P450 hvati) jókst hámarksþéttni A771726 um 40% en flatarmál undir blóðþéttiferli breyttist óverulega. Ekki er þekkt hvernig þetta gerist.

In vitro rannsóknir benda til þess að A771726 hamli virkni cytókróm P4502C9 (CYP2C9). Í klínískum rannsóknum komu engin vandkvæði fram varðandi öryggi þegar leflúnómíð og NSAID lyf, sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9, voru gefin saman. Gæta skal varúðar þegar leflúnómíð er gefið ásamt öðrum lyfjum en NSAID, sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9, eins og fenýtóín, fenprókóúmon, warfarín og tólbútamíð.

Í rannsókn þar sem heilbrigðum konum var gefið leflúnómíð samhliða þriggja fasa getnaðarvarnartöflum sem innihéldu 30 míkróg etínýlöstíradíól, dró ekki úr getnaðarvarnaráhrifum taflnanna og lyfjahvörf A771726 voru innan þess ramma sem búist var við.

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 Leflunomide Teva er hætt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Grunur leikur á að hið virka umbrotsefni leflúnómíðs, A771726, valdi alvarlegum fæðingargöllum þegar lyfið er tekið á meðgöngu. Notkun Leflunomide Teva er frábending á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn á meðan og í allt að 2 ár eftir að meðferð lýkur (sjá „biðtími“ hér að neðan) eða í allt að 11 daga eftir meðferð (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 er 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 framsýnni 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 sjúkdómssparaða 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 eitruverkunum A771726 (markþéttni undir 0,02 mg/l):

Biðtími

Búast má við að plasmþéttni 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 plasmabéttni A771726 mæld í fyrsta skipti og síðan aftur eftir a.m.k. 14 daga. Ef plasmabéttni er lægri en 0,02 mg/l í bæði skiptin er ekki gert ráð fyrir eiturveikunum 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 einn og hálfan mánuð frá því að plasmabéttni mælist fyrst undir 0,02 mg/l þar til frjógvun 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

Rannsóknir á dýrum benda til þess að leflúnómíð og umbrotsefni þess berist í brjóstamjólk. Konur sem eru með barn á brjósti mega því ekki taka leflúnómíð.

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 hárlós, exem, útbrot (þar með talið dröfnuörðuútbrot), kláði, húðþurrkur, sinaslíðursbólga, hækkun á kreatínínasa (CK), lystarleysi, þyngdartap (venjulega óverulegt), þróttleysi, væg ofnæmisviðbrögð og hækkun lifrargilda (transamínasar (einkum ALT), 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, tækifærissýkingum þar með töldum (sjá einnig kafla 4.4). Heildartíðni sýkinga getur þar af leiðandi aukist (einkum nefslímubólga, berkjubólga og lungnabólga).

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)

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

Blóð og eitlar

Algengar:	Hvítfrumnafæð (hvítfrumur $>2 \times 10^9/l$).
Sjaldgæfar:	Blóðleysi, væg blóðflagnafæð, (blóðflögur $<100 \times 10^9/l$).
Mjög sjaldgæfar:	Blóðfrumnafæð (sennilega vegna hömlunar á nýmyndun), hvítfrumnafæð (hvítfrumur $<2 \times 10^9/l$), eósfíníklafjöld.
Koma örsjaldan fyrir:	Kyrningahrap.

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-/bráðafnæmislik svörun, æðabólga, þar með talið æðabólga í húð sem veldur drep.

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.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Mjög sjaldgæfar:	Millivefslungnasjúkdómur (millivefslungnabólga þar með talin), sem getur verið lífshættulegur.
------------------	--

Méltungufæri

Algengar:	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 lifrabilun og brátt drep í lifur, sem geta verið lífshættulegar.

Húð og undirhúð

Algengar:	Aukið hárlós, exem, útbrot (þ. á m. dröfnuörðu (maculopapular) útbrot), kláði, þurr húð.
Sjaldgæfar:	Ofsakláði.
Koma örsjaldan fyrir:	Drep í húðþekju, Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt.
Tíðni ekki þekkt:	Húðhelluroði (cutaneous lupus erythematosus), graftarbólusóri (pustular psoriasis) eða versnun sóra.

Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar:	Sinaslíðursbólga.
Sjaldgæfar:	Sinarof.

Nýru og þvagfæri

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 ástand tengt íkomuleið

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

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Skýrt hefur verið frá langvarandi ofskömmtnun hjá sjúklingum sem taka leflúnómíð 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, 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 (dreiftu, 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: Sérhæfð lyf til ónæmisbælingar, ATC flokkur: L04AA13.

Verkunarháttur hjá mönnum

Leflúnómíð er sjúkdómstemandi gígtarlyf með eiginleika gegn frumufjölgun.

Verkunarháttur hjá dýrum

Leflúnómíð er virkt í dýralíkönunum við gígt og öðrum sjálfsofnæmissjúkdómum og við líffæraflutning, einkum ef það er gefið við næmingu. Það hefur ónæmistemandi/ónæmisbælandi eiginleika, verkar gegn frumufjölgun og vinnur gegn bólgusvörum.

Í dýralíkönunum af sjálfsofnæmissjúkdómum eru verndandi áhrif leflúnómíðs mest þegar það er gefið á fyrstu stigum sjúkdómsversunar.

In vivo umbrottnar 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 frumufjölgun.

Klínísk verkun og öryggi

Iktsýki

Sýnt var fram á virkni leflúnómíðs 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/dag (n=133), súlfasalazín 2 g/dag (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 leflúnómíð 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 lyfleysa (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/dag 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 þyngdarflokkum: <20 kg, 20-40 kg og >40 kg. Eftir 16 vikna meðferð var munur á svörunarhlutfalli meðferðar tölfræðilega marktækur metótrexati í hag fyrir skilgreiningu á bata barnaliðagigtar (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.

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 meltingarveg og hækkunar lifrarensíma tilhneigingu til að vera hærri hjá sjúklingum sem fengu 100 mg hleðsluskammt af leflúnómíði.

5.2 Lyfjahvörf

Leflúnómíð umbrotnar hratt í virka umbrotsefnið, A771726, við umbrot í fyrstu umferð (opnun hrings) um þarmaveggi og lifur. Í rannsókn með geislamerktu 14C-leflúnómíði á þremur heilbrigðum sjálfbodaliðum, 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 geislamerкта umbrotsefnið sem greindist í plasma var A771726. Þetta umbrotsefni er í grundvallaratriðum ábyrgt fyrir *in vivo* virkni leflúnómíðs.

Frásög

Gögn um útskilnað úr 14C-rannsókn benda til þess að minnsta kosti 82 til 95% af gefnum skammti frásogist. Tíminn þar til hámarksþéttni A771726 næst í plasma er mjög mismunandi; plasmabéttnitoppar geta komið fram eftir 1 til 24 klst. eftir gjöf eins skammts. Leflúnómíð 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 leflúnómíðs. Við 20 mg /dag, var plasmabéttni A771726 að meðaltali í jafnvægi um 35 mÍkróg/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 þéttnibil. Binding A771726 virtist örliðið 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 trífúórómetylánílín). 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 rífampisín (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 kólestýramíns hraðar og eykur brotthvarf A771726 marktækt hjá mönnum og lækkar plasmaþéttni þess (sjá kafla 4.9). Þetta er talið nást með skilun yfir í maga og/eða með því að trufla þarma-lifrarhringrásina.

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi 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

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

Aldraðir

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

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

Leflúnómíð var ekki mótefnavekjandi í dýralíkönum.

Leflúnómíð olli fóstureitrunum og vanskapnaði hjá rottum og 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:

Mjólkursykureinhýdrat
Póvidón
Krospóvidón gerð A
Forhleypt sterkja (maís)
Talkúm
Vatnsfri kísilkvoða
Vatnsfrír mjólkursykur
Magnesíumsterat

Töfluhúð:

Títantvíoxíð (E171)
Hýprómellósi (E464)
Makrógól 400
Gult járnnoxíð (E172)
Pólýsorbit (E433)
Kínólín gult Aluminium lake (E104)
Indigo karmín Aluminium Lake (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

HDPE ílát: 2 ár.

Þynnupakkning: 18 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

HDPE ílát: Geymið ekki við hærri hitastig en 30°C.

Þynnupakkning: Geymið ekki við hærri hitastig en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE töfluílát með pólýprópýlen skrúfloki. Pakkningastærðir með 30 og 100 filmuhúðum töflum.

OPA/ál/PVC - Álpynnupakkning. Pakkningastærðir með 28, 30 og 100 filmuhúðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/675/006-010

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrsta markaðsleyfis: 10 Mars 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu 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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungverjaland

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Bretland

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Frakkland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

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

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

Markaðsleyfishafi skal tryggja að verði breytingar á öryggisupplýsingum um frumlyfið sem krefjast breytinga á áætlun um áhættustjórnun eða upplýsingum um lyfið séu þær breytingar strax gerðar fyrir Leflunomide Teva.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát, sem er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfinu, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem tilgreindar eru í lyfjagátaráætlun eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun kafla 1.8.2. í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) samþykkir.

Samtímis næstu samantekt um öryggi lyfsins (PSUR) skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun, í samræmi við „CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use“.

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Þegar nýjar upplýsingar berast sem geta haft áhrif á þekkt öryggi við notkun lyfsins, áætlun um lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu.
- Innan 60 daga frá því að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

Samantektir um öryggi lyfsins (PSURs)

Samantektir um öryggi lyfsins fyrir Leflunomide Teva skulu fylgja áætlunum fyrir frumlyfið, Arava, þar til annað er ákveðið.

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

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 ALT (SGPT) til að fylgjast með lifrarskæmmdum. 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 sjúkdómstæmrandi gigtarlyfi við iktsýki (t.d. methotrexati).
- Að hætta sé á fæðingargöllum þannig að forðast verði þungun þar til plasmabéttni leflunómíðs hefur náð viðeigandi gildum. Læknum og sjúklingum skal bent á að tiltæk sé sértæk upplýsingaþjónusta fyrir upplýsingar um rannsóknargildi leflunómíðs.
- 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 leflunómíði og viðeigandi varúðarráðstafanir við notkun lyfsins.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA / ÞYNNUPAKKNING****1. HEITI LYFS**

Leflunomide Teva 10 mg filmuhúðaðar töflur
leflúnómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðaðar tafla inniheldur 10 mg af leflúnómíð.

3. HJÁLPAREFNI

Þetta lyf inniheldur laktósa (sjá fylgiseðli fyrir frekari upplýsingar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið töflurnar í heilu lagi.
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 ekki við herra hitastig en 25°C

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/675/003 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/675/004 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/675/005 100 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Leflunomide Teva 10 mg filmuhúðaðar töflur

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUPAKKNINGUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Leflunomide Teva 10 mg filmhúðaðar töflur
leflúnómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUDKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA / GLAS****1. HEITI LYFS**

Leflunomide Teva 10 mg filmuhúðaðar töflur
leflúnómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðaðar tafla inniheldur 10 mg af leflúnómíð.

3. HJÁLPAREFNI

Þetta lyf inniheldur laktósa (sjá fylgiseðli fyrir frekari upplýsingar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið töflurnar í heilu lagi.

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 ekki við herra hitastig en 30°C

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/675/001 30 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/675/002 100 filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Leflunomide Teva 10 mg filmhúðaðar töflur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**GLAS****1. HEITI LYFS**

Leflunomide Teva 10 mg filmuhúðaðar töflur
leflúnómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðaðar tafla inniheldur 10 mg af leflúnómíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa (sjá fylgiseðli fyrir frekari upplýsingar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 töflur
100 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ****7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hitastig en 30°C

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/675/001 30 filmuhúðaðar töflur

EU/1/11/675/002 100 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA/ ÞYNNUPAKKNING****1. HEITI LYFS**

Leflunomide Teva 20 mg filmuhúðaðar töflur
leflúnómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðaðar tafla inniheldur 20 mg af leflúnómíð.

3. HJÁLPAREFNI

Þetta lyf inniheldur laktósa (sjá fylgiseðli fyrir frekari upplýsingar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið töflurnar í heilu lagi.
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 ekki við herra hitastig en 25°C

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/675/008 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/675/009 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/675/010 100 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Leflunomide Teva 20 mg filmuhúðaðar töflur

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUPAKKNINGUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Leflunomide Teva 20 mg filmuhúðaðar töflur
leflúnómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUDKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA / GLAS****1. HEITI LYFS**

Leflunomide Teva 20 mg filmuhúðaðar töflur
leflúnómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðaðar tafla inniheldur 20 mg af leflúnómíð.

3. HJÁLPAREFNI

Þetta lyf inniheldur laktósa (sjá fylgiseðli fyrir frekari upplýsingar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið töflurnar í heilu lagi.
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 ekki við herra hitastig en 30°C

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/675/006 30 filmhúðaðar töflur
EU/1/11/675/007 100 filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Leflunomide Teva 20 mg filmhúðaðar töflur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**GLAS****1. HEITI LYFS**

Leflunomide Teva 20 mg filmuhúðaðar töflur
leflúnómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðaðar tafla inniheldur 20 mg af leflúnómíð.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósa (sjá fylgiseðli fyrir frekari upplýsingar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 töflur
100 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ****7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hitastig en 30°C

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva Pharma B.V.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/675/006 30 filmuhúðaðar töflur

EU/1/11/675/007 100 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Leflunomide Teva 10 mg filmuhúðaðar töflur leflúnómíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings 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 lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Leflunomide Teva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka Leflunomide Teva
3. Hvernig taka á Leflunomide Teva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Leflunomide Teva
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Leflunomide Teva og við hverju það er notað

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

Leflunomide Teva er notað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (rheumatoid arthritis).

Iktsýki er örkuðandi gerð liðbólgu. Einkennin eru meðal annars bólga í liðum, þroti, erfiðleikar við hreyfingu og verkir. Önnur einkenni sem hafa áhrif á allan líkamann eru meðal annars lysterleysi, hiti, þróttleysi og blóðleysi (skortur á rauðum blóðkornum).

2. Áður en byrjað er að taka Leflunomide Teva

Ekki má taka Leflunomide Teva:

- Ef þú hefur **ofnæmi** fyrir leflúnómíði (sérstaklega alvarlegt húðofnæmi, oft með hita, liðverkjum, rauðum blettum á húð eða blöðrum (t.d. Stevens-Johnson heilkenni)) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- Ef þú ert með **lifrarsjúkdóm**
- Ef þú ert með alvarlegan sjúkdóm sem hefur áhrif á **ónæmiskerfið** (t.d. alnæmi (AIDS))
- Ef þú ert með **beinmergssjúkdóm** eða ef fjöldi rauðra eða hvítra blóðkorna í blóði eða blóðflagnafjöldi hefur minnkað verulega af öðrum sökum en vegna iktsýki eða sóraliðbólgu.
- Ef þú ert með **hættulega sýkingu**
- Ef þú ert með miðlungs til alvarlega **skerta nýrnastarfsemi**
- Ef þú ert með **alvarlegan blóðpróteinskort** (hypoproteinaemia)
- 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 Leflunomide Teva er notað

- Ef þú hefur þegar **lítið magn rauðra eða hvítra blóðkorna í blóði** (blóðleysi eða hvítfrumnaskort), **lágt magn blóðflagna**, sem eykur hættu á blæðingum eða mari (blóðflagnafæð), **veiklaða starfsemi beinmergs** eða ef hætta er á að beinmergur þinn starfi ekki eðlilega, kann lækinn þinn að ráðleggja þér að taka ákveðin lyf sem flýta útskilnaði Leflunomide Teva úr líkamanum.
- Ef þú færð **bólgið, svampkennt tannhold, sár og lausar tennur** (smitandi munnsjúkdómur sem kallast munnsárabólga) skalt þú hafa samband við lækinn þinn, sem kann að ráðleggja þér að hætta að taka Leflunomide Teva.
- Ef þú **skiptir yfir í annað lyf** til að meðhöndla iktsýkina, eða þú hefur nýlega tekið lyf sem kunna að hafa skaðleg áhrif á lifur eða blóð, kann lækinn þinn að ráðleggja þér að taka ákveðin lyf sem flýta útskilnaði Leflunomide Teva úr líkamanum eða fylgjast að öðrum kosti vel með þér eftir að þú byrjar að taka Leflunomide Teva.
- ef þú hefur fengið **berkla eða millivefslungnasjúkdóm** (lungnasjúkdómur).
- ef þú ert **karlmaður** og óskar eftir að geta barn. Nota skal örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Leflunomide Teva stendur, þar sem ekki er hægt að útiloka að Leflunomide Teva skiljist út í sæði. Karlmennt sem vilja geta barn skulu hafa samband við lækni, sem getur ráðlagt að hætta töku Leflunomide Teva og hefja töku ákveðinna lyfja til að hreinsa Leflunomide Teva hratt og á fullnægjandi hátt úr líkamanum. Nauðsynlegt er að taka blóðsýni til rannsóknar til að staðfesta að Leflunomide Teva 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.

Leflunomide Teva getur í einstaka tilfellum haft áhrif á blóðhag, lifur, lungu eða taugar í handleggjum eða fótleggjum. Leflunomide Teva getur einnig valdið alvarlegu ofnæmi eða aukið hættu á alvarlegum sýkingum. Sjá nánari upplýsingar um þessi áhrif í kafla 4. (Hugsanlegar aukaverkanir).

Áður og meðan á meðferð með Leflunomide Teva stendur, mun lækinn þinn taka reglulega **blóðsýni** til rannsóknar. Þetta er til að fylgjast með blóðhag og lifrarstarfsemi. Þar sem Leflunomide Teva getur valdið hækkuðum blóðþrýstingi mun lækinn þinn einnig fylgjast reglulega með blóðþrýstingi hjá þér.

Börn og unglingar

Leflunomide Teva á ekki að nota handa börnum og unglingum undir 18 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Leflunomide Teva

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi:

- **Hvers kyns önnur lyf sem notuð eru við iktsýki**, t.d. metótrexat og azatíoprín (ónæmisbælandi lyf), klórókín og hýdroxýklórókín (malaríulyf), gull (til inntöku eða sem stungulyf) og D-penisillamín. Þar sem hætta er á auknum aukaverkunum er ekki mælt með töku þessara lyfja og Leflunomide Teva samtímis.
- **Kólestryramín** (notað til að lækka kólesterólgildi og meðhöndla kláða sem fylgir gulu) eða virk lyfjakol þar sem þessi lyf geta dregið úr upptöku Leflunomide Teva í líkamanum.
- Önnur lyf sem brotin eru niður af ensími sem kallast CYP2C9, t.d. **fenýtóín** (lyf við flogaveiki), **warfarín** og **fenprókoumon** (blóðþynningarlyf) og **tolbútamíð** (lyf gegn sykursýki af tegund 2). Fáðu upplýsingar hjá læknum þínum um hvort einhver lyf sem þú tekur eru brotin niður af CYP2C9.

Ef þú nú þegar tekur **bólguþandi gigtarlyf** (svonefnd NSAID lyf) og/eða **barkstera**, mátt þú halda áfram að nota þau eftir að þú byrjar að taka Leflunomide Teva.

Bólusetningar

Vinsamlegast ræddu við lækinn þinn ef þú þarft að láta bólusetja þig. Ekki ætti að bólusetja með tilteknum bóluefnum á meðan Leflunomide Teva er tekið og í ákveðinn tíma eftir að meðferð lýkur.

Notkun Leflunomide Teva með mat, drykk eða áfengi

Neysla áfengis samhliða töku Leflunomide Teva getur aukið hættu á lifrarskaða. Því er **ekki ráðlegt** að neyta áfengis á meðan á Leflunomide Teva meðferð stendur.

Meðganga og brjóstgjöf

Taktu ekki Leflunomide Teva ef þú ert barnshafandi eða telur að þú sért barnshafandi. Ef þú ert barnshafandi eða verður barnshafandi meðan á meðferð með Leflunomide Teva stendur er aukin hættu á að barnið fæðist með alvarlegar vanskapanir.

Ef þú ert enn á barneignaraldri mátt þú ekki taka Leflunomide Teva án þess að nota örugga getnaðarvörn í a.m.k. 2 ár eftir meðferð. Hægt er að stytta þessi 2 ár í nokkrar vikur með því að taka ákveðin lyf, sem lækinn þinn getur mælt með, sem hraða því að Leflunomide Teva hverfi úr líkamanum.

Ef þig grunar að þú sért barnshafandi á meðan þú tekur Leflunomide Teva skalt þú **strax** hafa samband við lækinn og gera þungunarpróf. Sért þú barnshafandi mun lækinn ræða áhættuna sem fylgir þunguninni. Lækinn kann að ráðleggja meðferð sem til að fjarlægja Leflunomide Teva hratt og á fullnægjandi hátt úr líkamanum. Það getur dregið úr hættu á að barnið verði fyrir skaða.

Ef þú ætlar að verða þunguð eftir að meðferð með Leflunomide Teva lýkur, verður þú að tryggja að Leflunomide Teva sé horfið úr líkamanum áður en þú reynir að verða þunguð. Þetta skal staðfesta með blóðprufu. Ef Leflunomide Teva hefur skilist nægilega vel úr líkamanum ættir þú að bíða í a.m.k. 6 vikur til viðbótar áður en þú verður þunguð.

Hafðu samband við lækinn ef þú þarft frekari upplýsingar um rannsóknirnar.

Leflunomide Teva skilst út í brjóstamjólk. Því skal **ekki hafa barn á brjósti** meðan á meðferð stendur.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Leflunomide Teva getur valdið svima. Það getur dregið úr einbeitingarhæfni eða viðbragðsflýti. Ef þetta kemur fyrir þig skaltu ekki aka eða stjórna vélum.

Leflunomide Teva inniheldur mjólkursykur (laktósa). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig taka á Leflunomide Teva

Taktu lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að taka lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Lækinn sem ávísar Leflunomide Teva og fylgist með þér á meðan á meðferð stendur, á að hafa reynslu af meðferð íktsýki.

Ráðlagður upphafsskammtur er 100 mg á sólarhring í þrjá daga. Eftir það er skammturinn 10 mg eða 20 mg einu sinni á sólarhring, háð alvarleika sjúkdómsins.

Leflunomide Teva töflur á að **gleypa í heilu lagi** með nægu vatni. Leflunomide Teva töflur má taka með eða án matar.

Það mun taka 4 til 6 vikur þar til þú finnur fyrir bata. Sumir eru jafnvel enn að finna fyrir auknum bata eftir 4 til 6 mánaða meðferð.

Þú munt væntanlega taka Leflunomide Teva í langan tíma.

Ef stærri skammtur af Leflunomide Teva en mælt er fyrir um er tekinn

Ef þú eða einhver annar tekur stóran skammt í einu, eða þú heldur að barn hafi tekið töflu, hafðu strax samband við næsta sjúkrahús, bráðamóttöku eða lækni. Vinsamlegast taktu þennan fylgiseðil, töflur sem eftir kunna að vera og ílátið með þér á sjúkrahúsið eða til læknisins svo að vitað sé hvaða töflur voru teknar.

Ef gleymist að taka Leflunomide Teva

Ef þú gleymir að taka einn skammt skaltu taka hann eins fljótt og þú manst. 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 taka Leflunomide Teva:

- Ef þú finnur fyrir **þróttleysi**, ert vankaður/vönkuð eða þíg 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 aukaverkana (t.d. Stevens-Johnson heilkennis, drepis í húðþekju, regnbogaroðasóttar).

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

- **Fölva, þróttleysi** eða **marbletti**, þar sem þetta getur verið vísbending um alvarlega röskun á jafnvægi mismunandi blóðfrumna 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 lungnabólgu (millilivslungnasjúkdóm).
- Óeðlilega stingi, veikleika eða verki í hendur eða fætur þar sem þessi einkenni geta bent til taugavandamála (utlægur taugakvilli).

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

- Væg blóðþrýstingshækkun
- Fækkun hvítra blóðkorna sem eykur líkur á sýkingum (hvítfrumnafæð).
- Skintruflanir í húð, t.d. brunatilfinningu, sting, kláða eða nálardofa (óeðlileg skynjun).
- Höfuðverkur.
- Svimi.
- Niðurgangur.
- Ógleði.
- Uppköst.
- Sár í munni eða bólgur.
- Kviðverkir.
- Aukið hárlós.
- Exem.
- Útbrot.
- Kláði.

- Þurr húð.
- Verkur, bólgur og viðkvæmni oftast í hönd eða úlnlið.
- Hækkuð gildi ákveðinna ensíma í blóði (kreatínfosfókínasa (CPK)).
- Lystarleysi.
- Þyngdartap (oftast óverulegt).
- Kraftleysi eða minnkaður kraftur (þróttleysi).
- Væg ofnæmisviðbrögð.
- Hækkun á sumum lifrargildum.
- Óþægindi í taugum í handleggjum og fótleggjum (útlægur taugakvilli).

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

- Fækkun á rauðum blóðkornum sem getur gert húðina föla og valdið þróttleysi eða mæði (blóðleysi).
- Væg fækkun blóðflagna, sem eykur hættu á blæðingum eða mari.
- Truflun á bragðskyni.
- Ofsakláði.
- Slit í sinum.
- Lækkun á kalíumpéttni í blóði sem getur valdið þróttleysi í vöðvum, kippum eða óeðlilegum hjartslætti.
- Hækkun blóðfitugilda (kólesteróls og þríglýseríða).
- Lækkuð fosfatpéttni í blóði.
- Kvíði.

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

- Alvarleg blóðþrýstingshækkun.
- Alvarleg fækkun blóðfrumna sem getur valdið þróttleysi, mari eða aukið hættu á sýkingum.
- Alvarleg fækkun hvíttra blóðkorna, sem eykur hættu á sýkingum (hvítfrumnafæð)
- Blóðsjúkdómar.
- Bólgur í lungum (millivefslungnabólga), sem getur verið banvæn.
- Aukning á laktat dehydógenasa (blóðensími).
- Alvarleg sýking (þ.m.t. sýklasótt), sem getur verið banvæn.
- Lifrabólga.
- Gulnun húðar eða hvítu í augum af völdum sjúkdóms í lifur eða blóði (gula).

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

- Sýking sem lýsir sér í háum hita, særingum í hálsi, sárum á húð og mikilli fækkun hvíttra blóðkorna (kynningarþap).
- Bólgur í brisi, sem veldur miklum verkjum í kviði og baki.
- Alvarleg, stundum lífshættuleg viðbrögð (Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju, regnbogaróðasótt).
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð.
- Bólgur í litlum blóðæðum (æðabólga, þar með talin æðabólga í húð sem veldur drep).
- Alvarleg lifrarskemmd (svo sem lifrabíln, lifrardrep) sem getur verið banvæn.

Aukaverkanir sem ekki er vitað um (ekki hægt að meta tíðni úr frá fyrirliggjandi gögnum):

- Nýrnabilun.
- Óeðlileg lækkun þvagsýrupéttni í blóði.
- Afturkræf ófrjósemi karla.
- Húðhelluroði (einkennist af útbrotum/roða á húðsvæðum sem eru útsett fyrir ljósi).
- Sóri (nýtilkominn eða versnun einkenna).

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. Hvernig geyma á Leflunomide Teva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri umbúðum eða þynnu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Töflur sem geymdar eru í glösum: Geymið ekki við hærri hitastig en 30°C.

Töflur sem geymdar eru í þynnupakkningum: Geymið ekki við hærri hitastig en 25°C.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Leflunomide Teva

- Virka efnið er leflúnómíð.
 - Hver Leflunomide Teva 10 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af leflúnómíði.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: mjólkursykureinhýdrat, póvídón, krospóvídón gerð A, forhleypt sterkja (maís), talkúm, vatnsfrí kísilkvoða, vatnsfrír mjólkursykur og magnesíumsterat.
 - Töfluhúð: títantvíoxíð, pólidextrósi, hýprómellósi, tríetylsítrat og makrógól 8000.

Útlit Leflunomide Teva og pakkningastærðir

Leflunomide Teva 10 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur með áletruninni „10“ á annarri hliðinni og „L“ á hinni.

Leflunomide Teva í glösum er fáanlegt í pakkningastærðum með 30 og 100 filmuhúðuðum töflum. Leflunomide Teva í þynnupakkningum er fáanlegt í pakkningastærðum með 28, 30 og 100 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi:

Markaðsleyfishafi:
Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

Framleiðendur:
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungverjaland

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG Bretland

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5

2031 GA Haarlem
Holland

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Frakkland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 00 7

España

Teva Pharma, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

ratiopharm Oy Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +(421) 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +(39) 028917981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +(46) 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 784 980

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +(44) 1977 628500

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu:

<http://www.ema.europa.eu/>.

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: upplýsingar fyrir notanda lyfsins
Leflunomide Teva 20 mg filmuhúðaðar töflur
leflúnómíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings 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 lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Leflunomide Teva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka Leflunomide Teva
3. Hvernig taka á Leflunomide Teva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Leflunomide Teva
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Leflunomide Teva og við hverju það er notað

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

Leflunomide Teva er notað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (rheumatoid arthritis).

Iktsýki er örkuðandi gerð liðbólgu. Einkennin eru meðal annars bólga í liðum, þroti, erfiðleikar við hreyfingu og verkir. Önnur einkenni sem hafa áhrif á allan líkamann eru meðal annars lysterleysi, hiti, þróttleysi og blóðleysi (skortur á rauðum blóðkornum).

2. Áður en byrjað er að taka Leflunomide Teva

Ekki má taka Leflunomide Teva:

- Ef þú hefur **ofnæmi** fyrir leflúnómíði (sérstaklega alvarlegt húðofnæmi, oft með hita, liðverkjum, rauðum blettum á húð eða blöðrum (t.d. Stevens-Johnson heilkenni)) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- Ef þú ert með **lifrarsjúkdóm**
- Ef þú ert með alvarlegan sjúkdóm sem hefur áhrif á **ónæmiskerfið** (t.d. alnæmi (AIDS))
- Ef þú ert með **beinmergssjúkdóm** eða ef fjöldi rauðra eða hvítra blóðkorna í blóði eða blóðflagnafjöldi hefur minnkað verulega af öðrum sökum en vegna iktsýki eða sóraliðbólgu.
- Ef þú ert með **hættulega sýkingu**
- Ef þú ert með miðlungs til alvarlega **skerta nýrnastarfsemi**
- Ef þú ert með **alvarlegan blóðpróteinskort** (hypoproteinaemia)
- 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 Leflunomide Teva er notað

- Ef þú hefur þegar **lítið magn rauðra eða hvítra blóðkorna í blóði** (blóðleysi eða hvítfrumnaskort), **lágt magn blóðflagna**, sem eykur hættu á blæðingum eða mari (blóðflagnafæð), **veiklaða starfsemi beinmergs** eða ef hætta er á að beinmergur þinn starfi ekki eðlilega, kann lækinn þinn að ráðleggja þér að taka ákveðin lyf sem flýta útskilnaði Leflunomide Teva úr líkamanum.
- Ef þú færð **bólgið, svampkennt tannhold, sár og lausar tennur** (smitandi munnsjúkdómur sem kallast munnsárabólga) skalt þú hafa samband við lækinn þinn, sem kann að ráðleggja þér að hætta að taka Leflunomide Teva.
- Ef þú **skiptir yfir í annað lyf** til að meðhöndla iktsýkina, eða þú hefur nýlega tekið lyf sem kunna að hafa skaðleg áhrif á lifur eða blóð, kann lækinn þinn að ráðleggja þér að taka ákveðin lyf sem flýta útskilnaði Leflunomide Teva úr líkamanum eða fylgjast að öðrum kosti vel með þér eftir að þú byrjar að taka Leflunomide Teva.
- ef þú hefur fengið **berkla eða millivefslungnasjúkdóm** (lungnasjúkdómur).
- ef þú ert karlmaður og óskar eftir að geta barn. Nota skal örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Leflunomide Teva stendur, þar sem ekki er hægt að útiloka að Leflunomide Teva skiljist út í sæði. Karlmann sem óska eftir að geta barn skulu hafa samband við lækni sem getur ráðlagt að hætta töku Leflunomide Teva og hefja töku ákveðinna lyfja til að hreinsa Leflunomide Teva hratt og á fullnægjandi hátt úr líkamanum. Nauðsynlegt er að taka blóðsýni til rannsóknar til að staðfesta að Leflunomide Teva 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.

Leflunomide Teva getur í einstaka tilfellum haft áhrif á blóðhag, lifur, lungu eða taugar í handleggjum eða fótleggjum. Leflunomide Teva getur einnig valdið alvarlegu ofnæmi eða aukið hættu á alvarlegum sýkingum. Sjá nánari upplýsingar um þessi áhrif í kafla 4 (Hugsanlegar aukaverkanir).

Áður og meðan á meðferð með Leflunomide Teva stendur, mun lækinn þinn taka reglulega **blóðsýni** til rannsóknar. Þetta er til að fylgjast með blóðhag og lifrarstarfsemi. Þar sem Leflunomide Teva getur valdið hækkuðum blóðþrýstingi mun lækinn þinn einnig fylgjast reglulega með blóðþrýstingi hjá þér.

Börn og unglingar

Leflunomide Teva á ekki að nota handa börnum og unglingum undir 18 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Leflunomide Teva

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að vera notuð.

Einkum ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi:

- **Hvers kyns önnur lyf sem notuð eru við iktsýki**, t.d. metótrexat og azatíoprín (ónæmisbælandi lyf), klórókín og hýdroxýklórókín (malaríulyf), gull (til inntöku eða sem stungulyf) og D-penisillamín. Þar sem hætta er á auknum aukaverkunum er ekki mælt með töku þessara lyfja og Leflunomide Teva samtímis.
- **Kólestryramín** (notað til að lækka kólesterólgildi og meðhöndla kláða sem fylgir gulu) eða virk lyfjakol þar sem þessi lyf geta dregið úr upptöku Leflunomide Teva í líkamanum.
- Önnur lyf sem brotin eru niður af ensími sem kallast CYP2C9, t.d. **fenýtóín** (lyf við flogaveiki), **warfarín** og **fenprókoumon** (blóðþynningarlyf) og **tolbútamíð** (lyf gegn sykursýki af tegund 2). Fáðu upplýsingar hjá læknum þínum um hvort einhver lyf sem þú tekur eru brotin niður af CYP2C9.

Ef þú nú þegar tekur **bólguþeyðandi gigtarlyf** (svonefnd NSAID lyf) og/eða **barkstera**, mátt þú halda áfram að nota þau eftir að þú byrjar að taka Leflunomide Teva.

Bólusetningar

Vinsamlegast ræddu við lækinn þinn ef þú þarft að láta bólusetja þig. Ekki ætti að bólusetja með tilteknum bóluefnum á meðan Leflunomide Teva er tekið og í ákveðinn tíma eftir að meðferð lýkur.

Notkun Leflunomide Teva með mat, drykk eða áfengi

Neysla áfengis samhliða töku Leflunomide Teva getur aukið hættu á lifrarskaða. Því er **ekki ráðlegt** að neyta áfengis á meðan á Leflunomide Teva meðferð stendur.

Meðganga og brjóstgjöf

Taktu ekki Leflunomide Teva **ef þú ert barnshafandi eða telur að þú sért barnshafandi**. Ef þú ert barnshafandi eða verður barnshafandi meðan á meðferð með Leflunomide Teva stendur er aukin hættu á að barnið fæðist með alvarlegar vanskapanir.

Ef þú ert enn á barneignaraldri **mátt þú ekki taka** Leflunomide Teva **án þess að nota örugga getnaðarvörn í a.m.k. 2 ár eftir meðferð**. Hægt er að stytta þessi 2 ár í nokkrar vikur með því að taka ákveðin lyf, sem lækinn þinn getur mælt með, sem hraða því að Leflunomide Teva hverfi úr líkamanum.

Ef þig **grunar að þú sért barnshafandi** á meðan þú tekur Leflunomide Teva skalt þú **strax** hafa samband við lækinn og gera þungunarpróf. Sért þú barnshafandi mun lækinn ræða áhættuna sem fylgir þunguninni. Lækinn kann að ráðleggja meðferð til að fjarlægja Leflunomide Teva hratt og á fullnægjandi hátt úr líkamanum. Það getur dregið úr hættu á að barnið verði fyrir skaða.

Ef þú **ætlar að verða þunguð eftir að meðferð** með Leflunomide Teva **lýkur**, verður þú að tryggja að Leflunomide Teva sé horfið úr líkamanum áður en þú reynir að verða þunguð. Þetta skal staðfesta með blóðprufu. Ef Leflunomide Teva hefur skilist nægilega vel úr líkamanum ættir þú að bíða í a.m.k. 6 vikur til viðbótar áður en þú verður þunguð.

Hafðu samband við lækinn ef þú þarft frekari upplýsingar um rannsóknirnar.

Leflunomide Teva skilst út í brjóstamjólk. Því **skal ekki hafa barn á brjósti** meðan á meðferð stendur.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Leflunomide Teva getur valdið svima. Það getur dregið úr einbeitingarhæfni eða viðbragðsflýti. **Ef þetta kemur fyrir þig skaltu ekki aka eða stjórna vélum.**

Leflunomide Teva inniheldur mjólkursýkur (laktósa). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig taka á Leflunomide Teva

Taktu lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að taka lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Lækinn sem ávísar Leflunomide Teva og fylgist með þér á meðan á meðferð stendur, á að hafa reynslu af meðferð íktsýki.

Ráðlagður upphafsskammtur er 100 mg á sólarhring í þrjá daga. Eftir það er skammturinn 10 mg eða 20 mg einu sinni á sólarhring, háð alvarleika sjúkdómsins.

Leflunomide Teva töflur á að **gleypa í heilu lagi** með nægu **vatni**. Leflunomide Teva töflur má taka með eða án matar.

Það mun taka 4 til 6 vikur þar til þú finnur fyrir bata. Sumir eru jafnvel enn að finna fyrir auknum bata eftir 4 til 6 mánaða meðferð.

Þú munt væntanlega taka Leflunomide Teva í langan tíma.

Ef stærri skammtur af Leflunomide Teva en mælt er fyrir um er tekinn

Ef þú eða einhver annar tekur stóran skammt í einu, eða þú heldur að barn hafi tekið töflu, hafðu strax samband við næsta sjúkrahús, bráðamóttöku eða lækni. Vinsamlegast taktu þennan fylgiseðil, töflur sem eftir kunna að vera og ílátið með þér á sjúkrahúsið eða til læknisins svo að vitað sé hvaða töflur voru teknar.

Ef gleymist að taka Leflunomide Teva

Ef þú gleymir að taka einn skammt skaltu taka hann eins fljótt og þú manst. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings 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 taka Leflunomide Teva:

- Ef þú finnur fyrir **þróttleysi**, ert vankaður/vönkuð eða þíg 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 munslímhúð**, þar sem þetta getur bent til alvarlegra aukaverkana (t.d. Stevens-Johnson heilkennis, drepis í húðþekju, regnbogaróðasóttar).

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

- **Fölva, þróttleysi** eða **marbletti**, þar sem þetta getur verið vísbending um alvarlega röskun á jafnvægi mismunandi blóðfrumna 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 lungnabólgu (millivefslungnasjúkdóm).
- óeðlilega stingi, veikleika eða verki í hendur eða fætur þar sem þessi einkenni geta bent til taugavandamála (utlægur taugakvilli).

Algengar aukaverkanir (getur komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 notendum):

- Væg blóðþrýstingshækkun
- Fækkun hvítra blóðkorna sem eykur líkur á sýkingum (hvítfrumnafæð).
- Skintruflanir í húð, t.d. brunatilfinningu, sting, kláða eða nálardofa (óeðlileg skynjun).
- Höfuðverkur.
- Svimi.
- Niðurgangur.
- Ógleði.
- Uppköst.
- Sár í munni eða bólgur.
- Kviðverkir.
- Aukið hárlos.
- Exem.
- Útbrot.
- Kláði.
- Þurr húð.

- Verkur, bólgur og viðkvæmni oftast í hönd eða úlnlið.
- Hækkun gildi ákveðinna ensíma í blóði (kreatínfosfókínasa (CPK)).
- Lystarleysi.
- Þyngdartap (oftast óverulegt).
- Kraftleysi eða minnkaður kraftur (þróttleysi).
- Væg ofnæmisviðbrögð.
- Hækkun á sumum lifrargildum.

Óþægindi í taugum í handleggjum og fótleggjum (útlægur taugakvilli). **Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 notendum):**

- Fækkun á rauðum blóðkornum sem getur gert húðina föla og valdið þróttleysi eða mæði (blóðleysi).
- Væg fækkun blóðflagna, sem eykur hættu á blæðingum eða mari.
- Truflun á bragðskyni.
- Ofsakláði.
- Slit í sinum.
- Lækkun á kalíumþéttni í blóði sem getur valdið þróttleysi í vöðvum, kippum eða óeðlilegum hjartslætti.
- Hækkun blóðfitugilda (kólesteróls og þríglýseríða).
- Lækkun fosfatþéttni í blóði.
- Kvíði.

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

- Alvarleg blóðþrýstingshækkun.
- Alvarleg fækkun blóðfrumna sem getur valdið þróttleysi, mari eða aukið hættu á sýkingum.
- Alvarleg fækkun hvítra blóðkorna, sem eykur hættu á sýkingum (hvítfrumnafæð)
- Blóðsjúkdómar.
- Bólgur í lungum (millivefslungnabólga), sem getur verið banvæn.
- Aukning á laktat dehydrógenasa (blóðensím).
- Alvarleg sýking (þ.m.t. sýklasótt), sem getur verið banvæn.
- Lifrabólga.
- Gulnun húðar eða hvítu í augum af völdum sjúkdóms í lifur eða blóði (gula).

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

- Sýking sem lýsir sér í háum hita, sárindum í hálsi, sárum á húð og mikilli fækkun hvítra blóðkorna (kyrningahráp).
- Bólgur í brisi, sem veldur miklum verkjum í kviði og baki.
- Alvarleg, stundum lífshættuleg viðbrögð (Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju, regnbogaroðasótt).
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð.
- Bólgur í litlum blóðæðum (æðabólga, þar með talin æðabólga í húð sem veldur drep).
Alvarleg lifrarskemmd (svo sem lifrabíln, lifrardrep) sem getur verið banvæn.

Aukaverkanir sem ekki er vitað um (ekki hægt að meta tíðni úr frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Nýrnabilun.
- Óeðlileg lækkun þvagsýruþéttni í blóði.
- Afturkræf ófrjósemi karla.
- Húðhelluroði (einkennist af útbrotum/roða á húðsvæðum sem eru útsett fyrir ljósi).
- Sóri (nýtilkominn eða versnun einkenna).

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. Hvernig geyma á Leflunomide Teva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri umbúðum eða þynnu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Töflur sem geymdar eru í glösum: Geymið ekki við hærri hitastig en 30°C.

Töflur sem geymdar eru í þynnupakkningum: Geymið ekki við hærri hitastig en 25°C.

Ekki má skola lyfjum í frárennislagnir eða flegja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Leflunomide Teva

- Virka efnið er leflúnómíð.
 - Hver Leflunomide Teva 20 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af leflúnómíði.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: mjólkursykureinhýdrat, póvídón, krospóvídón gerð A, forhleypt sterkja (maís), talkúm, vatnsfrí kísilkvoða, vatnsfrír mjólkursykur og magnesíumsterat.
 - Töfluhúð: títantvíoxíð, hýprómellósi, makrógól 400, gult járnóxíð, pólýsorbit, kínólín gult Aluminium Lake og indigo karmín Aluminium Lake.

Útlit Leflunomide Teva og pakkingastærðir

Leflunomide Teva 20 mg filmuhúðaðar töflur eru dark drapplitaður, þríhyrnda, filmuhúðaðar töflur, merktar "20" á annarri hliðinni og "L" á hinni.

Leflunomide Teva í glösum er fáanlegt í pakkingastærðum með 30 og 100 filmuhúðuðum töflum. Leflunomide Teva í þynnupakkningum er fáanlegt í pakkingastærðum með 28, 30 og 100 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi:

Markaðsleyfishafi:
Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

Framleiðendur:
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungverjaland

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG Bretland

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem

Holland

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Frakkland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 00 7

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu:
<http://www.ema.europa.eu/>.

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi