

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Arava 10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg leflunomid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 78 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvit til nesten hvit, rund, filmdrasjert tablett, merket "ZBN" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Leflunomid er indisert til behandling av voksne pasienter med:

- aktiv revmatoid artritt som et sykdomsmodifiserende antirevmatisk middel (DMARD),
- aktiv psoriasisartritt.

Nylig eller samtidig behandling med hepatotoksiske eller hematotoksiske DMARDs (f.eks. metotreksat) kan føre til økt forekomst av alvorlige bivirkninger, og initiering av leflunomidbehandlingen må derfor vurderes nøye med hensyn til disse nytte/risiko-aspektene.

Bytte fra leflunomid til annen DMARD uten en forutgående utvaskingsprosedyre (se pkt. 4.4) kan dessuten føre til økt risiko for alvorlige bivirkninger, selv lang tid etter byttet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Arava bør igangsettes og overvåkes av leger med erfaring i behandling av revmatoid artritt og psoriasisartritt.

Kontroll av alaninaminotransferase (ALAT) eller serumglutamopyruvattransferase (SGPT) og en telling av alle blodceller, inkludert differensialtelling av hvite blodceller og telling av trombocytter, må foretas samtidig og med samme frekvens:

- før start av behandling med leflunomid
- hver 2. uke de første seks måneder av behandlingen, og
- deretter hver 8. uke (se pkt. 4.4).

Dosering

- Ved revmatoid artritt: leflunomidbehandling innledes vanligvis med en startdose på 100 mg én gang daglig i 3 dager. Ved å utelate startdosen kan risikoen for bivirkninger reduseres (se pkt. 5.1).
Anbefalt vedlikeholdsdose er 10-20 mg leflunomid én gang daglig avhengig av hvor alvorlig (aktiv) sykdommen er.

- Ved psoriasisartritt: leflunomidbehandling innledes med en startdose på 100 mg én gang daglig i 3 dager.
Anbefalt vedlikeholdsdose er 20 mg leflunomid én gang daglig (se pkt. 5.1).

Innsettende terapeutisk effekt sees vanligvis etter 4 til 6 uker og kan forbedres i opp til 4 til 6 måneder.

Ingen dosejusteringer er anbefalt hos pasienter med lett nyresvikt.

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter over 65 år.

Pediatrisk populasjon

Arava anbefales ikke til pasienter under 18 år da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått for behandling av juvenil revmatoid artritt (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Arava tabletter er til oral bruk. Tablettene bør svelges hele med en tilstrekkelig mengde væske. Absorpsjonsgraden av leflunomid påvirkes ikke av samtidig inntak av mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet (spesielt ved tidligere Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme) overfor virkestoffet, overfor den viktigste aktive metabolitten teriflunomid eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med nedsatt leverfunksjon.
- Pasienter med alvorlig immunsvikt, f.eks. AIDS.
- Pasienter med signifikant nedsatt benmargsfunksjon eller signifikant anemi, leukopeni, nøytropeni eller trombocytopeni av andre grunner enn revmatoid artritt eller psoriasisartritt.
- Pasienter med alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).
- Pasienter med moderat til alvorlig nyresvikt, da det ikke foreligger tilstrekkelig klinisk erfaring hos denne pasientgruppen.
- Pasienter med alvorlig hypoproteinemi, f.eks. nefrotisk syndrom.
- Gravide eller fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon under behandling med leflunomid, og deretter så lenge plasmanivåene av den aktive metabolitten er over 0,02 mg/l (se pkt. 4.6). Graviditet må utelukkes før initiering av leflunomidbehandling.
- Ammende kvinner (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig behandling med hepatotoksiske eller hematotoksiske DMARDs (f.eks. metotreksat) frarådes.

Den aktive metabolitten til leflunomid, A771726, har en lang halveringstid, vanligvis 14 uker. Alvorlige, uønskede effekter kan oppstå (f.eks. hepatotoksitet, hematotoksitet eller allergiske reaksjoner, se nedenfor), selv om behandlingen med leflunomid er avsluttet. Dersom slike tilstander inntreffer, eller dersom A771726 av andre grunner raskt må fjernes fra kroppen, må utvaskingsprosedyren følges. Prosedyren kan gjentas når det er klinisk nødvendig.

For utvaskingsprosedyre og andre anbefalinger i tilfeller der graviditet er ønskelig, eller dersom utilsiktet graviditet skulle oppstå, se pkt. 4.6.

Leverpåvirkninger

Sjeldne tilfeller av alvorlig leverskade, inkludert tilfeller med fatal utgang, er rapportert under behandling med leflunomid. De fleste tilfeller oppstod i løpet av de første seks måneder av behandling. Samtidig behandling med andre levertoksiske legemidler var ofte til stede. Det er meget viktig at monitoreringsanbefalingene følges nøye.

ALAT må kontrolleres før behandlingsstart med leflunomid og med samme frekvens som telling av alle blodceller (hver 2. uke) de første seks måneder av behandlingen, deretter hver 8. uke.

Ved forhøyet ALAT på mellom 2 og 3 ganger øvre normalverdi, bør dosereduksjon fra 20 mg til 10 mg vurderes og monitorering må foretas ukentlig. Hvis ALAT-økning over 2 ganger øvre normalverdi vedvarer, eller hvis ALAT øker til over 3 ganger øvre normalverdi, må behandling med leflunomid avsluttes og utvaskingsprosedyre settes i gang. Det anbefales å fortsette monitorering av leverenzymer etter avsluttet behandling med leflunomid til leverenzyminivåene har sunket til det normale.

På grunn av muligheten for levertoksiske tilleggseffekter, anbefales det at alkoholinntak unngås under behandling med leflunomid.

Siden den aktive metabolitten til leflunomid, A771726, er sterkt proteinbundet og utskilles via levermetabolisme og biliær sekresjon, er det ventet at plasmanivået av A771726 er forhøyet hos pasienter med hypoproteinemi. Arava er kontraindisert hos pasienter med alvorlig hypoproteinemi eller nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Hematologiske reaksjoner

Både ALAT og en telling av alle blodceller, inkludert differensialtelling av hvite blodceller og trombocytter, må utføres før behandlingen med leflunomid innledes, hver 2. uke de første 6 månedene av behandlingen og deretter hver 8. uke.

Risikoen for hematologiske forstyrrelser er økt hos pasienter som tidligere har hatt anemi, leukopeni og/eller trombocytopeni, og hos pasienter med nedsatt benmargsfunksjon eller som har risiko for benmargssuppresjon. Dersom slike effekter oppstår, bør man vurdere en utvaskingsprosedyre (se nedenfor) for å redusere plasmanivåene av A771726.

Ved alvorlige hematologiske reaksjoner, inkludert pancytopeni, må behandlingen med Arava og annen myelosuppressiv behandling som gis samtidig avbrytes, og utvaskingsprosedyre initieres.

Kombinasjon med andre behandlingsregimer

Samtidig bruk av leflunomid og antimalariamidler brukt ved revmatiske sykdommer (f.eks. klorokin og hydroksyklorokin), intramuskulært eller peroralt gull, D-penicillamin, azatioprin og andre immunsuppressive midler inkludert tumornekrosefaktor alfa-hemmere er ikke tilstrekkelig undersøkt i randomiserte studier på nåværende tidspunkt (unntatt metotreksat, se pkt. 4.5). Risikoen assosiert med kombinasjonsbehandling, særlig ved langtidsbehandling, er ukjent. Siden slik behandling kan føre til additiv eller til og med synergistisk toksisitet (f.eks. hepato- eller hematotoksitet), er kombinasjon med annet sykdomsmodifiserende antirevmatikum (f.eks. metotreksat) ikke tilrådelig.

Samtidig bruk av teriflunomid og leflunomid er ikke anbefalt siden leflunomid er modersubstansen til teriflunomid.

Bytte til annen behandling

Siden leflunomid forblir lenge i kroppen, kan bytte til et annet sykdomsmodifiserende antirevmatikum (f.eks. metotreksat), uten at en utvaskingsprosedyre er gjennomført (se nedenfor), øke muligheten for tilleggsrisiko selv lenge etter byttet (dvs. kinetiske interaksjoner, organotoksitet).

På lignende måte kan ny behandling med hepatotoksiske eller hematotoksiske legemidler (f.eks. metotreksat) føre til økt forekomst av bivirkninger. Initierting av leflunomidbehandlingen skal derfor vurderes nøye med hensyn til disse nytte/risiko-aspektene, og det anbefales grundigere kontroll i den initiale fasen etter legemiddelbyttet.

Hudreaksjoner

Ved ulcerøs stomatitt bør leflunomid seponeres.

Svært sjeldne tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapportert hos pasienter behandlet med leflunomid. Så snart hud- og/eller slimhinnereaksjoner observeres, noe som styrker mistanken om slike alvorlige reaksjoner, skal behandlingen med Arava og andre mulige assosierte behandlinger avbrytes, og utvaskingsprosedyre av leflunomid straks initieres. I slike tilfeller er en fullstendig utvasking meget viktig, og ny behandling med leflunomid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pustuløs psoriasis og forverret psoriasis har blitt rapportert etter bruk av leflunomid. Avslutning av behandlingen kan vurderes utifra hensyn til pasientens sykdom og sykdomshistorie.

Hudsår kan oppstå hos pasienter under behandling med leflunomid. Ved mistanke om leflunomidassosiert hudsår eller hvis hudsår vedvarer til tross for egnet behandling, bør seponering av leflunomid og en fullstendig utvaskingsprosedyre vurderes. Beslutningen om å gjenoppta behandling med leflunomid etter hudsår bør være basert på klinisk vurdering av tilstrekkelig sårtilheling.

Infeksjoner

Det er kjent at legemidler med immunsuppressive egenskaper, som leflunomid, kan føre til at pasienter blir mer mottakelige for infeksjoner, inklusive opportunistiske infeksjoner. Infeksjoner kan få et mer alvorlig forløp, og kan derfor kreve tidlig og aggressiv behandling. Hvis alvorlige, ukontrollerte infeksjoner skulle forekomme, kan det bli nødvendig å avbryte leflunomidbehandlingen og utføre en utvaskingsprosedyre som beskrevet nedenfor.

Sjeldne tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blitt rapportert hos pasienter som fikk leflunomid sammen med andre immunosuppressiver.

Alle pasienter bør sjekkes for aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose i henhold til lokale retningslinjer før start av behandling. Dette kan inkludere medisinsk historie, mulig tidligere kontakt med tuberkulose, og/eller passende screening slik som røntgen, tuberkulintest og/eller interferon-gamma release assay (IGRA-test). Forskrivere må huske risikoen for falske negative tuberkulintestresultater, særlig hos pasienter som er alvorlig syke eller immunkompromitterte. Pasienter med tuberkulose i sykdomshistorien bør følges nøye opp pga. muligheten for reaktivering av infeksjonen.

Respiratoriske reaksjoner

Interstitiell lungesykdom og sjeldne tilfeller av pulmonal hypertensjon er rapportert under behandling med leflunomid (se pkt. 4.8). Risikoen for at dette skal inntreffe er økt hos pasienter med interstitiell lungesykdom i anamnesen. Interstitiell lungesykdom er en potensielt livstruende tilstand som kan oppstå akutt mens behandling pågår. Lungesyntomer som hoste og dyspné kan være grunnlag for seponering av behandlingen og for eventuelle videre undersøkelser.

Perifer nevropati

Tilfeller av perifer nevropati har blitt rapportert hos pasienter som tar Arava. Seponering av Arava førte til bedring hos de fleste pasientene. Imidlertid var det stor variasjon i endelig utfall, dvs. hos noen pasienter gikk nevropatien helt tilbake, mens andre pasienter fikk vedvarende symptomer. Alder over 60 år, samtidig bruk av nevrotoksiske legemidler og diabetes kan øke risikoen for perifer nevropati.

Hvis en pasient som tar Arava utvikler perifer nevropati, bør seponering og utvaskingsprosedyre vurderes (se pkt. 4.4).

Kolitt

Kolitt, inkludert mikroskopisk kolitt, har blitt rapportert hos pasienter som behandles med leflunomid. Hos pasienter som behandles med leflunomid og som opplever uforklarlig kronisk diaré, bør egnede diagnostiske prosedyrer utføres.

Blodtrykk

Blodtrykket må kontrolleres før start av leflunomidbehandling, og deretter med jevne mellomrom.

Reproduksjon (anbefaling for menn)

Mannlige pasienter skal gjøres oppmerksomme på risikoen for føtal toksisitet forårsaket av far under behandling. Sikker prevensjon skal brukes under leflunomidbehandling.

Det finnes ingen spesifikke data vedrørende risikoen for føtal toksisitet forårsaket av far under behandling. Dyrestudier har ikke blitt utført for å evaluere denne spesifikke risikoen. For å minimalisere eventuell risiko, bør menn som ønsker å gjøre en kvinne gravid vurdere å seponere leflunomid samt ta 8 g kolestyramin 3 ganger daglig i 11 dager eller 50 g aktivt kull 4 ganger daglig i 11 dager.

I begge tilfeller foretas første måling av plasmakonsentrasjonen av A771726 etter avsluttet inntak av kull/kolestyramin. Deretter måles den igjen etter en periode på minst 14 dager. Hvis begge målingene viser plasmakonsentrasjoner under 0,02 mg/l, og behandlingspausen har vart i minst 3 måneder, er risikoen for føtal toksisitet svært lav.

Utvaskingsprosedyre

Kolestyramin 8 g administreres 3 ganger daglig. Alternativt gis 50 g aktivt kull 4 ganger daglig. Varigheten av en fullstendig "washout" er vanligvis 11 dager, men kan endres avhengig av kliniske verdier og laboratoriefunn.

Laktose

Arava inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

Innvirkning på målt ionisert kalsiumnivå

Avhengig av analysemetode som brukes (f.eks. blodgassanalyse), kan måling av ionisert kalsiumnivå feilaktig vise nedsatte verdier ved behandling med leflunomid og/eller teriflunomid (den aktive metabolitten av leflunomid). Troverdigheten av observert, nedsatt ionisert kalsiumnivå hos pasienter som behandles med leflunomid eller teriflunomid må derfor vurderes. Ved tvilsomme verdier anbefales det å måle total albuminjustert serum kalsiumkonsentrasjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Et økt antall bivirkninger kan forekomme ved ny eller samtidig behandling med levertoksiske eller hematotoksiske legemidler, eller hvis leflunomidbehandlingen etterfølges av slike legemidler uten en utvaskingsperiode på forhånd (se også veiledning vedrørende kombinasjon med andre behandlinger, pkt. 4.4). Derfor er grundigere kontroll av leverenzymmer og hematologiske parametre anbefalt i den første perioden etter legemiddelbytte.

Metotreksat

I en liten (n=30) studie hvor leflunomid (10-20 mg daglig) ble gitt samtidig med metotreksat (10-25 mg ukentlig), så man en økning i leverenzymene på 2-3 ganger utgangsnivåene hos 5 av 30 pasienter. Nivåene normaliserte seg igjen hos alle pasientene, hos 2 ved fortsatt behandling med begge legemidler og hos 3 etter seponering av leflunomid. Økning i leverenzymene over 3 ganger utgangsnivåene ble observert hos 5 andre pasienter. Alle disse tilfellene normaliserte seg også, 2 ved fortsatt behandling med begge legemidlene og 3 etter seponering av leflunomid.

Det ble ikke observert noen farmakokinetiske interaksjoner mellom leflunomid (10-20 mg daglig) og metotreksat (10-25 mg ukentlig) hos pasienter med revmatoid artritt.

Vaksinasjoner

Ingen kliniske data vedrørende effekten og sikkerheten av vaksinasjoner under leflunomidbehandling foreligger. Vaksinasjon med levende vaksiner er imidlertid ikke anbefalt. Det bør tas hensyn til den lange halveringstiden til leflunomid, dersom vaksinasjon med levende vaksiner etter seponering av Leflunomide Winthrop overveies.

Warfarin og andre antikoagulantia av kumarintype

Tilfeller av økt protrombintid har blitt rapportert ved samtidig bruk av leflunomid og warfarin. En farmakodynamisk interaksjon mellom warfarin og A771726 ble sett i en klinisk farmakologisk studie (se under). Nøye oppfølging og monitorering av internasjonalt normalisert ratio (INR) anbefales derfor når warfarin eller andre kumarin-antikoagulanter brukes samtidig.

NSAIDs/kortikosteroider

Hvis pasienten allerede bruker ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og/eller kortikosteroider, kan disse brukes videre etter oppstart av leflunomid.

Påvirkning av andre legemidler på leflunomid

Kolestyramin eller aktivt kull

Det anbefales at pasienter som får leflunomid ikke behandles med kolestyramin eller aktivt kull, fordi dette fører til en rask og signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av A771726 (den aktive metabolitten til leflunomid, se også pkt. 5). Det antas at mekanismen er avbrytelse av enterohepatisk kretsloop og/eller gastrointestinal dialyse av A771726.

CYP450-hemmere og induktorer

In vitro inhiberingsstudier med humane levermikrosomer tyder på at cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 og 3A4 er involvert i biotransformasjon av leflunomid. En *in vivo* interaksjonsstudie med leflunomid og cimetidin (uspesifikk svak cytokrom P450-hemmer) har ikke vist signifikant påvirkning på A771726-eksponering. Etter samtidig administrering av en enkelt dose av leflunomid til personer som fikk flere doser av rifampicin (uspesifikk cytokrom P450-induktor), økte maksimumsnivåene av A771726 med ca. 40 %, mens AUC ikke ble endret signifikant. Virkningsmekanismen er ukjent.

Påvirkning av leflunomid på andre legemidler:

Orale prevensjonsmidler

I en studie hvor leflunomid ble gitt samtidig med en trifasisk p-pille inneholdende 30 µg etinyløstradiol til friske frivillige kvinner, ble ikke antikonsepsjonseffekten redusert, og A771726-

farmakokinetikken var innenfor de forventede områdene. En farmakokinetisk interaksjon med orale prevensjonsmidler ble sett med A771726 (se nedenfor).

De følgende farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjonsstudiene ble utført med A771726 (aktiv hovedmetabolitt av leflunomid). Siden tilsvarende legemiddelinteraksjoner ikke kan utelukkes for leflunomid ved anbefalte doser, bør de følgende studieresultatene og anbefalingene tas i betraktning hos pasienter som behandles med leflunomid:

Påvirkning på repaglinid (CYP2C8-substrat)

Etter gjentatte doser av A771726 var det en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC (henholdsvis 1,7 ganger og 2,4 ganger) for repaglinid, noe som tyder på at A771726 er en hemmer av CYP2C8 *in vivo*. Derfor anbefales oppfølging av pasienter som også bruker legemidler som metaboliseres av CYP2C8, som repaglinid, paklitaksel, pioglitason eller rosiglitason, siden disse kan få økt eksponering.

Påvirkning på koffein (CYP1A2-substrat)

Gjentatte doser av A771726 reduserte gjennomsnittlig C_{maks} og AUC for koffein (CYP1A2-substrat) med henholdsvis 18 % og 55 %, noe som tyder på at A771726 er en svak induktor av CYP1A2 *in vivo*. Legemidler som metaboliseres av CYP1A2 (som duloksetin, alosetron, teofyllin og tizanidin) bør derfor brukes med forsiktighet under behandlingen, siden effekten av disse legemidlene kan bli redusert.

Påvirkning på organisk anionstransportør 3 (OAT3)-substrater

Etter gjentatte doser av A771726 var det en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC (henholdsvis 1,43 ganger og 1,54 ganger) for cefaklor, noe som tyder på at A771726 er en hemmer av OAT3 *in vivo*. Forsiktighet er derfor påkrevd ved samtidig behandling med OAT3-substrater som cefaklor, benzylpenicillin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat, zidovudin.

Påvirkning på BCRP (brystkreftresistensprotein) og/eller organisk anionstransporterende polypeptid B1 og B3 (OATP1B1/B3)-substrater

Etter gjentatte doser av A771726 var det en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC (henholdsvis 2,65 ganger og 2,51 ganger) for rosuvastatin. Økningen i plasmaeksponering av rosuvastatin hadde imidlertid ingen tydelig innvirkning på HMG-CoA-reduktaseaktivitet. Ved samtidig bruk bør dosen av rosuvastatin ikke overstige 10 mg en gang daglig. For andre BCRP-substrater (f.eks. metotreksat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doksorubicin) og OATP-familien, spesielt HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotreksat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), bør forsiktighet utvises ved samtidig behandling. Pasienter bør følges nøye opp med hensyn til tegn og symptomer på for høy eksponering for legemidlene, og dosereduksjon av disse legemidlene bør vurderes.

Påvirkning på orale prevensjonsmidler (0,03 mg etinyløstradiol og 0,15 mg levonorgestrel)

Etter gjentatte doser av A771726 var det en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC₀₋₂₄ (henholdsvis 1,58 ganger og 1,54 ganger) for etinyløstradiol og i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC₀₋₂₄ (henholdsvis 1,33 ganger og 1,41 ganger) for levonorgestrel. Selv om denne interaksjonen ikke er antatt å påvirke effekten av orale prevensjonsmidler, så bør det tas i betraktning ved valg av oralt prevensjonsmiddel.

Påvirkning på warfarin (CYP2C9-substrat)

Gjentatte doser av A771726 hadde ingen påvirkning på farmakokinetikken til S-warfarin, noe som tyder på at A771726 ikke er en induktor eller hemmer av CYP2C9. En 25 % reduksjon i maksimumsnivå av internasjonalt normalisert ratio (INR) ble imidlertid sett når A771726 ble gitt sammen med warfarin sammenlignet med warfarin alene. Nøye oppfølging og kontroll av INR er derfor anbefalt når warfarin brukes samtidig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Den aktive metabolitten av leflunomid, A771726, mistenkes å forårsake alvorlige misdannelser ved bruk under graviditet. Arava er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Kvinner i fertil alder må bruke adekvat prevensjon under og opp til 2 år etter behandling (se punktet “Behandlingspause” nedenfor) eller opp til 11 dager etter behandlingen (se punktet “Utvaskingsprosedyre” nedenfor).

Pasienten skal informeres om å kontakte lege hvis menstruasjonen er forsinket eller det er annet som kan tyde på graviditet, slik at graviditetstest kan utføres. Hvis graviditetstesten er positiv, må legen og pasienten diskutere risiko ved graviditet. Det er mulighet for at hurtig senkning av plasmakonsentrasjonen av aktiv metabolitt, med oppstart av nedenfor beskrevne eliminasjonsprosedyre, ved første tegn på uteblitt menstruasjon kan redusere den mulige skadevirkning av leflunomid på fosteret.

En liten prospektiv studie fulgte en gruppe kvinner (n=64) som ble gravide uten at det var planlagt og som tok Arava i en periode inntil tre uker etter befruktning, og etter dette gjennomgikk en prosedyre med legemiddelutvasking. Ingen signifikante forskjeller ($p=0,13$) ble sett i totalantallet av store strukturelle misdannelser (5,4 %) sammenlignet med en av sammenligningsgruppene (4,2 % i en gruppe med samme sykdom [n=108] og 4,2 % i friske gravide kvinner [n=78]).

For kvinner som behandles med leflunomid, og som ønsker å bli gravide, anbefales én av følgende prosedyrer for å sikre at fosteret ikke blir eksponert for toksiske konsentrasjoner av A771726 (dvs. lavere enn 0,02 mg/l):

Behandlingspause

Plasmanivået av A771726 kan forventes å være over 0,02 mg/l i en lang periode. Konsentrasjonen kan forventes å synke til under 0,02 mg/l ca. 2 år etter seponering av leflunomid.

Etter 2 års behandlingspause, foretas første måling av plasmakonsentrasjonen av A771726. Deretter må plasmakonsentrasjonen måles igjen etter en periode på minst 14 dager. Hvis begge disse målingene viser konsentrasjoner under 0,02 mg/l, forventes ikke teratogen risiko.

For ytterligere informasjonen om plasmakonsentrasjonstesten, vennligst kontakt innehaver av markedsføringstillatelsen eller den lokale representanten (se pkt. 7).

Utvaskingsprosedyre

Etter seponering av leflunomid gis:

- 8 g kolestyramin 3 ganger daglig i 11 dager,
- alternativt 50 g aktivt kull 4 ganger daglig i 11 dager.

Selv etter en av ovenstående utvaskingsprosedyrer, er det nødvendig med to separate tester med minst 14 dagers mellomrom og en pause på halvannen måned fra første gang plasmakonsentrasjonen er under 0,02 mg/l til befruktning skjer.

Fertile kvinner bør informeres om at en pause på 2 år etter behandlingsstopp er nødvendig før de kan bli gravide. Hvis en pause på opp til ca. 2 år med sikker prevensjon ikke anses som praktisk gjennomførbart, kan en profylaktisk utvaskingsprosedyre anbefales.

Både kolestyramin og aktivt kull kan påvirke absorpsjonen av østrogener og progestogener, slik at sikker prevensjon ikke kan garanteres med p-piller under utvaskingsprosedyren med kolestyramin eller aktivt kull. Alternative prevensjonsmetoder anbefales.

Amming

Dyrestudier indikerer at leflunomid og dets metabolitter utskilles i morsmelk. Ammende kvinner skal derfor ikke bruke leflunomid.

Fertilitet

Resultater fra fertilitetsstudier på dyr har ikke vist påvirkning på fertilitet hos hanner eller hunner, men bivirkninger på forplantningsorganer hos hanner ble sett i toksisitetsstudier med gjentatte doseringer (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ved bivirkninger som svimmelhet, kan pasientens konsentrasjonsevne og reaksjonsevne svekkes. I slike tilfeller bør pasienten ikke kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene med leflunomid er: mild økning av blodtrykket, leukopeni, parestesi, hodepine, svimmelhet, diaré, kvalme, oppkast, påvirkning av munnslimhinnen (f.eks. aftøs stomatitt, munnsår), abdominalsmerter, økt hårtap, eksem, utslett (inkludert makulopapuløst utslett), pruritus, tørr hud, tenosynovitt, økning av CK, anoreksi, vekttap (vanligvis ubetydelig), asteni, milde allergiske reaksjoner og forhøyede leverparametere (transaminaser [spesielt ALAT], sjeldnere gamma GT, alkalisk fosfatase, bilirubin).

Klassifisering av forventede bivirkningsfrekvenser:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Sjeldne: alvorlige infeksjoner, inklusive sepsis som kan være fatal.

Som andre legemidler med immunsuppressiv effekt, kan leflunomid øke mottakeligheten for infeksjoner, inklusive opportunistiske infeksjoner (se også pkt. 4.4). Derfor kan den totale forekomsten av infeksjoner øke (spesielt rhinitt, bronkitt og pneumoni).

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Risiko for malignitet, særlig lymfoproliferative sykdommer, er økt under behandling med visse immunsuppressive legemidler.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige:	leukopeni (leukocytter > 2 g/l)
Mindre vanlige:	anemi, mild trombocytopeni (trombocytter < 100 g/l)
Sjeldne:	pancytopeni (antagelig via antiproliferativ mekanisme), leukopeni (leukocytter < 2 g/l), eosinofili
Svært sjeldne:	agranulocytose

Nylig eller samtidig behandling eller sammenhengende bruk av potensielle myelotoksiske midler kan være assosiert med økt risiko for hematologiske effekter.

Forstyrrelser i immunsystemet

Vanlige: milde allergiske reaksjoner
Svært sjeldne: alvorlige anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, vaskulitt, inkludert kutan nekrotiserende vaskulitt

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: økning av CK
Mindre vanlige: hypokalemi, hyperlipidemi, hypofosfatemi,
Sjeldne: økning av LDH
Ikke kjent: hypourikemi

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: angst

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: parestesi, hodepine, svimmelhet, perifer nevropati

Hjertesykdommer

Vanlige: mild økning av blodtrykket
Sjeldne: alvorlig økning av blodtrykket

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: interstitiell lungesykdom (inkl. interstitiell pneumonitt) som kan være livstruende.
Ikke kjent: pulmonal hypertensjon

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: kolitt, inkludert mikroskopisk kolitt, som lymfocytisk kolitt, kollagen kolitt, diaré, kvalme, oppkast, påvirkning av munnslimhinnen (f.eks. aftøs stomatitt, munnsår), abdominalsmerter
Mindre vanlige: smaksforstyrrelser
Svært sjeldne: pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige: forhøyede leverparametere (transaminaser [spesielt ALAT], sjeldnere gamma GT, alkalisk fosfatase, bilirubin)
Sjeldne: hepatitt, gulsott/kolestase
Svært sjeldne: alvorlig leverskade som leversvikt og akutt levernekrose som kan være fatal

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: økt hårtap, eksem, utslett (inkludert makulopapuløst utslett), pruritus, tørr hud
Mindre vanlige: urtikaria
Svært sjeldne: toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme
Ikke kjent: kutan lupus erythematosus, pustuløs psoriasis eller forverret psoriasis, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), hudsår

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: tenosynovitt
Mindre vanlige: seneruptur

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent: nyresvikt

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Ikke kjent: marginal (reversibel) reduksjon av spermiekonsentrasjon, totalt spermieantall og hurtig progressiv bevegelighet.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: anoreksi, vekttap (vanligvis ubetydelig), asteni

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Det har vært rapportert kronisk overdose hos pasienter som daglig har inntatt Arava i doser på opp til fem ganger anbefalt daglig dose, og akutt overdose hos voksne og barn har vært rapportert. Ingen bivirkninger ble rapportert hos majoriteten av enkeltrapporter av overdose. Bivirkninger i samsvar med sikkerhetsprofilen for leflunomid var: abdominalsmerter, kvalme, diaré, forhøyede leverenzymmer, anemi, leukopeni, pruritus og utslett.

Behandling

Ved overdose eller forgiftning anbefales det å gi kolestyramin eller aktivt kull for å fremskynde utskillelsen. Kolestyramin gitt peroralt i en dose på 8 g tre ganger daglig i 24 timer til tre friske frivillige, reduserte plasmanivået av A771726 med ca. 40 % i løpet av 24 timer og med 49-65 % i løpet av 48 timer.

Administrering av aktivt kull (pulver blandet ut til en suspensjon), enten peroralt eller via sonde (50 g hver 6. time i 24 timer), har vist seg å redusere plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten A771726 med 37 % i løpet av 24 timer og med 48 % i løpet av 48 timer.

Disse utvaskingsprosedyrene kan gjentas hvis klinisk nødvendig.

Studier med både hemodialyse og CAPD (chronic ambulatory peritoneal dialysis) indikerer at A771726, hovedmetabolitten til leflunomid, ikke er dialyserbar.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04AA13.

Farmakologi hos mennesker

Leflunomid er et sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel med antiproliferative egenskaper.

Farmakologi hos dyr

Leflunomid er effektivt i dyremodeller av artritt og andre autoimmune sykdommer og transplantasjon, særlig hvis det gis i løpet av sensibiliseringsfasen. Det har immunmodulerende/immunsuppressive karakteristika, virker som et antiproliferativt middel og har antiinflammatoriske egenskaper. Leflunomid har i dyremodeller vist best beskyttende effekt på autoimmune sykdommer når det blir gitt tidlig i sykdomsforløpet.

In vivo blir leflunomid raskt og nærmest fullstendig metabolisert til A771726, som er aktivt *in vitro* og som antas å være ansvarlig for den terapeutiske effekten.

Virkningsmekanisme

A771726, den aktive metabolitten til leflunomid, inhiberer det humane enzymet dihydroorotat-dehydrogenase (DHODH) og viser antiproliferativ aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Revmatoid artritt

Effekten av Arava i behandlingen av revmatoid artritt er vist i 4 kontrollerte studier (1 i fase II og 3 i fase III). I fase II-studien, studie YU203, ble 402 personer med aktiv revmatoid artritt randomisert til placebo (n=102), leflunomid 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) eller 25 mg daglig (n=104). Behandlingen varte i 6 måneder.

Alle leflunomidpasientene i fase III-studiene fikk en startdose på 100 mg i 3 dager.

I studie MN301 ble 358 personer med aktiv revmatoid artritt randomisert til leflunomid 20 mg daglig (n=133), sulfasalazin 2 g daglig (n=133) eller placebo (n=92). Behandlingen varte i 6 måneder. Studie MN303 var en valgfri 6-måneders blindet fortsettelse av MN301 uten placeboarmen, hvilket ga en 12-måneders sammenligning av leflunomid og sulfasalazin.

I studie MN302 ble 999 personer med aktiv revmatoid artritt randomisert til leflunomid 20 mg daglig (n=501) eller metotreksat 7,5 mg pr. uke økende til 15 mg pr. uke (n=498). Folattilskudd var valgfritt og ble bare benyttet av 10 % av pasientene. Behandlingen varte i 12 måneder.

I studie US301 ble 482 personer med aktiv revmatoid artritt randomisert til leflunomid 20 mg daglig (n=182), metotreksat 7,5 mg pr. uke økende til 15 mg pr. uke (n=182) eller placebo (n=118). Alle pasienter fikk 1 mg folat 2 ganger daglig. Behandlingen varte 12 måneder.

Leflunomid ved en daglig dose på minst 10 mg (10-25 mg i studie YU203, 20 mg i studiene MN301 og US301) var statistisk signifikant bedre enn placebo når det gjaldt å redusere tegn og symptomer på revmatoid artritt i alle 3 placebokontrollerte studier. ACR (American College of Rheumatology)-responsratene i studie YU203 var 27,7 % for placebo, 31,9 % for 5 mg, 50,5 % for 10 mg og 54,5 % for 25 mg daglig. I fase III-studiene var ACR-responsratene for leflunomid 20 mg/dag versus placebo 54,6 % versus 28,6 % (studie MN301) og 49,4 % versus 26,3 % (studie US301). Etter 12 måneder med aktiv behandling var ACR-responsratene hos leflunomidpasientene 52,3 % (studie MN301/303), 50,5 % (studie MN302) og 49,4 % (studie US301) sammenlignet med 53,8 % (studie MN301/303) hos sulfasalazinpasienter, 64,8 % (studie MN302) og 43,9 % (studie US301) hos metotreksatpasienter. I studie MN302 hadde leflunomid signifikant mindre effekt enn metotreksat. Det ble imidlertid ikke observert signifikante forskjeller mellom leflunomid og metotreksat når det gjaldt de primære effektparametrene i studie US301. Ingen forskjeller ble observert mellom leflunomid og sulfasalazin (studie MN301). Effekten av leflunomidbehandling ble observert innen 1 måned, og den stabiliserte seg innen 3-6 måneder og fortsatte gjennom behandlingsforløpet.

En randomisert, dobbeltblindet, parallell gruppestudie sammenlignet den relative effekten av to ulike daglige vedlikeholdsdoser av leflunomid, 10 mg og 20 mg. Resultatene viser at en vedlikeholdsdose på 20 mg var mer effektiv enn 10 mg, på den annen side var sikkerhetsprofilen gunstigere for vedlikeholdsdosen på 10 mg.

Pediatrisk populasjon

Leflunomid er blitt undersøkt i en enkelt multisenter, randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 94 pasienter (47 per arm) med polyartikulær juvenil revmatoid artritt (JRA). Pasientene var 3–17 år gamle med aktiv polyartikulær JRA uavhengig av type ved debut, og de var ikke tidligere behandlet med metotreksat eller leflunomid. I denne studien var startdosen og vedlikeholdsdosen av leflunomid valgt ut ifra tre vektclasser: < 20 kg, 20-40 kg, og > 40 kg. Etter 16 uker med behandling var forskjellen i responsratene statistisk signifikant i favør av metotreksat for JRA. "Definition of Improvement (DOI)" ≥ 30 % (p=0,02). Blant de som fikk effekt av behandlingen, varte responsen i 48 uker (se pkt. 4.2).

Mønsteret for bivirkninger av leflunomid og metotreksat ser ut til å være likt, men dosene brukt hos de lettere pasientene gav relativ lav eksponering (se pkt. 5.2). Disse dataene gir ikke grunnlag for anbefaling av en effektiv og sikker dose.

Psoriasisartritt

Effekten av Arava ble vist i en kontrollert, randomisert, dobbeltblindet studie av 188 pasienter med psoriasisartritt behandlet med 20 mg daglig (studie 3L01). Behandlingstiden var 6 måneder.

Leflunomid 20 mg daglig var signifikant bedre enn placebo med hensyn til reduksjon av artrittsymptomer hos pasienter med psoriasisartritt: PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria)-responsratene var 59 % i leflunomidgruppen og 29,7 % i placebogruppen ved 6 måneder ($p < 0,0001$). Effekten av leflunomid hva angår funksjonsforbedring og reduksjon av hudlesjoner var begrenset.

Studier etter markedsføring

En randomisert, klinisk studie undersøkte responsraten for klinisk effekt hos pasienter med tidlig RA som ikke hadde brukt DMARDs tidligere ($n=121$) som fikk enten 20 mg eller 100 mg leflunomid i to parallelle grupper i løpet av den innledende tre dagers dobbeltblinde perioden. Den innledende perioden ble fulgt av en ikke-blindet vedlikeholdsperiode på tre måneder, der begge grupper fikk 20 mg leflunomid daglig. Det ble ikke sett noen økt samlet fordel i studiepopulasjonen ved bruk av startdose. Sikkerhetsdata fra begge behandlingsgruppene var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen for leflunomid, men forekomsten av gastrointestinale bivirkninger og forhøyede leverenzymverdier hadde en tendens til å være høyere i gruppen som fikk 100 mg leflunomid som startdose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Leflunomid omdannes hurtig til den aktive metabolitten A771726 via førstepassasjemetabolisme (ringåpning) i tarmveggen og leveren. I en studie med radioaktivt merket ^{14}C -leflunomid hos tre friske frivillige, ble det ikke funnet uforandret leflunomid i plasma, urin eller feces. I andre studier er uforandret leflunomid i sjeldne tilfeller gjenfunnet i plasma, og da i plasmakonsentrasjoner i ng/ml. A771726 var den eneste radiomerkede metabolitten som ble gjenfunnet i plasma. Denne metabolitten er ansvarlig for så å si all aktivitet av Arava *in vivo*.

Absorpsjon

Utskillelsesdata fra ^{14}C -studien indikerte at minst omkring 82-95 % av dosen blir absorbert. Tiden til maksimal plasmakonsentrasjon av A771726 nås er meget varierende, og maksimale plasmakonsentrasjoner kan forekomme 1-24 timer etter inntak av en enkeltdose. Leflunomid kan tas i forbindelse med måltid siden absorpsjonen er uendret, uavhengig av om pasienten er fastende eller ei. På grunn av den meget lange halveringstiden til A771726 (ca. 2 uker) ble det i kliniske studier brukt en startdose på 100 mg i 3 dager for raskt å oppnå steady state plasmakonsentrasjoner av A771726. Uten en startdose ville det tatt nærmere 2 måneder å oppnå steady state plasmakonsentrasjoner. I flerdosestudier med pasienter med revmatoid artritt, var de farmakokinetiske parametrene for A771726 lineære i doseringsintervallet 5-25 mg. I disse studiene var den kliniske effekten i stor grad relatert til plasmakonsentrasjonen av A771726 og til den daglige dosen av leflunomid. Ved et dosenivå på 20 mg/døgn er den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen av A771726 ved steady state ca. 35 µg/ml. Ved steady state akkumulerer plasmakonsentrasjonene 33-35 ganger sammenlignet med en enkeltdose.

Distribusjon

I humant plasma er A771726 i uttalt grad proteinbundet (albumin). Den ubundne fraksjonen av A771726 er ca. 0,62 %. Bindingen av A771726 er lineær i det terapeutiske konsentrasjonsområdet. Binding av A771726 syntes å være litt redusert og mer variabel i plasma fra pasienter med revmatoid artritt eller kronisk nyresvikt. Den uttalte proteinbindingen av A771726 kan føre til fortregning av andre legemidler med høy proteinbinding. *In vitro*-interaksjonsstudier på plasmaproteinbinding med warfarin ved klinisk relevante konsentrasjoner, viste imidlertid ingen interaksjoner. Tilsvarende studier viste at ibuprofen og diklofenak ikke fortregnte A771726, mens den ubundne fraksjonen av A771726 økte 2-3 ganger ved tilstedeværelse av tolbutamid. A771726 fortregnte ibuprofen,

diklofenak og tolbutamid, men den ubundne fraksjonen av disse legemidlene økte kun med 10-50 %. Det finnes ingen indikasjoner på at disse effektene er klinisk relevante. I overensstemmelse med den uttalte proteinbindingen, har A771726 et lite distribusjonsvolum (ca. 11 liter). Det skjer ikke fortrinnsberettiget opptak i erytrocytter.

Biotransformasjon

Leflunomid er metabolisert til én primær (A771726) og mange mindre vesentlige metabolitter, inkludert TFMA (4-trifluormetylanilin). Den metabolske biotransformasjonen av leflunomid til A771726 og påfølgende metabolisering av A771726 kontrolleres ikke av ett enkelt enzym, og har vist seg å finne sted i mikrosomale og cytosoliske cellulære fraksjoner. Interaksjonsstudier med cimetidin (uspesifikk cytokrom P450-hemmer) og rifampicin (uspesifikk cytokrom P450-induktor), tyder på at cytokrom P450-enzymet *in vivo* kun i liten grad er involvert i metaboliseringen av leflunomid.

Eliminasjon

Eliminasjon av A771726 er langsom og karakterisert av en tilsynelatende clearance på ca. 31 ml/time. Eliminasjonshalveringstiden hos pasienter er ca. 2 uker. Etter administrering av en radiomerket dose av leflunomid, ble radioaktiviteten utskilt i like mengder i feces, sannsynligvis via biliær eliminasjon, og i urinen. A771726 kunne fortsatt detekteres i urin og feces 36 dager etter en enkelt administrering. Hovedmetabolittene i urin var glukuronidprodukter dannet fra leflunomid (hovedsakelig oppsamlet i tiden 0-24 timer) og et oksanilderivat dannet fra A771726. Hovedmetabolitten i feces var A771726.

Administrering av en peroral suspensjon av aktivt kull eller kolestyramin fører til en rask og signifikant økning av eliminasjonen av A771726 og fall i plasmakonsentrasjonen hos mennesker (se pkt. 4.9). Dette antas å skyldes en gastrointestinal dialysemekanisme og/eller en avbrytelse av enterohepatisk kretsløp.

Nedsatt nyrefunksjon

Leflunomid administrert som en enkeltdose på 100 mg ble gitt til 3 hemodialysepasienter og til 3 pasienter i kontinuerlig peritonealdialyse (CAPD). Farmakokinetikken til A771726 hos CAPD-pasienter så ut til å være tilsvarende som hos friske frivillige. Hos hemodialysepasienter ble det observert en raskere eliminasjon av A771726 som ikke hadde sammenheng med ekstraksjon av legemiddel i dialysatet.

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende behandling av pasienter med nedsatt leverfunksjon. Den aktive metabolitten A771726 er i høy grad proteinbundet og elimineres via hepatisk metabolisering og biliær sekresjon. Disse prosessene kan muligens påvirkes av hepatisk dysfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til A771726 etter oral administrering av leflunomid er blitt undersøkt hos 73 pediatriske pasienter med polyartikulær juvenile revmatoid artritt (JRA) i alderen 3 til 17 år. Det ble vist at pediatriske pasienter med kroppsvekt ≤ 40 kg har redusert systemisk eksponering (målt ved C_{ss}) av A771726 sammenlignet med voksne pasienter med revmatoid artritt (se pkt. 4.2).

Eldre

Farmakokinetiske data hos eldre (> 65 år) er begrenset, men er tilsvarende farmakokinetikken hos yngre voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Leflunomid, administrert peroralt og intraperitonealt, har blitt studert i akutte toksisitetsstudier hos mus og rotter. Gjentatt peroral administrering av leflunomid til mus i opp til 3 måneder, til rotter og hunder i opp til 6 måneder og til aper i opp til 1 måned, viste at målorganene for toksisitet hovedsakelig var benmarg, blod, gastrointestinaltraktus, hud, milt, thymus og lymfeknuter. De primære effekter er anemi, leukopeni, redusert trombocytall og panmyelopati, hvilket gjenspeiler forbindelsens primære virkningsmekanisme (hemming av DNA-syntesen). Hos rotter og hunder ble det funnet Heinz-legemer og/eller Howell-Jollys legemer. Andre effekter funnet på hjerte, lever, cornea og luftveiene kan forklares som infeksjoner grunnet immunsuppresjon. Toksisitet hos dyr ble sett ved doser tilsvarende terapeutiske doser til mennesker.

Leflunomid er ikke mutagent. Den mindre fremtredende metabolitten TFMA (4-trifluormetylanilin) har imidlertid forårsaket klastogenisitet og punktmutasjoner *in vitro*, mens det foreligger utilstrekkelig informasjon på dets potensielle mulighet for også å utøve denne effekten *in vivo*.

I en karsinogenisitetsstudie på rotter viste leflunomid ikke karsinogent potensiale. I en karsinogenisitetsstudie på mus ble det observert økt forekomst av malignt lymfom hos hanner i den gruppen som fikk høyeste dose. Dette ble antatt å være på grunn av den immunsuppressive aktiviteten av leflunomid. Hos hunnmus ble det observert en økt forekomst av bronkiol-alveolære adenomer og lungekarsinomer som var doseavhengige. Betydningen av disse funnene hos mus med hensyn til den kliniske bruken av leflunomid er usikker.

Leflunomid er ikke antigen i dyremodeller.

Leflunomid er embryotoksisk og teratogent hos rotter og kaniner ved doser i det terapeutiske doseintervallet til mennesker, og i toksisitetsforsøk med gjentatt dosering er det sett bivirkninger på forplantningsorganer hos hanner. Fertiliteten ble ikke nedsatt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjernen:

Maisstivelse

Povidon (E1201)

Krysspovidon (E1202)

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat (E470b)

Laktosemonohydrat

Filmdrasjering:

Talkum (E553b)

Hypromellose (E464)

Titandioksid (E171)

Makrogol 8000

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister: Oppbevares i originalpakningen.
Boks: Hold boksen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister: Aluminium/aluminiumblister. Pakningsstørrelser: 30 og 100 filmdrasjerte tabletter.
Boks: Vidhalset 100 ml HDPE-boks, med skrukork og integrert tørkemiddelbeholder, inneholder enten 30 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/118/001-004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. september 1999
Dato for siste fornyelse: 2. september 2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Arava 20 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 20 mg leflunomid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 72 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Gul til okergul, triangulær, filmdrasjert tablett merket "ZBO" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Leflunomid er indisert til behandling av voksne pasienter med:

- aktiv revmatoid artritt som et sykdomsmodifiserende antirevmatisk middel (DMARD),
- aktiv psoriasisartritt.

Nylig eller samtidig behandling med hepatotoksiske eller hematotoksiske DMARDs (f.eks. metotreksat) kan føre til økt forekomst av alvorlige bivirkninger, og initiering av leflunomidbehandlingen må derfor vurderes nøye med hensyn til disse nytte/risiko-aspektene.

Bytte fra leflunomid til annen DMARD uten en forutgående utvaskingsprosedyre (se pkt. 4.4) kan dessuten føre til økt risiko for alvorlige bivirkninger, selv lang tid etter byttet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Arava bør igangsettes og overvåkes av leger med erfaring i behandling av revmatoid artritt og psoriasisartritt.

Kontroll av alaninaminotransferase (ALAT) eller serumglutamopyruvattransferase (SGPT) og en telling av alle blodceller, inkludert differensialtelling av hvite blodceller og telling av trombocytter, må foretas samtidig og med samme frekvens:

- før start av behandling med leflunomid
- hver 2. uke de første seks måneder av behandlingen, og
- deretter hver 8. uke (se pkt. 4.4).

Dosering

- Ved revmatoid artritt: leflunomidbehandling innledes vanligvis med en startdose på 100 mg én gang daglig i 3 dager. Ved å utelate startdosen kan risikoen for bivirkninger reduseres (se pkt. 5.1).
Anbefalt vedlikeholdsdose er 10-20 mg leflunomid én gang daglig avhengig av hvor alvorlig (aktiv) sykdommen er.

- Ved psoriasisartritt: leflunomidbehandling innledes med en startdose på 100 mg én gang daglig i 3 dager.
Anbefalt vedlikeholdsdose er 20 mg leflunomid én gang daglig (se pkt. 5.1).

Innsettende terapeutisk effekt sees vanligvis etter 4 til 6 uker og kan forbedres i opp til 4 til 6 måneder.

Ingen dosejusteringer er anbefalt hos pasienter med lett nyresvikt.

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter over 65 år.

Pediatrisk populasjon

Arava anbefales ikke til pasienter under 18 år da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått for behandling av juvenil revmatoid artritt (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Arava tabletter er til oral bruk. Tablettene bør svelges hele med en tilstrekkelig mengde væske. Absorpsjonsgraden av leflunomid påvirkes ikke av samtidig inntak av mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet (spesielt ved tidligere Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme) overfor virkestoffet, overfor den viktigste aktive metabolitten teriflunomid eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med nedsatt leverfunksjon.
- Pasienter med alvorlig immunsvikt, f.eks. AIDS.
- Pasienter med signifikant nedsatt benmargsfunksjon eller signifikant anemi, leukopeni, nøytropeni eller trombocytopeni av andre grunner enn revmatoid artritt eller psoriasisartritt.
- Pasienter med alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).
- Pasienter med moderat til alvorlig nyresvikt, da det ikke foreligger tilstrekkelig klinisk erfaring hos denne pasientgruppen.
- Pasienter med alvorlig hypoproteinemi, f.eks. nefrotisk syndrom.
- Gravide eller fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon under behandling med leflunomid, og deretter så lenge plasmanivåene av den aktive metabolitten er over 0,02 mg/l (se pkt. 4.6). Graviditet må utelukkes før initiering av leflunomidbehandling.
- Ammende kvinner (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig behandling med hepatotoksiske eller hematotoksiske DMARDs (f.eks. metotreksat) frarådes.

Den aktive metabolitten til leflunomid, A771726, har en lang halveringstid, vanligvis 1-4 uker. Alvorlige, uønskede effekter kan oppstå (f.eks. hepatotoksitet, hematotoksitet eller allergiske reaksjoner, se nedenfor), selv om behandlingen med leflunomid er avsluttet. Dersom slike tilstander inntreffer, eller dersom A771726 av andre grunner raskt må fjernes fra kroppen, må utvaskningsprosedyren følges. Prosedyren kan gjentas når det er klinisk nødvendig.

For utvaskingsprosedyre og andre anbefalinger i tilfeller der graviditet er ønskelig, eller dersom utilsiktet graviditet skulle oppstå, se pkt. 4.6.

Leverpåvirkninger

Sjeldne tilfeller av alvorlig leverskade, inkludert tilfeller med fatal utgang, er rapportert under behandling med leflunomid. De fleste tilfeller oppstod i løpet av de første seks måneder av behandling. Samtidig behandling med andre levertoksiske legemidler var ofte til stede. Det er meget viktig at monitoreringsanbefalingene følges nøye.

ALAT må kontrolleres før behandlingsstart med leflunomid og med samme frekvens som telling av alle blodceller (hver 2. uke) de første seks måneder av behandlingen, deretter hver 8. uke.

Ved forhøyet ALAT på mellom 2 og 3 ganger øvre normalverdi, bør dosereduksjon fra 20 mg til 10 mg vurderes og monitorering må foretas ukentlig. Hvis ALAT-økning over 2 ganger øvre normalverdi vedvarer, eller hvis ALAT øker til over 3 ganger øvre normalverdi, må behandling med leflunomid avsluttes og utvaskingsprosedyre settes i gang. Det anbefales å fortsette monitorering av leverenzymer etter avsluttet behandling med leflunomid til leverenzyminivåene har sunket til det normale.

På grunn av muligheten for levertoksiske tilleggseffekter, anbefales det at alkoholinntak unngås under behandling med leflunomid.

Siden den aktive metabolitten til leflunomid, A771726, er sterkt proteinbundet og utskilles via levermetabolisme og biliær sekresjon, er det ventet at plasmanivået av A771726 er forhøyet hos pasienter med hypoproteinemi. Arava er kontraindisert hos pasienter med alvorlig hypoproteinemi eller nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Hematologiske reaksjoner

Både ALAT og en telling av alle blodceller, inkludert differensialtelling av hvite blodceller og trombocytter, må utføres før behandlingen med leflunomid innledes, hver 2. uke de første 6 månedene av behandlingen og deretter hver 8. uke.

Risikoen for hematologiske forstyrrelser er økt hos pasienter som tidligere har hatt anemi, leukopeni og/eller trombocytopeni, og hos pasienter med nedsatt benmargsfunksjon eller som har risiko for benmargssuppresjon. Dersom slike effekter oppstår, bør man vurdere en utvaskingsprosedyre (se nedenfor) for å redusere plasmanivåene av A771726.

Ved alvorlige hematologiske reaksjoner, inkludert pancytopeni, må behandlingen med Arava og annen myelosuppressiv behandling som gis samtidig avbrytes, og utvaskingsprosedyre initieres.

Kombinasjon med andre behandlingsregimer

Samtidig bruk av leflunomid og antimalariamidler brukt ved revmatiske sykdommer (f.eks. klorokin og hydroksyklorokin), intramuskulært eller peroralt gull, D-penicillamin, azatioprin og andre immunsuppressive midler inkludert tumornekrosefaktor alfa-hemmere er ikke tilstrekkelig undersøkt i randomiserte studier på nåværende tidspunkt (unntatt metotreksat, se pkt. 4.5.). Risikoen assosiert med kombinasjonsbehandling, særlig ved langtidsbehandling, er ukjent. Siden slik behandling kan føre til additiv eller til og med synergistisk toksisitet (f.eks. hepato- eller hematotoksitet), er kombinasjon med annet sykdomsmodifiserende antirevmatikum (f.eks. metotreksat) ikke tilrådelig.

Samtidig bruk av teriflunomid og leflunomid er ikke anbefalt siden leflunomid er modersubstansen til teriflunomid.

Bytte til annen behandling

Siden leflunomid forblir lenge i kroppen, kan bytte til et annet sykdomsmodifiserende antirevmatikum (f.eks. metotreksat), uten at en utvaskingsprosedyre er gjennomført (se nedenfor), øke muligheten for tilleggsrisiko selv lenge etter byttet (dvs. kinetiske interaksjoner, organotoksitet).

På lignende måte kan ny behandling med hepatotoksiske eller hematotoksiske legemidler (f.eks. metotreksat) føre til økt forekomst av bivirkninger. Initiering av leflunomidbehandlingen skal derfor vurderes nøye med hensyn til disse nytte/risiko-aspektene, og det anbefales grundigere kontroll i den initiale fasen etter legemiddelbyttet.

Hudreaksjoner

Ved ulcerøs stomatitt bør leflunomid seponeres.

Svært sjeldne tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapportert hos pasienter behandlet med leflunomid. Så snart hud- og/eller slimhinnereaksjoner observeres, noe som styrker mistanken om slike alvorlige reaksjoner, skal behandlingen med Arava og andre mulige assosierte behandlinger avbrytes, og utvaskingsprosedyre av leflunomid straks initieres. I slike tilfeller er en fullstendig utvasking meget viktig, og ny behandling med leflunomid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pustuløs psoriasis og forverret psoriasis har blitt rapportert etter bruk av leflunomid. Avslutning av behandlingen kan vurderes utifra hensyn til pasientens sykdom og sykdomshistorie.

Hudsår kan oppstå hos pasienter under behandling med leflunomid. Ved mistanke om leflunomidassosiert hudsår eller hvis hudsår vedvarer til tross for egnet behandling, bør seponering av leflunomid og en fullstendig utvaskingsprosedyre vurderes. Beslutningen om å gjenoppta behandling med leflunomid etter hudsår bør være basert på klinisk vurdering av tilstrekkelig sårtilheling.

Infeksjoner

Det er kjent at legemidler med immunsuppressive egenskaper, som leflunomid, kan føre til at pasienter blir mer mottakelige for infeksjoner, inklusive opportunistiske infeksjoner. Infeksjoner kan få et mer alvorlig forløp, og kan derfor kreve tidlig og aggressiv behandling. Hvis alvorlige, ukontrollerte infeksjoner skulle forekomme, kan det bli nødvendig å avbryte leflunomidbehandlingen og utføre en utvaskingsprosedyre som beskrevet nedenfor.

Sjeldne tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blitt rapportert hos pasienter som fikk leflunomid sammen med andre immunosuppressiver.

Alle pasienter bør sjekkes for aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose i henhold til lokale retningslinjer før start av behandling. Dette kan inkludere medisinsk historie, mulig tidligere kontakt med tuberkulose, og/eller passende screening slik som røntgen, tuberkulintest og/eller interferon-gamma release assay (IGRA-test). Forskrivere må huske risikoen for falske negative tuberkulintestresultater, særlig hos pasienter som er alvorlig syke eller immunkompromitterte. Pasienter med tuberkulose i sykdomshistorien bør følges nøye opp pga. muligheten for reaktivering av infeksjonen.

Respiratoriske reaksjoner

Interstitiell lungesykdom og sjeldne tilfeller av pulmonal hypertensjon er rapportert under behandling med leflunomid (se pkt. 4.8). Risikoen for at dette skal inntreffe er økt hos pasienter med interstitiell lungesykdom i anamnesen. Interstitiell lungesykdom er en potensielt livstruende tilstand som kan oppstå akutt mens behandling pågår. Lungesyntomer som hoste og dyspné kan være grunnlag for seponering av behandlingen og for eventuelle videre undersøkelser.

Perifer nevropati

Tilfeller av perifer nevropati har blitt rapportert hos pasienter som tar Arava. Seponering av Arava førte til bedring hos de fleste pasientene. Imidlertid var det stor variasjon i endelig utfall, dvs. hos noen pasienter gikk nevropatien helt tilbake, mens andre pasienter fikk vedvarende symptomer. Alder over 60 år, samtidig bruk av nevrotoksiske legemidler og diabetes kan øke risikoen for perifer nevropati.

Hvis en pasient som tar Arava utvikler perifer nevropati, bør seponering og utvaskingsprosedyre vurderes (se pkt. 4.4).

Kolitt

Kolitt, inkludert mikroskopisk kolitt, har blitt rapportert hos pasienter som behandles med leflunomid. Hos pasienter som behandles med leflunomid og som opplever uforklarlig kronisk diaré, bør egnede diagnostiske prosedyrer utføres.

Blodtrykk

Blodtrykket må kontrolleres før start av leflunomidbehandling, og deretter med jevne mellomrom.

Reproduksjon (anbefaling for menn)

Mannlige pasienter skal gjøres oppmerksomme på risikoen for føtal toksisitet forårsaket av far under behandling. Sikker prevensjon skal brukes under leflunomidbehandling.

Det finnes ingen spesifikke data vedrørende risikoen for føtal toksisitet forårsaket av far under behandling. Dyrestudier har ikke blitt utført for å evaluere denne spesifikke risikoen. For å minimalisere eventuell risiko, bør menn som ønsker å gjøre en kvinne gravid vurdere å seponere leflunomid samt ta 8 g kolestyramin 3 ganger daglig i 11 dager eller 50 g aktivt kull 4 ganger daglig i 11 dager.

I begge tilfeller foretas første måling av plasmakonsentrasjonen av A771726 etter avsluttet inntak av kull/kolestyramin. Deretter måles den igjen etter en periode på minst 14 dager. Hvis begge målingene viser plasmakonsentrasjoner under 0,02 mg/l, og behandlingspausen har vart i minst 3 måneder, er risikoen for føtal toksisitet svært lav.

Utvaskingsprosedyre

Kolestyramin 8 g administreres 3 ganger daglig. Alternativt gis 50 g aktivt kull 4 ganger daglig. Varigheten av en fullstendig "washout" er vanligvis 11 dager, men kan endres avhengig av kliniske verdier og laboratoriefunn.

Laktose

Arava inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

Innvirkning på målt ionisert kalsiumnivå

Avhengig av analysemetode som brukes (f.eks. blodgassanalyse), kan måling av ionisert kalsiumnivå feilaktig vise nedsatte verdier ved behandling med leflunomid og/eller teriflunomid (den aktive metabolitten av leflunomid). Troverdigheten av observert, nedsatt ionisert kalsiumnivå hos pasienter som behandles med leflunomid eller teriflunomid må derfor vurderes. Ved tvilsomme verdier anbefales det å måle total albuminjustert serum kalsiumkonsentrasjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Et økt antall bivirkninger kan forekomme ved ny eller samtidig behandling med levertoksiske eller hematotoksiske legemidler, eller hvis leflunomidbehandlingen etterfølges av slike legemidler uten en utvaskingsperiode på forhånd (se også veiledning vedrørende kombinasjon med andre behandlinger, pkt. 4.4). Derfor er grundigere kontroll av leverenzymene og hematologiske parametere anbefalt i den første perioden etter legemiddelbytte.

Metotreksat

I en liten (n=30) studie hvor leflunomid (10-20 mg daglig) ble gitt samtidig med metotreksat (10-25 mg ukentlig) så man en økning i leverenzymene på 2-3 ganger utgangsnivåene hos 5 av 30 pasienter. Nivåene normaliserte seg igjen hos alle pasientene, hos 2 ved fortsatt behandling med begge legemidler og hos 3 etter seponering av leflunomid. Økning i leverenzymene over 3 ganger utgangsnivåene ble observert hos 5 andre pasienter. Alle disse tilfellene normaliserte seg også, 2 ved fortsatt behandling med begge legemidlene og 3 etter seponering av leflunomid.

Det ble ikke observert noen farmakokinetiske interaksjoner mellom leflunomid (10-20 mg daglig) og metotreksat (10-25 mg ukentlig) hos pasienter med revmatoid artritt.

Vaksinasjoner

Ingen kliniske data vedrørende effekten og sikkerheten av vaksinasjoner under leflunomidbehandling foreligger. Vaksinasjon med levende vaksiner er imidlertid ikke anbefalt. Det bør tas hensyn til den lange halveringstiden til leflunomid, dersom vaksinasjon med levende vaksiner etter seponering av Leflunomide Winthrop overveies.

Warfarin og andre antikoagulantia av kumarintype

Tilfeller av økt protrombintid har blitt rapportert ved samtidig bruk av leflunomid og warfarin. En farmakodynamisk interaksjon mellom warfarin og A771726 ble sett i en klinisk farmakologisk studie (se under). Nøyte oppfølging og monitorering av internasjonalt normalisert ratio (INR) anbefales derfor når warfarin eller andre kumarin-antikoagulanter brukes samtidig.

NSAIDs/kortikosteroider

Hvis pasienten allerede bruker ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og/eller kortikosteroider, kan disse brukes videre etter oppstart av leflunomid.

Påvirkning av andre legemidler på leflunomid

Kolestyramin eller aktivt kull

Det anbefales at pasienter som får leflunomid ikke behandles med kolestyramin eller aktivt kull, fordi dette fører til en rask og signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av A771726 (den aktive metabolitten til leflunomid; se også pkt. 5). Det antas at mekanismen er avbrytelse av enterohepatisk kretsløp og/eller gastrointestinal dialyse av A771726.

CYP450-hemmere og induktorer

In vitro inhiberingsstudier med humane levermikrosomer tyder på at cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 og 3A4 er involvert i biotransformasjon av leflunomid. En *in vivo* interaksjonsstudie med leflunomid og cimetidin (uspesifikk svak cytokrom P450-hemmer) har ikke vist signifikant påvirkning på A771726-eksponering. Etter samtidig administrering av en enkelt-dose av leflunomid til personer som fikk flere doser av rifampicin (uspesifikk cytokrom P450-induktor), økte maksimumsnivåene av A771726 med ca. 40 %, mens AUC ikke ble endret signifikant. Virkningsmekanismen er ukjent.

Påvirkning av leflunomid på andre legemidler:

Orale prevensjonsmidler

I en studie hvor leflunomid ble gitt samtidig med en trifasisk p-pille inneholdende 30 µg etinyløstradiol til friske frivillige kvinner, ble ikke antikonsepsjonseffekten redusert, og A771726-farmakokinetikken var innenfor de forventede områdene. En farmakokinetisk interaksjon med orale prevensjonsmidler ble sett med A771726 (se nedenfor).

De følgende farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjonsstudiene ble utført med A771726 (aktiv hovedmetabolitt av leflunomid). Siden tilsvarende legemiddelinteraksjoner ikke kan utelukkes for leflunomid ved anbefalte doser, bør de følgende studieresultatene og anbefalingene tas i betraktning hos pasienter som behandles med leflunomid:

Påvirkning på repaglinid (CYP2C8-substrat)

Etter gjentatte doser av A771726 var det en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC (henholdsvis 1,7 ganger og 2,4 ganger) for repaglinid, noe som tyder på at A771726 er en hemmer av CYP2C8 *in vivo*. Derfor anbefales oppfølging av pasienter som også bruker legemidler som metaboliseres av CYP2C8, som repaglinid, paklitaksel, pioglitason eller rosiglitason, siden disse kan få økt eksponering.

Påvirkning på koffein (CYP1A2-substrat)

Gjentatte doser av A771726 reduserte gjennomsnittlig C_{maks} og AUC for koffein (CYP1A2-substrat) med henholdsvis 18 % og 55 %, noe som tyder på at A771726 er en svak induktor av CYP1A2 *in vivo*. Legemidler som metaboliseres av CYP1A2 (som duloksetin, alosetron, teofyllin og tizanidin) bør derfor brukes med forsiktighet under behandlingen, siden effekten av disse legemidlene kan bli redusert.

Påvirkning på organisk aniontransportør 3 (OAT3)-substrater

Etter gjentatte doser av A771726 var det en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC (henholdsvis 1,43 ganger og 1,54 ganger) for cefaklor, noe som tyder på at A771726 er en hemmer av OAT3 *in vivo*. Forsiktighet er derfor påkrevd ved samtidig behandling med OAT3-substrater som cefaklor, benzylpenicillin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat, zidovudin.

Påvirkning på BCRP (brystkreftresistensprotein) og/eller organisk aniontransporterende polypeptid B1 og B3 (OATP1B1/B3)-substrater

Etter gjentatte doser av A771726 var det en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC (henholdsvis 2,65 ganger og 2,51 ganger) for rosuvastatin. Økningen i plasmaeksponering av rosuvastatin hadde imidlertid ingen tydelig innvirkning på HMG-CoA-reduktaseaktivitet. Ved samtidig bruk bør dosen av rosuvastatin ikke overstige 10 mg en gang daglig. For andre BCRP-substrater (f.eks. metotreksat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doksorubicin) og OATP-familien, spesielt HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotreksat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), bør forsiktighet utvises ved samtidig behandling. Pasienter bør følges nøye opp med hensyn til tegn og symptomer på for høy eksponering for legemidlene, og dosereduksjon av disse legemidlene bør vurderes.

Påvirkning på orale prevensjonsmidler (0,03 mg etinyløstradiol og 0,15 mg levonorgestrel)

Etter gjentatte doser av A771726 var det en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC₀₋₂₄ (henholdsvis 1,58 ganger og 1,54 ganger) for etinyløstradiol og i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC₀₋₂₄ (henholdsvis 1,33 ganger og 1,41 ganger) for levonorgestrel. Selv om denne interaksjonen ikke er antatt å påvirke effekten av orale prevensjonsmidler, så bør det tas i betraktning ved valg av oralt prevensjonsmiddel.

Påvirkning på warfarin (CYP2C9-substrat)

Gjentatte doser av A771726 hadde ingen påvirkning på farmakokinetikken til S-warfarin, noe som tyder på at A771726 ikke er en induktor eller hemmer av CYP2C9. En 25 % reduksjon i maksimumsnivå av internasjonalt normalisert ratio (INR) ble imidlertid sett når A771726 ble gitt sammen med warfarin sammenlignet med warfarin alene. Nøye oppfølging og kontroll av INR er derfor anbefalt når warfarin brukes samtidig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Den aktive metabolitten av leflunomid, A771726, mistenkes å forårsake alvorlige misdannelser ved bruk under graviditet. Arava er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Kvinner i fertil alder må bruke adekvat prevensjon under og opp til 2 år etter behandling (se punktet "Behandlingspause" nedenfor) eller opp til 11 dager etter behandlingen (se punktet "Utvaskingsprosedyre" nedenfor).

Pasienten skal informeres om å kontakte lege hvis menstruasjonen er forsinket eller det er annet som kan tyde på graviditet, slik at graviditetstest kan utføres. Hvis graviditetstesten er positiv, må legen og pasienten diskutere risiko ved graviditet. Det er mulighet for at hurtig senkning av plasmakonsentrasjonen av aktiv metabolitt, med oppstart av nedenfor beskrevne eliminasjonsprosedyre, ved første tegn på uteblitt menstruasjon kan redusere den mulige skadevirkning av leflunomid på fosteret.

En liten prospektiv studie fulgte en gruppe kvinner (n = 64) som ble gravide uten at det var planlagt og som tok Arava i en periode inntil tre uker etter befruktning og etter dette gjennomgikk en prosedyre med legemiddelutvasking. Ingen signifikante forskjeller ($p = 0,13$) ble sett i totalantallet av store strukturelle misdannelser (5,4 %) sammenlignet med en av sammenligningsgruppene (4,2 % i en gruppe med samme sykdom [n=108] og 4,2 % i friske gravide kvinner [n=78]).

For kvinner som behandles med leflunomid, og som ønsker å bli gravide, anbefales én av følgende prosedyrer for å sikre at fosteret ikke blir eksponert for toksiske konsentrasjoner av A771726 (dvs. lavere enn 0,02 mg/l):

Behandlingspause

Plasmanivået av A771726 kan forventes å være over 0,02 mg/l i en lang periode. Konsentrasjonen kan forventes å synke til under 0,02 mg/l ca. 2 år etter seponering av leflunomid.

Etter 2 års behandlingspause, foretas første måling av plasmakonsentrasjonen av A771726. Deretter må plasmakonsentrasjonen måles igjen etter en periode på minst 14 dager. Hvis begge disse målingene viser konsentrasjoner under 0,02 mg/l, forventes ikke teratogen risiko.

For ytterligere informasjonen om plasmakonsentrasjonstesten, vennligst kontakt innehaver av markedsføringstillatelsen eller den lokale representanten (se pkt. 7).

Utvaskingsprosedyre

Etter seponering av leflunomid gis:

- 8 g kolestyramin 3 ganger daglig i 11 dager,
- alternativt 50 g aktivt kull 4 ganger daglig i 11 dager.

Selv etter en av ovenstående utvaskingsprosedyrer, er det nødvendig med to separate tester med minst 14 dagers mellomrom og en pause på halvannen måned fra første gang plasmakonsentrasjonen er under 0,02 mg/l til befruktning skjer.

Fertile kvinner bør informeres om at en pause på 2 år etter behandlingsstopp er nødvendig før de kan bli gravide. Hvis en pause på opp til ca. 2 år med sikker prevensjon ikke anses som praktisk gjennomførbart, kan en profylaktisk utvaskingsprosedyre anbefales.

Både kolestyramin og aktivt kull kan påvirke absorpsjonen av østrogener og progestogener, slik at sikker prevensjon ikke kan garanteres med p-piller under utvaskingsprosedyren med kolestyramin eller aktivt kull. Alternative prevensjonsmetoder anbefales.

Amming

Dyrestudier indikerer at leflunomid og dets metabolitter utskilles i morsmelk. Ammende kvinner skal derfor ikke bruke leflunomid.

Fertilitet

Resultater fra fertilitetsstudier på dyr har ikke vist påvirkning på fertilitet hos hanner eller hunner, men bivirkninger på forplantningsorganer hos hanner ble sett i toksisitetsstudier med gjentatte doseringer (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ved bivirkninger som svimmelhet, kan pasientens konsentrasjonsevne og reaksjonsevne svekkes. I slike tilfeller bør pasienten ikke kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene med leflunomid er: mild økning av blodtrykket, leukopeni, parestesi, hodepine, svimmelhet, diaré, kvalme, oppkast, påvirkning av munnslimhinnen (f.eks. aftøs stomatitt, munnsår), abdominalsmerter, økt hårtap, eksem, utslett (inkludert makulopapuløst utslett), pruritus, tørr hud, tenosynovitt, økning av CK, anoreksi, vekttap (vanligvis ubetydelig), asteni, milde allergiske reaksjoner og forhøyede leverparametere (transaminaser [spesielt ALAT], sjeldnere gamma GT, alkalisk fosfatase, bilirubin).

Klassifisering av forventede bivirkningsfrekvenser:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Sjeldne: alvorlige infeksjoner, inklusive sepsis som kan være fatal.

Som andre legemidler med immunsuppressiv effekt, kan leflunomid øke mottakeligheten for infeksjoner, inklusive opportunistiske infeksjoner (se også pkt. 4.4). Derfor kan den totale forekomsten av infeksjoner øke (spesielt rhinitt, bronkitt og pneumoni).

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Risiko for malignitet, særlig lymfoproliferative sykdommer, er økt under behandling med visse immunsuppressive legemidler.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: leukopeni (leukocytter > 2 g/l)

Mindre vanlige: anemi, mild trombocytopeni (trombocytter < 100 g/l)

Sjeldne: pancytopeni (antagelig via antiproliferativ mekanisme), leukopeni (leukocytter < 2 g/l), eosinofili

Svært sjeldne: agranulocytose

Nylig eller samtidig behandling eller sammenhengende bruk av potensielle myelotoksiske midler kan være assosiert med økt risiko for hematologiske effekter.

Forstyrrelser i immunsystemet

Vanlige: milde allergiske reaksjoner

Svært sjeldne: alvorlige anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, vaskulitt, inkludert kutan nekrotiserende vaskulitt

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: økning av CK
Mindre vanlige: hypokalemi, hyperlipidemi, hypofosfatemi,
Sjeldne: økning av LDH
Ikke kjent: hypourikemi

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: angst

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: parestesi, hodepine, svimmelhet, perifer nevropati

Hjertesykdommer

Vanlige: mild økning av blodtrykket
Sjeldne: alvorlig økning av blodtrykket

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: interstitiell lungesykdom (inkl. interstitiell pneumonitt) som kan være livstruende.
Ikke kjent: pulmonal hypertensjon

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: kolitt, inkludert mikroskopisk kolitt, som lymfocytisk kolitt, kollagen kolitt, diaré, kvalme, oppkast, påvirkning av munnslimhinnen (f.eks. aftøs stomatitt, munnsår), abdominalsmerter
Mindre vanlige: smaksforstyrrelser
Svært sjeldne: pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige: forhøyede leverparametere (transaminaser [spesielt ALAT], sjeldnere gamma GT, alkalisk fosfatase, bilirubin)
Sjeldne: hepatitt, gulsott/kolestase
Svært sjeldne: alvorlig leverskade som leversvikt og akutt levernekrose som kan være fatal

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: økt hårtap, eksem, utslett (inkludert makulopapuløst utslett), pruritus, tørr hud
Mindre vanlige: urtikaria
Svært sjeldne: toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme
Ikke kjent: kutan lupus erythematosus, pustuløs psoriasis eller forverret psoriasis, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), hudsår

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: tenosynovitt
Mindre vanlige: seneruptur

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent: nyresvikt

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Ikke kjent: marginal (reversibel) reduksjon av spermiekonsentrasjon, totalt spermieantall og hurtig progressiv bevegelighet.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: anoreksi, vekttap (vanligvis ubetydelig), asteni

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det har vært rapportert kronisk overdose hos pasienter som daglig har inntatt Arava i doser på opp til fem ganger anbefalt daglig dose, og akutt overdose hos voksne og barn har vært rapportert. Ingen bivirkninger ble rapportert hos majoriteten av enkeltrapporter av overdose. Bivirkninger i samsvar med sikkerhetsprofilen for leflunomid var: abdominalsmerter, kvalme, diaré, forhøyede leverenzymmer, anemi, leukopeni, pruritus og utslett.

Behandling

Ved overdose eller forgiftning anbefales det å gi kolestyramin eller aktivt kull for å fremskynde utskillelsen. Kolestyramin gitt peroralt i en dose på 8 g tre ganger daglig i 24 timer til tre friske frivillige, reduserte plasmanivået av A771726 med ca. 40 % i løpet av 24 timer og med 49-65 % i løpet av 48 timer.

Administrering av aktivt kull (pulver blandet ut til en suspensjon), enten peroralt eller via sonde (50 g hver 6. time i 24 timer), har vist seg å redusere plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten A771726 med 37 % i løpet av 24 timer og med 48 % i løpet av 48 timer.

Disse utvaskingsprosedyrene kan gjentas hvis klinisk nødvendig.

Studier med både hemodialyse og CAPD (chronic ambulatory peritoneal dialysis) indikerer at A771726, hovedmetabolitten til leflunomid, ikke er dialyserbar.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04A A13.

Farmakologi hos mennesker

Leflunomid er et sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel med antiproliferative egenskaper.

Farmakologi hos dyr

Leflunomid er effektivt i dyremodeller av artritt og andre autoimmune sykdommer og transplantasjon, særlig hvis det gis i løpet av sensibiliseringsfasen. Det har immunmodulerende/immunsuppressive karakteristika, virker som et antiproliferativt middel og har antiinflammatoriske egenskaper. Leflunomid har i dyremodeller vist best beskyttende effekt på autoimmune sykdommer når det blir gitt tidlig i sykdomsforløpet.

In vivo blir leflunomid raskt og nærmest fullstendig metabolisert til A771726, som er aktivt *in vitro* og som antas å være ansvarlig for den terapeutiske effekten.

Virkningsmekanisme

A771726, den aktive metabolitten til leflunomid, inhiberer det humane enzymet dihydroorotat-dehydrogenase (DHODH) og viser antiproliferativ aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Revmatoid artritt

Effekten av Arava i behandlingen av revmatoid artritt er vist i 4 kontrollerte studier (1 i fase II og 3 i fase III). I fase II-studien, studie YU203, ble 402 personer med aktiv revmatoid artritt randomisert til placebo (n = 102), leflunomid 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) eller 25 mg daglig (n = 104). Behandlingen varte i 6 måneder.

Alle leflunomidpasientene i fase III-studiene fikk en startdose på 100 mg i 3 dager.

I studie MN301 ble 358 personer med aktiv revmatoid artritt randomisert til leflunomid 20 mg daglig (n = 133), sulfasalazin 2 g daglig (n = 133) eller placebo (n = 92). Behandlingen varte i 6 måneder.

Studie MN303 var en valgfri 6-måneders blindet fortsettelse av MN301 uten placeboarmen, hvilket ga en 12 måneders sammenligning av leflunomid og sulfasalazin.

I studie MN302 ble 999 personer med aktiv revmatoid artritt randomisert til leflunomid 20 mg daglig (n = 501) eller metotreksat 7,5 mg pr. uke økende til 15 mg pr. uke (n = 498). Folattilskudd var valgfritt og ble bare benyttet av 10 % av pasientene. Behandlingen varte i 12 måneder.

I studie US301 ble 482 personer med aktiv revmatoid artritt randomisert til leflunomid 20 mg daglig (n = 182), metotreksat 7,5 mg pr. uke økende til 15 mg pr. uke (n = 182) eller placebo (n = 118). Alle pasienter fikk 1 mg folat 2 ganger daglig. Behandlingen varte i 12 måneder.

Leflunomid ved en daglig dose på minst 10 mg (10-25 mg i studie YU203, 20 mg i studiene MN301 og US301) var statistisk signifikant bedre enn placebo når det gjaldt å redusere tegn og symptomer på revmatoid artritt i alle 3 placebo-kontrollerte studier. ACR (American College of Rheumatology)-responsratene i studie YU203 var 27,7 % for placebo, 31,9 % for 5 mg, 50,5 % for 10 mg og 54,5 % for 25 mg daglig. I fase III-studiene var ACR-responsratene for leflunomid 20 mg/dag versus placebo 54,6 % versus 28,6 % (studie MN301) og 49,4 % versus 26,3 % (studie US301). Etter 12 måneder med aktiv behandling var ACR-responsratene hos leflunomidpasientene 52,3 % (studie MN301/303), 50,5 % (studie MN302) og 49,4 % (studie US301) sammenlignet med 53,8 % (studie MN301/303) hos sulfasalazinpasienter, 64,8 % (studie MN302) og 43,9 % (studie US301) hos metotreksatpasienter. I studie MN302 hadde leflunomid signifikant mindre effekt enn metotreksat. Det ble imidlertid ikke observert signifikante forskjeller mellom leflunomid og metotreksat når det gjaldt de primære effektparametrene i studie US301. Ingen forskjeller ble observert mellom leflunomid og sulfasalazin (studie MN301). Effekten av leflunomidbehandling ble observert innen 1 måned, og den stabiliserte seg innen 3-6 måneder og fortsatte gjennom behandlingsforløpet.

En randomisert, dobbeltblindet, parallell gruppestudie sammenlignet den relative effekten av to ulike daglige vedlikeholdsdoser av leflunomid, 10 mg og 20 mg. Resultatene viser at en vedlikeholdsdose på 20 mg var mer effektiv enn 10 mg, på den annen side var sikkerhetsprofilen gunstigere for vedlikeholdsdosen på 10 mg.

Pediatrisk populasjon

Leflunomid er blitt undersøkt i en enkelt multisenter, randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 94 pasienter (47 per arm) med polyartikulær juvenil revmatoid artritt (JRA). Pasientene var 3–17 år gamle med aktiv polyartikulær JRA uavhengig av type ved debut, og de var ikke tidligere behandlet med metotreksat eller leflunomid. I denne studien var startdosen og vedlikeholdsdosen av leflunomid valgt ut ifra tre vektclasser: < 20 kg, 20-40 kg, og > 40 kg. Etter 16 uker med behandling var forskjellen i responsratene statistisk signifikant i favør av metotreksat for JRA. "Definition of Improvement (DOI)" ≥ 30 % (p=0,02). Blant de som fikk effekt av behandlingen, varte responsen i 48 uker (se pkt. 4.2).

Mønsteret for bivirkninger av leflunomid og metotreksat ser ut til å være likt, men dosene brukt hos de lettere pasientene gav relativ lav eksponering (se pkt. 5.2). Disse dataene gir ikke grunnlag for anbefaling av en effektiv og sikker dose.

Psoriasisartritt

Effekten av Arava ble vist i en kontrollert, randomisert, dobbeltblindet studie av 188 pasienter med psoriasisartritt behandlet med 20 mg daglig (studie 3L01). Behandlingstiden var 6 måneder.

Leflunomid 20 mg daglig var signifikant bedre enn placebo med hensyn til reduksjon av artrittsymptomer hos pasienter med psoriasisartritt: PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria)-responsratene var 59 % i leflunomidgruppen og 29,7 % i placebogruppen ved 6 måneder ($p < 0,0001$). Effekten av leflunomid hva angår funksjonsforbedring og reduksjon av hudlesjoner var begrenset.

Studier etter markedsføring

En randomisert klinisk studie undersøkte responsraten for klinisk effekt hos pasienter med tidlig RA som ikke hadde brukt DMARDs tidligere ($n=121$) som fikk enten 20 mg eller 100 mg leflunomid i to parallelle grupper i løpet av den innledende tre dagers dobbelt-blinde perioden. Den innledende perioden ble fulgt av en ikke-blindet vedlikeholdsperiode på tre måneder, der begge grupper fikk 20 mg leflunomid daglig. Det ble ikke sett noen økt samlet fordel i studiepopulasjonen ved bruk av startdose. Sikkerhetsdata fra begge behandlingsgruppene var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen for leflunomid, men forekomsten av gastrointestinale bivirkninger og forhøyede leverenzymverdier hadde en tendens til å være høyere i gruppen som fikk 100 mg leflunomid som startdose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Leflunomid omdannes hurtig til den aktive metabolitten A771726 via førstepassasjemetabolisme (ringåpning) i tarmveggen og leveren. I en studie med radioaktivt merket ^{14}C -leflunomid hos tre friske frivillige, ble det ikke gjenfunnet uforandret leflunomid i plasma, urin eller feces. I andre studier er uforandret leflunomid i sjeldne tilfeller gjenfunnet i plasma, og da i plasmakonsentrasjoner i ng/ml. A771726 var den eneste radiomerkede metabolitten som ble gjenfunnet i plasma. Denne metabolitten er ansvarlig for så å si all aktivitet av Arava *in vivo*.

Absorpsjon

Utskillelsesdata fra ^{14}C -studien indikerte at minst omkring 82-95 % av dosen blir absorbert. Tiden til maksimal plasmakonsentrasjon av A771726 nås er meget varierende, og maksimale plasmakonsentrasjoner kan forekomme 1-24 timer etter inntak av en enkelt-dose. Leflunomid kan tas i forbindelse med måltid siden absorpsjonen er uendret, uavhengig av om pasienten er fastende eller ei. På grunn av den meget lange halveringstiden til A771726 (ca. 2 uker) ble det i kliniske studier brukt en startdose på 100 mg i 3 dager for raskt å oppnå steady state-plasmakonsentrasjoner av A771726. Uten en startdose ville det tatt nærmere 2 måneder å oppnå steady state-plasmakonsentrasjoner. I flerdosestudier med pasienter med revmatoid artritt, var de farmakokinetiske parametrene for A771726 lineære i doseringsintervallet 5-25 mg. I disse studiene var den kliniske effekten i stor grad relatert til plasmakonsentrasjonen av A771726 og til den daglige dosen av leflunomid. Ved et dosenivå på 20 mg/døgn er den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen av A771726 ved steady state ca. 35 µg/ml. Ved steady state akkumulerer plasmakonsentrasjonene 33-35 ganger sammenlignet med en enkelt-dose.

Distribusjon

I humant plasma er A771726 i uttalt grad proteinbundet (albumin). Den ubundne fraksjonen av A771726 er ca. 0,62 %. Bindingen av A771726 er lineær i det terapeutiske konsentrasjonsområdet. Binding av A771726 syntes å være litt redusert og mer variabel i plasma fra pasienter med revmatoid artritt eller kronisk nyresvikt. Den uttalte proteinbindingen av A771726 kan føre til fortrengning av andre legemidler med høy proteinbinding. *In vitro*-interaksjonsstudier på plasmaproteinbinding med warfarin ved klinisk relevante konsentrasjoner, viste imidlertid ingen interaksjoner. Tilsvarende studier viste at ibuprofen og diklofenak ikke fortrengte A771726, mens den ubundne fraksjonen av A771726 økte 2-3 ganger ved tilstedeværelse av tolbutamid. A771726 fortrengte ibuprofen, diklofenak og tolbutamid, men den ubundne fraksjonen av disse legemidlene økte kun med 10 % - 50

%. Det finnes ingen indikasjoner på at disse effektene er klinisk relevante. I overensstemmelse med den uttalte proteinbindingen, har A771726 et lite distribusjonsvolum (ca. 11 liter). Det skjer ikke fortrinnsberettiget opptak i erytrocytter.

Biotransformasjon

Leflunomid er metabolisert til én primær (A771726) og mange mindre vesentlige metabolitter, inkludert TFMA (4-trifluormetylanilin). Den metabolske biotransformasjonen av leflunomid til A771726 og påfølgende metabolisering av A771726 kontrolleres ikke av ett enkelt enzym, og har vist seg å finne sted i mikrosomale og cytosoliske cellulære fraksjoner. Interaksjonsstudier med cimetidin (uspesifikk cytokrom P450-hemmer) og rifampicin (uspesifikk cytokrom P450-induktor), tyder på at cytokrom P450-enzymet *in vivo* kun i liten grad er involvert i metaboliseringen av leflunomid.

Eliminasjon

Eliminasjon av A771726 er langsom og karakterisert av en tilsynelatende clearance på ca. 31 ml/time. Eliminasjonshalveringstiden hos pasienter er ca. 2 uker. Etter administrering av en radiomerket dose av leflunomid, ble radioaktiviteten utskilt i like mengder i feces, sannsynligvis via biliær eliminasjon, og i urinen. A771726 kunne fortsatt detekteres i urin og feces 36 dager etter en enkelt administrering. Hovedmetabolittene i urin var glukuronidprodukter dannet fra leflunomid (hovedsakelig oppsamlet i tiden 0-24 timer) og et oksanilderivat dannet fra A771726. Hovedmetabolitten i feces var A771726.

Administrering av en peroral suspensjon av aktivt kull eller kolestyramin fører til en rask og signifikant økning av eliminasjonen av A771726 og fall i plasmakonsentrasjonen hos mennesker (se pkt. 4.9). Dette antas å skyldes en gastrointestinal dialysemekanisme og/eller en avbrytelse av enterohepatisk kretsløp.

Nedsatt nyrefunksjon

Leflunomid administrert som en enkeltdose på 100 mg ble gitt til 3 hemodialysepasienter og til 3 pasienter i kontinuerlig peritonealdialyse (CAPD). Farmakokinetikken til A771726 hos CAPD-pasienter så ut til å være tilsvarende som hos friske frivillige. Hos hemodialysepasienter ble det observert en raskere eliminasjon av A771726 som ikke hadde sammenheng med ekstraksjon av legemiddel i dialysatet.

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende behandling av pasienter med nedsatt leverfunksjon. Den aktive metabolitten A771726 er i høy grad proteinbundet og elimineres via hepatisk metabolisering og biliær sekresjon. Disse prosessene kan muligens påvirkes av hepatisk dysfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til A771726 etter oral administrering av leflunomid er blitt undersøkt hos 73 pediatriske pasienter med polyartikulær juvenile revmatoid artritt (JRA) i alderen 3 til 17 år. Det ble vist at pediatriske pasienter med kroppsvekt ≤ 40 kg har redusert systemisk eksponering (målt ved C_{ss}) av A771726 sammenlignet med voksne pasienter med revmatoid artritt (se pkt. 4.2).

Eldre

Farmakokinetiske data hos eldre (> 65 år) er begrenset, men er tilsvarende farmakokinetikken hos yngre voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Leflunomid, administrert peroralt og intraperitonealt, har blitt studert i akutte toksisitetstudier hos mus og rotter. Gjentatt peroral administrering av leflunomid til mus i opp til 3 måneder, til rotter og

hunder i opp til 6 måneder og til aper i opp til 1 måned, viste at målorganene for toksisitet hovedsakelig var benmarg, blod, gastrointestinaltraktus, hud, milt, thymus og lymfeknuter. De primære effekter er anemi, leukopeni, redusert trombocytall og panmyelopati, hvilket gjenspeiler forbindelsens primære virkningsmekanisme (hemming av DNA-syntesen). Hos rotter og hunder ble det funnet Heinz-legemer og/eller Howell-Jollys legemer. Andre effekter funnet på hjerte, lever, cornea og luftveiene kan forklares som infeksjoner grunnet immunsuppresjon. Toksisitet hos dyr ble sett ved doser tilsvarende terapeutiske doser til mennesker.

Leflunomid er ikke mutagent. Den mindre fremtredende metabolitten TFMA (4-trifluormetylanilin) har imidlertid forårsaket klastogenisitet og punktmutasjoner *in vitro*, mens det foreligger utilstrekkelig informasjon på dets potensielle mulighet for også å utøve denne effekten *in vivo*.

I en karsinogenisitsstudie på rotter viste leflunomid ikke karsinogent potensiale. I en karsinogenisitsstudie på mus ble det observert økt forekomst av malignt lymfom hos hanner i den gruppen som fikk høyeste dose. Dette ble antatt å være på grunn av den immunsuppressive aktiviteten av leflunomid. Hos hunnmus ble det observert en økt forekomst av bronkiole-alveolære adenomer og lungekarsinomer som var doseavhengige. Betydningen av disse funnene hos mus med hensyn til den kliniske bruken av leflunomid er usikker.

Leflunomid er ikke antigen i dyremodeller.

Leflunomid er embryotoksisk og teratogent hos rotter og kaniner ved doser i det terapeutiske doseintervallet til mennesker, og i toksisitetsforsøk med gjentatt dosering er det sett bivirkninger på forplantningsorganer hos hanner. Fertiliteten ble ikke nedsatt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjernen:

Maisstivelse

Povidon (E1201)

Krysspovidon (E1202)

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat (E470b)

Laktosemonohydrat

Filmdrasjering:

Talkum (E553b)

Hypromellose (E464)

Titandioksid (E171)

Makrogol 8000

Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister: Oppbevares i originalpakningen.

Boks: Hold boksen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister: Aluminium/aluminiumblister. Pakningsstørrelser: 30 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Boks: Vidhalset 100 ml HDPE-boks, med skrukork og integrert tørkemiddelbeholder, inneholder enten 30, 50 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. september 1999
Dato for siste fornyelse: 2. september 2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Arava 100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 100 mg leflunomid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 138,42 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvit til nesten hvit, rund, filmdrasjert tablett, merket "ZBP" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Leflunomid er indisert til behandling av voksne pasienter med:

- aktiv revmatoid artritt som et sykdomsmodifiserende antirevmatisk middel (DMARD),
- aktiv psoriasisartritt.

Nylig eller samtidig behandling med hepatotoksiske eller hematotoksiske DMARDs (f.eks. metotreksat) kan føre til økt forekomst av alvorlige bivirkninger, og initiering av leflunomidbehandlingen må derfor vurderes nøye med hensyn til disse nytte/risiko-aspektene.

Bytte fra leflunomid til annen DMARD uten en forutgående utvaskingsprosedyre (se pkt. 4.4) kan dessuten føre til økt risiko for alvorlige bivirkninger, selv lang tid etter byttet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Arava bør igangsettes og overvåkes av leger med erfaring i behandling av revmatoid artritt og psoriasisartritt.

Kontroll av alaninaminotransferase (ALAT) eller serumglutamopyruvattransferase (SGPT) og en telling av alle blodceller, inkludert differensialtelling av hvite blodceller og telling av trombocytter, må foretas samtidig og med samme frekvens:

- før start av behandling med leflunomid
- hver 2. uke de første seks måneder av behandlingen, og
- deretter hver 8. uke (se pkt. 4.4).

Dosering

- Ved revmatoid artritt: leflunomidbehandling innledes vanligvis med en startdose på 100 mg én gang daglig i 3 dager. Ved å utelate startdosen kan risikoen for bivirkninger reduseres (se pkt. 5.1).
Anbefalt vedlikeholdsdose er 10-20 mg leflunomid én gang daglig avhengig av hvor alvorlig (aktiv) sykdommen er.

- Ved psoriasisartritt: leflunomidbehandling innledes med en startdose på 100 mg én gang daglig i 3 dager.
Anbefalt vedlikeholdsdose er 20 mg leflunomid én gang daglig (se pkt. 5.1).

Innsettende terapeutisk effekt sees vanligvis etter 4 til 6 uker og kan forbedres i opp til 4 til 6 måneder.

Ingen dosejusteringer er anbefalt hos pasienter med lett nyresvikt.

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter over 65 år.

Pediatrisk populasjon

Arava anbefales ikke til pasienter under 18 år da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått for behandling av juvenil revmatoid artritt (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Arava tabletter er til oral bruk. Tablettene svelges hele med en tilstrekkelig mengde væske. Absorpsjonsgraden av leflunomid påvirkes ikke av samtidig inntak av mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet (spesielt ved tidligere Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme) overfor virkestoffet, overfor den viktigste aktive metabolitten teriflunomid eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med nedsatt leverfunksjon.
- Pasienter med alvorlig immunsvikt, f.eks. AIDS.
- Pasienter med signifikant nedsatt benmargsfunksjon eller signifikant anemi, leukopeni, nøytropeni eller trombocytopeni av andre grunner enn revmatoid artritt eller psoriasisartritt.
- Pasienter med alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).
- Pasienter med moderat til alvorlig nyresvikt, da det ikke foreligger tilstrekkelig klinisk erfaring hos denne pasientgruppen.
- Pasienter med alvorlig hypoproteinemi, f.eks. nefrotisk syndrom.
- Gravide eller fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon under behandling med leflunomid, og deretter så lenge plasmanivåene av den aktive metabolitten er over 0,02 mg/l (se pkt. 4.6). Graviditet må utelukkes før initiering av leflunomidbehandling.
- Ammende kvinner (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig behandling med hepatotoksiske eller hematotoksiske DMARDs (f.eks. metotreksat) frarådes.

Den aktive metabolitten til leflunomid, A771726, har en lang halveringstid, vanligvis 1-4 uker. Alvorlige, uønskede effekter kan oppstå (f.eks. hepatotoksisitet, hematotoksisitet eller allergiske reaksjoner, se nedenfor), selv om behandlingen med leflunomid er avsluttet. Dersom slike tilstander inntreffer, eller dersom A771726 av andre grunner raskt må fjernes fra kroppen, må utvaskingsprosedyren følges. Prosedyren kan gjentas når det er klinisk nødvendig.

For utvaskingsprosedyre og andre anbefalinger i tilfeller der graviditet er ønskelig, eller dersom utilsiktet graviditet skulle oppstå, se pkt. 4.6.

Leverpåvirkninger

Sjeldne tilfeller av alvorlig leverskade, inkludert tilfeller med fatal utgang, er rapportert under behandling med leflunomid. De fleste tilfeller oppstod i løpet av de første seks måneder av behandling. Samtidig behandling med andre levertoksiske legemidler var ofte til stede. Det er meget viktig at monitoreringsanbefalingene følges nøye.

ALAT må kontrolleres før behandlingsstart med leflunomid og med samme frekvens som telling av alle blodceller (hver 2. uke) de første seks måneder av behandlingen, deretter hver 8. uke.

Ved forhøyet ALAT på mellom 2 og 3 ganger øvre normalverdi, bør dosereduksjon fra 20 mg til 10 mg vurderes og monitorering må foretas ukentlig. Hvis ALAT-økning over 2 ganger øvre normalverdi vedvarer, eller hvis ALAT øker til over 3 ganger øvre normalverdi, må behandling med leflunomid avsluttes og utvaskingsprosedyre settes i gang. Det anbefales å fortsette monitorering av leverenzymer etter avsluttet behandling med leflunomid til leverenzyminivåene har sunket til det normale.

På grunn av muligheten for levertoksiske tilleggseffekter, anbefales det at alkoholinntak unngås under behandling med leflunomid.

Siden den aktive metabolitten til leflunomid, A771726, er sterkt proteinbundet og utskilles via levermetabolisme og biliær sekresjon, er det ventet at plasmanivået av A771726 er forhøyet hos pasienter med hypoproteinemi. Arava er kontraindisert hos pasienter med alvorlig hypoproteinemi eller nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Hematologiske reaksjoner

Både ALAT og en telling av alle blodceller, inkludert differensialtelling av hvite blodceller og trombocytter, må utføres før behandlingen med leflunomid innledes, hver 2. uke de første 6 månedene av behandlingen og deretter hver 8. uke.

Risikoen for hematologiske forstyrrelser er økt hos pasienter som tidligere har hatt anemi, leukopeni og/eller trombocytopeni, og hos pasienter med nedsatt benmargsfunksjon eller som har risiko for benmargssuppresjon. Dersom slike effekter oppstår, bør man vurdere en utvaskingsprosedyre (se nedenfor) for å redusere plasmanivåene av A771726.

Ved alvorlige hematologiske reaksjoner, inkludert pancytopeni, må behandlingen med Arava og annen myelosuppressiv behandling som gis samtidig avbrytes, og utvaskingsprosedyre initieres.

Kombinasjon med andre behandlingsregimer

Samtidig bruk av leflunomid og antimalariamidler brukt ved revmatiske sykdommer (f.eks. klorokin og hydroksyklorokin), intramuskulært eller peroralt gull, D-penicillamin, azatioprin og andre immunsuppressive midler inkludert tumornekrosefaktor alfa-hemmere er ikke tilstrekkelig undersøkt i randomiserte studier på nåværende tidspunkt (unntatt metotreksat, se pkt. 4.5.). Risikoen assosiert med kombinasjonsbehandling, særlig ved langtidsbehandling, er ukjent. Siden slik behandling kan føre til additiv eller til og med synergistisk toksisitet (f.eks. hepato- eller hematotoksitet), er kombinasjon med annet sykdomsmodifiserende antirevmatikum (f.eks. metotreksat) ikke tilrådelig.

Samtidig bruk av teriflunomid og leflunomid er ikke anbefalt siden leflunomid er modersubstansen til teriflunomid.

Bytte til annen behandling

Siden leflunomid forblir lenge i kroppen, kan bytte til et annet sykdomsmodifiserende antirevmatikum (f.eks. metotreksat), uten at en utvaskingsprosedyre er gjennomført (se nedenfor), øke muligheten for tilleggsrisiko selv lenge etter byttet (dvs. kinetiske interaksjoner, organotoksitet).

På lignende måte kan ny behandling med hepatotoksiske eller hematotoksiske legemidler (f.eks. metotreksat) føre til økt forekomst av bivirkninger. Initiering av leflunomidbehandlingen skal derfor vurderes nøye med hensyn til disse nytte/risiko-aspektene, og det anbefales grundigere kontroll i den initiale fasen etter legemiddelbyttet.

Hudreaksjoner

Ved ulcerøs stomatitt bør leflunomid seponeres.

Svært sjeldne tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapportert hos pasienter behandlet med leflunomid. Så snart hud- og/eller slimhinnereaksjoner observeres, noe som styrker mistanken om slike alvorlige reaksjoner, skal behandlingen med Arava og andre mulige assosierte behandlinger avbrytes, og utvaskingsprosedyre av leflunomid straks initieres. I slike tilfeller er en fullstendig utvasking meget viktig, og ny behandling med leflunomid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pustuløs psoriasis og forverret psoriasis har blitt rapportert etter bruk av leflunomid. Avslutning av behandlingen kan vurderes utifra hensyn til pasientens sykdom og sykdomshistorie.

Hudsår kan oppstå hos pasienter under behandling med leflunomid. Ved mistanke om leflunomidassosiert hudsår eller hvis hudsår vedvarer til tross for egnet behandling, bør seponering av leflunomid og en fullstendig utvaskingsprosedyre vurderes. Beslutningen om å gjenoppta behandling med leflunomid etter hudsår bør være basert på klinisk vurdering av tilstrekkelig sårtilheling.

Infeksjoner

Det er kjent at legemidler med immunsuppressive egenskaper, som leflunomid, kan føre til at pasienter blir mer mottakelige for infeksjoner, inklusive opportunistiske infeksjoner. Infeksjoner kan få et mer alvorlig forløp, og kan derfor kreve tidlig og aggressiv behandling. Hvis alvorlige, ukontrollerte infeksjoner skulle forekomme, kan det bli nødvendig å avbryte leflunomidbehandlingen og utføre en utvaskingsprosedyre som beskrevet nedenfor.

Sjeldne tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blitt rapportert hos pasienter som fikk leflunomid sammen med andre immunosuppressiver.

Alle pasienter bør sjekkes for aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose i henhold til lokale retningslinjer før start av behandling. Dette kan inkludere medisinsk historie, mulig tidligere kontakt med tuberkulose, og/eller passende screening slik som røntgen, tuberkulintest og/eller interferon-gamma release assay (IGRA). Forskrivere må huske risikoen for falske negative tuberkulintestresultater, særlig hos pasienter som er alvorlig syke eller immunkompromitterte. Pasienter med tuberkulose i sykdomshistorien bør følges nøye opp pga. muligheten for reaktivering av infeksjonen.

Respiratoriske reaksjoner

Interstitiell lungesykdom og sjeldne tilfeller av pulmonal hypertensjon er rapportert under behandling med leflunomid (se pkt. 4.8). Risikoen for at dette skal inntreffe er økt hos pasienter med interstitiell lungesykdom i anamnesen. Interstitiell lungesykdom er en potensielt livstruende tilstand som kan oppstå akutt mens behandling pågår. Lungesyntomer som hoste og dyspné kan være grunnlag for seponering av behandlingen og for eventuelle videre undersøkelser.

Perifer nevropati

Tilfeller av perifer nevropati har blitt rapportert hos pasienter som tar Arava. Seponering av Arava førte til bedring hos de fleste pasientene. Imidlertid var det stor variasjon i endelig utfall, dvs. hos noen pasienter gikk nevropatien helt tilbake, mens andre pasienter fikk vedvarende symptomer. Alder over 60 år, samtidig bruk av nevrotoksiske legemidler og diabetes kan øke risikoen for perifer nevropati.

Hvis en pasient som tar Arava utvikler perifer nevropati, bør seponering og utvaskingsprosedyre vurderes (se pkt. 4.4).

Kolitt

Kolitt, inkludert mikroskopisk kolitt, har blitt rapportert hos pasienter som behandles med leflunomid. Hos pasienter som behandles med leflunomid og som opplever uforklarlig kronisk diaré, bør egnede diagnostiske prosedyrer utføres.

Blodtrykk

Blodtrykket må kontrolleres før start av leflunomidbehandling, og deretter med jevne mellomrom.

Reproduksjon (anbefaling for menn)

Mannlige pasienter skal være oppmerksomme på risikoen for føtal toksisitet forårsaket av far under behandling. Sikker prevensjon skal brukes under leflunomidbehandling.

Det finnes ingen spesifikke data vedrørende risikoen for føtal toksisitet forårsaket av far under behandling. Dyrestudier har ikke blitt utført for å evaluere denne spesifikke risikoen. For å minimalisere eventuell risiko, bør menn som ønsker å gjøre en kvinne gravid vurdere å seponere leflunomid samt ta 8 g kolestyramin 3 ganger daglig i 11 dager eller 50 g aktivt kull 4 ganger daglig i 11 dager.

I begge tilfeller foretas første måling av plasmakonsentrasjonen av A771726 etter avsluttet inntak av kull/kolestyramin. Deretter måles den igjen etter en periode på minst 14 dager. Hvis begge målingene viser plasmakonsentrasjoner under 0,02 mg/l, og behandlingspausen har vart i minst 3 måneder, er risikoen for føtal toksisitet svært lav.

Utvaskingsprosedyre

Kolestyramin 8 g administreres 3 ganger daglig. Alternativt gis 50 g aktivt kull 4 ganger daglig. Varigheten av en fullstendig "washout" er vanligvis 11 dager, men kan endres avhengig av kliniske verdier og laboratoriefunn.

Laktose

Arava inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

Innvirkning på målt ionisert kalsiumnivå

Avhengig av analysemetode som brukes (f.eks. blodgassanalyse), kan måling av ionisert kalsiumnivå feilaktig vise nedsatte verdier ved behandling med leflunomid og/eller teriflunomid (den aktive metabolitten av leflunomid). Troverdigheten av observert, nedsatt ionisert kalsiumnivå hos pasienter som behandles med leflunomid eller teriflunomid må derfor vurderes. Ved tvilsomme verdier anbefales det å måle total albuminjustert serum kalsiumkonsentrasjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Et økt antall bivirkninger kan forekomme ved ny eller samtidig behandling med levertoksiske eller hematotoksiske legemidler, eller hvis leflunomidbehandlingen etterfølges av slike legemidler uten en utvaskingsperiode på forhånd (se også veiledning vedrørende kombinasjon med andre behandlinger, pkt. 4.4). Derfor er grundigere kontroll av leverenzymene og hematologiske parametere anbefalt i den første perioden etter legemiddelbytte.

Metotreksat

I en liten (n=30) studie hvor leflunomid (10-20 mg daglig) ble gitt samtidig med metotreksat (10-25 mg ukentlig) så man en økning i leverenzymene på 2-3 ganger utgangsnivåene hos 5 av 30 pasienter. Nivåene normaliserte seg igjen hos alle pasientene, hos 2 ved fortsatt behandling med begge legemidler og hos 3 etter seponering av leflunomid. Økning i leverenzymene over 3 ganger utgangsnivåene ble observert hos 5 andre pasienter. Alle disse tilfellene normaliserte seg også, 2 ved fortsatt behandling med begge legemidlene og 3 etter seponering av leflunomid.

Det ble ikke observert noen farmakokinetiske interaksjoner mellom leflunomid (10-20 mg daglig) og metotreksat (10-25 mg ukentlig) hos pasienter med revmatoid artritt.

Vaksinasjoner

Ingen kliniske data vedrørende effekten og sikkerheten av vaksinasjoner under leflunomidbehandling foreligger. Vaksinasjon med levende vaksiner er imidlertid ikke anbefalt. Det bør tas hensyn til den lange halveringstiden til leflunomid, dersom vaksinasjon med levende vaksiner etter seponering av Leflunomide Winthrop overveies.

Warfarin og andre antikoagulantia av kumarintype

Tilfeller av økt protrombintid har blitt rapportert ved samtidig bruk av leflunomid og warfarin. En farmakodynamisk interaksjon mellom warfarin og A771726 ble sett i en klinisk farmakologisk studie (se under). Nøyte oppfølging og monitorering av internasjonalt normalisert ratio (INR) anbefales derfor når warfarin eller andre kumarin-antikoagulanter brukes samtidig.

NSAIDs/kortikosteroider

Hvis pasienten allerede bruker ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og/eller kortikosteroider, kan disse brukes videre etter oppstart av leflunomid.

Påvirkning av andre legemidler på leflunomid

Kolestyramin eller aktivt kull

Det anbefales at pasienter som får leflunomid ikke behandles med kolestyramin eller aktivt kull, fordi dette fører til en rask og signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av A771726 (den aktive metabolitten til leflunomid, se også pkt. 5). Det antas at mekanismen er avbrytelse av enterohepatisk kretsløp og/eller gastrointestinal dialyse av A771726.

CYP450-hemmere og induktorer

In vitro inhiberingsstudier med humane levermikrosomer tyder på at cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 og 3A4 er involvert i biotransformasjon av leflunomid. En *in vivo* interaksjonsstudie med leflunomid og cimetidin (uspesifikk svak cytokrom P450-hemmer) har ikke vist signifikant påvirkning på A771726-eksponering. Etter samtidig administrering av en enkeltdose av leflunomid til personer som fikk flere doser av rifampicin (uspesifikk cytokrom P450-induktor), økte maksimumsnivåene av A771726 med ca. 40 %, mens AUC ikke ble endret signifikant. Virkningsmekanismen er ukjent.

Påvirkning av leflunomid på andre legemidler:

Orale prevensjonsmidler

I en studie hvor leflunomid ble gitt samtidig med en trifasisk p-pille inneholdende 30 µg etinyløstradiol til friske frivillige kvinner, ble ikke antikonsepsjonseffekten redusert, og A771726-farmakokinetikken var innenfor de forventede områdene. En farmakokinetisk interaksjon med orale prevensjonsmidler ble sett med A771726 (se nedenfor).

De følgende farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjonsstudiene ble utført med A771726 (aktiv hovedmetabolitt av leflunomid). Siden tilsvarende legemiddelinteraksjoner ikke kan utelukkes for leflunomid ved anbefalte doser, bør de følgende studieresultatene og anbefalingene tas i betraktning hos pasienter som behandles med leflunomid:

Påvirkning på repaglinid (CYP2C8-substrat)

Etter gjentatte doser av A771726 var det en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC (henholdsvis 1,7 ganger og 2,4 ganger) for repaglinid, noe som tyder på at A771726 er en hemmer av CYP2C8 *in vivo*. Derfor anbefales oppfølging av pasienter som også bruker legemidler som metaboliseres av CYP2C8, som repaglinid, paklitaksel, pioglitason eller rosiglitason, siden disse kan få økt eksponering.

Påvirkning på koffein (CYP1A2-substrat)

Gjentatte doser av A771726 reduserte gjennomsnittlig C_{maks} og AUC for koffein (CYP1A2-substrat) med henholdsvis 18 % og 55 %, noe som tyder på at A771726 er en svak induktor av CYP1A2 *in vivo*. Legemidler som metaboliseres av CYP1A2 (som duloksetin, alosetron, teofyllin og tizanidin) bør derfor brukes med forsiktighet under behandlingen, siden effekten av disse legemidlene kan bli redusert.

Påvirkning på organisk aniontransportør 3 (OAT3)-substrater

Etter gjentatte doser av A771726 var det en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC (henholdsvis 1,43 ganger og 1,54 ganger) for cefaklor, noe som tyder på at A771726 er en hemmer av OAT3 *in vivo*. Forsiktighet er derfor påkrevd ved samtidig behandling med OAT3-substrater som cefaklor, benzylpenicillin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat, zidovudin.

Påvirkning på BCRP (brystkreftresistensprotein) og/eller organisk aniontransporterende polypeptid B1 og B3 (OATP1B1/B3)-substrater

Etter gjentatte doser av A771726 var det en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC (henholdsvis 2,65 ganger og 2,51 ganger) for rosuvastatin. Økningen i plasmaeksponering av rosuvastatin hadde imidlertid ingen tydelig innvirkning på HMG-CoA-reduktaseaktivitet. Ved samtidig bruk bør dosen av rosuvastatin ikke overstige 10 mg en gang daglig. For andre BCRP-substrater (f.eks. metotreksat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doksorubicin) og OATP-familien, spesielt HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotreksat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), bør forsiktighet utvises ved samtidig behandling. Pasienter bør følges nøye opp med hensyn til tegn og symptomer på for høy eksponering for legemidlene, og dosereduksjon av disse legemidlene bør vurderes.

Påvirkning på orale prevensjonsmidler (0,03 mg etinyløstradiol og 0,15 mg levonorgestrel)

Etter gjentatte doser av A771726 var det en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC₀₋₂₄ (henholdsvis 1,58 ganger og 1,54 ganger) for etinyløstradiol og i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC₀₋₂₄ (henholdsvis 1,33 ganger og 1,41 ganger) for levonorgestrel. Selv om denne interaksjonen ikke er antatt å påvirke effekten av orale prevensjonsmidler, så bør det tas i betraktning ved valg av oralt prevensjonsmiddel.

Påvirkning på warfarin (CYP2C9-substrat)

Gjentatte doser av A771726 hadde ingen påvirkning på farmakokinetikken til S-warfarin, noe som tyder på at A771726 ikke er en induktor eller hemmer av CYP2C9. En 25 % reduksjon i maksimumsnivå av internasjonalt normalisert ratio (INR) ble imidlertid sett når A771726 ble gitt sammen med warfarin sammenlignet med warfarin alene. Nøye oppfølging og kontroll av INR er derfor anbefalt når warfarin brukes samtidig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Den aktive metabolitten av leflunomid, A771726, mistenkes å forårsake alvorlige misdannelser ved bruk under graviditet. Arava er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Kvinner i fertil alder må bruke adekvat prevensjon under og opp til 2 år etter behandling (se punktet “Behandlingspause” nedenfor) eller opp til 11 dager etter behandlingen (se punktet “Utvaskingsprosedyre” nedenfor).

Pasienten skal informeres om å kontakte lege hvis menstruasjonen er forsinket eller det er annet som kan tyde på graviditet, slik at graviditetstest kan utføres. Hvis graviditetstesten er positiv, må legen og pasienten diskutere risiko ved graviditet. Det er mulighet for at hurtig senkning av plasmakonsentrasjonen av aktiv metabolitt, med oppstart av nedenfor beskrevne eliminasjonsprosedyre, ved første tegn på uteblitt menstruasjon kan redusere den mulige skadevirkning av leflunomid på fosteret.

En liten prospektiv studie fulgte en gruppe kvinner (n=64) som ble gravide uten at det var planlagt og som tok Arava i en periode inntil tre uker etter befruktning og etter dette gjennomgikk en prosedyre med legemiddelutvaskning. Ingen signifikante forskjeller ($p=0,13$) ble sett i totalantallet av store strukturelle misdannelser (5,4 %) sammenlignet med en av sammenligningsgruppene (4,2 % i en gruppe med samme sykdom [n=108] og 4,2 % i friske gravide kvinner [n=78]).

For kvinner som behandles med leflunomid, og som ønsker å bli gravide, anbefales én av følgende prosedyrer for å sikre at fosteret ikke blir eksponert for toksiske konsentrasjoner av A771726 (dvs. lavere enn 0,02 mg/l):

Behandlingspause

Plasmanivået av A771726 kan forventes å være over 0,02 mg/l i en lang periode. Konsentrasjonen kan forventes å synke til under 0,02 mg/l ca. 2 år etter seponering av leflunomid.

Etter 2 års behandlingspause, foretas første måling av plasmakonsentrasjonen av A771726. Deretter må plasmakonsentrasjonen måles igjen etter en periode på minst 14 dager. Hvis begge disse målingene viser konsentrasjoner under 0,02 mg/l, forventes ikke teratogen risiko.

For ytterligere informasjonen om plasmakonsentrasjonstesten, vennligst kontakt innehaver av markedsføringstillatelsen eller den lokale representanten (se pkt. 7).

Utvaskingsprosedyre

Etter seponering av leflunomid gis:

- 8 g kolestyramin 3 ganger daglig i 11 dager,
- alternativt 50 g aktivt kull 4 ganger daglig i 11 dager.

Selv etter en av ovenstående utvaskingsprosedyrer, er det nødvendig med to separate tester med minst 14 dagers mellomrom og en pause på halvannen måned fra første gang plasmakonsentrasjonen er under 0,02 mg/l til befruktning skjer.

Fertile kvinner bør informeres om at en pause på 2 år etter behandlingsstopp er nødvendig før de kan bli gravide. Hvis en pause på opp til ca. 2 år med sikker prevensjon anses som ikke praktisk gjennomførbart, kan en profylaktisk utvaskingsprosedyre anbefales.

Både kolestyramin og aktivt kull kan påvirke absorpsjonen av østrogener og progestogener, slik at sikker prevensjon ikke kan garanteres med p-piller under utvaskingsprosedyren med kolestyramin eller aktivt kull. Alternative prevensjonsmetoder anbefales.

Amming

Dyrestudier indikerer at leflunomid og dets metabolitter utskilles i morsmelk. Ammende kvinner skal derfor ikke bruke leflunomid.

Fertilitet

Resultater fra fertilitetsstudier på dyr har ikke vist påvirkning på fertilitet hos hanner eller hunner, men bivirkninger på forplantningsorganer hos hanner ble sett i toksisitetsstudier med gjentatte doseringer (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ved bivirkninger som svimmelhet, kan pasientens konsentrasjonsevne og reaksjonsevne svekkes. I slike tilfeller bør pasienten ikke kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene med leflunomid er: mild økning av blodtrykket, leukopeni, parestesi, hodepine, svimmelhet, diaré, kvalme, oppkast, påvirkning av munnslimhinnen (f.eks. aftøs stomatitt, munnsår), abdominalsmerter, økt hårtap, eksem, utslett (inkludert makulopapuløst utslett), pruritus, tørr hud, tenosynovitt, økning av CK, anoreksi, vekttap (vanligvis ubetydelig), asteni, milde allergiske reaksjoner og forhøyede leverparametere (transaminaser [spesielt ALAT], sjeldnere gamma GT, alkalisk fosfatase, bilirubin).

Klassifisering av forventede bivirkningsfrekvenser:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Sjeldne: alvorlige infeksjoner, inklusive sepsis som kan være fatal.

Som andre legemidler med immunsuppressiv effekt, kan leflunomid øke mottakeligheten for infeksjoner, inklusive opportunistiske infeksjoner (se også pkt. 4.4). Derfor kan den totale forekomsten av infeksjoner øke (spesielt rhinitt, bronkitt og pneumoni).

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)

Risiko for malignitet, særlig lymfoproliferative sykdommer, er økt under behandling med visse immunsuppressive legemidler.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: leukopeni (leukocytter > 2 g/l)

Mindre vanlige: anemi, mild trombocytopeni (trombocytter < 100 g/l)

Sjeldne: pancytopeni (antagelig via antiproliferativ mekanisme), leukopeni (leukocytter < 2 g/l), eosinofili

Svært sjeldne: agranulocytose

Nylig eller samtidig behandling eller sammenhengende bruk av potensielle myelotoksiske midler kan være assosiert med økt risiko for hematologiske effekter.

Forstyrrelser i immunsystemet

Vanlige: milde allergiske reaksjoner
Svært sjeldne: alvorlige anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, vaskulitt, inkludert kutan nekrotiserende vaskulitt

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: økning av CK
Mindre vanlige: hypokalemi, hyperlipidemi, hypofosfatemi,
Sjeldne: økning av LDH
Ikke kjent: hypourikemi

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: angst

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: parestesi, hodepine, svimmelhet, perifer nevropati

Hjertesykdommer

Vanlige: mild økning av blodtrykket
Sjeldne: alvorlig økning av blodtrykket

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: interstitiell lungesykdom (inkl. interstitiell pneumonitt) som kan være livstruende.
Ikke kjent: pulmonal hypertensjon

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: kolitt, inkludert mikroskopisk kolitt, som lymfocytisk kolitt, kollagen kolitt, diaré, kvalme, oppkast, påvirkning av munnslimhinnen (f.eks. aftes stomatitt, munnsår), abdominalsmerter
Mindre vanlige: smaksforstyrrelser
Svært sjeldne: pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige: forhøyede leverparametere (transaminaser [spesielt ALAT], sjeldnere gamma GT, alkalisk fosfatase, bilirubin)
Sjeldne: hepatitt, gulsott/kolestase
Svært sjeldne: alvorlig leverskade som leversvikt og akutt levernekrose som kan være fatal

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: økt hårtap, eksem, utslett (inkludert makulopapuløst utslett), pruritus, tørr hud
Mindre vanlige: urtikaria
Svært sjeldne: toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme
Ikke kjent: kutan lupus erythematosus, pustuløs psoriasis eller forverret psoriasis, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), hudsår

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: tenosynovitt
Mindre vanlige: seneruptur

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent: nyresvikt

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Ikke kjent: marginal (reversibel) reduksjon av spermiekonsentrasjon, totalt spermieantall og hurtig progressiv bevegelighet.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlig: anoreksi, vekttap (vanligvis ubetydelig), asteni

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Det har vært rapportert kronisk overdose hos pasienter som daglig har inntatt Arava i doser på opp til fem ganger anbefalt daglig dose, og akutt overdose hos voksne og barn har vært rapportert. Ingen bivirkninger ble rapportert hos majoriteten av enkeltrapporter av overdose. Bivirkninger i samsvar med sikkerhetsprofilen for leflunomid var: abdominalsmerter, kvalme, diaré, forhøyede leverenzymmer, anemi, leukopeni, pruritus og utslett.

Behandling

Ved overdose eller forgiftning anbefales det å gi kolestyramin eller aktivt kull for å fremskynde utskillelsen. Kolestyramin gitt peroralt i en dose på 8 g tre ganger daglig i 24 timer til tre friske frivillige, reduserte plasmanivået av A771726 med ca. 40 % i løpet av 24 timer og med 49-65 % i løpet av 48 timer.

Administrering av aktivt kull (pulver blandet ut til en suspensjon), enten peroralt eller via sonde (50 g hver 6. time i 24 timer), har vist seg å redusere plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten A771726 med 37 % i løpet av 24 timer og med 48 % i løpet av 48 timer.

Disse utvaskingsprosedyrene kan gjentas hvis klinisk nødvendig.

Studier med både hemodialyse og CAPD (chronic ambulatory peritoneal dialysis) indikerer at A771726, hovedmetabolitten til leflunomid, ikke er dialyserbar.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04A A13.

Farmakologi hos mennesker

Leflunomid er et sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel med antiproliferative egenskaper.

Farmakologi hos dyr

Leflunomid er effektivt i dyremodeller av artritt og andre autoimmune sykdommer og transplantasjon, særlig hvis det gis i løpet av sensibiliseringsfasen. Det har immunmodulerende/immunsuppressive karakteristika, virker som et antiproliferativt middel og har antiinflammatoriske egenskaper. Leflunomid har i dyremodeller vist best beskyttende effekt på autoimmune sykdommer når det blir gitt tidlig i sykdomsforløpet.

In vivo blir leflunomid raskt og nærmest fullstendig metabolisert til A771726, som er aktivt *in vitro* og som antas å være ansvarlig for den terapeutiske effekten.

Virkningsmekanisme

A771726, den aktive metabolitten til leflunomid, inhiberer det humane enzymet dihydroorotat-dehydrogenase (DHODH) og viser antiproliferativ aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Revmatoid artritt

Effekten av Arava i behandlingen av revmatoid artritt er vist i 4 kontrollerte studier (1 i fase II og 3 i fase III). I fase II-studien, studie YU203, ble 402 personer med aktiv revmatoid artritt randomisert til placebo (n = 102), leflunomid 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) eller 25 mg daglig (n = 104).

Behandlingen varte i 6 måneder.

Alle leflunomidpasientene i fase III-studiene fikk en startdose på 100 mg i 3 dager.

I studie MN301 ble 358 personer med aktiv revmatoid artritt randomisert til leflunomid 20 mg daglig (n = 133), sulfasalazin 2 g daglig (n = 133) eller placebo (n = 92). Behandlingen varte i 6 måneder.

Studie MN303 var en valgfri 6-måneders blindet fortsettelse av MN301 uten placeboarmen, hvilket ga en 12 måneders sammenligning av leflunomid og sulfasalazin.

I studie MN302 ble 999 personer med aktiv revmatoid artritt randomisert til leflunomid 20 mg daglig (n = 501) eller metotreksat 7,5 mg pr. uke økende til 15 mg pr. uke (n = 498). Folattilskudd var valgfritt og ble bare benyttet av 10 % av pasientene. Behandlingen varte i 12 måneder.

I studie US301 ble 482 personer med aktiv revmatoid artritt randomisert til leflunomid 20 mg daglig (n = 182), metotreksat 7,5 mg pr. uke økende til 15 mg pr. uke (n = 182) eller placebo (n = 118). Alle pasienter fikk 1 mg folat 2 ganger daglig. Behandlingen varte 12 måneder.

Leflunomid ved en daglig dose på minst 10 mg (10-25 mg i studie YU203, 20 mg i studiene MN301 og US301) var statistisk signifikant bedre enn placebo når det gjaldt å redusere tegn og symptomer på revmatoid artritt i alle 3 placebo-kontrollerte studier. ACR (American College of Rheumatology)-responsratene i studie YU203 var 27,7 % for placebo, 31,9 % for 5 mg, 50,5 % for 10 mg og 54,5 % for 25 mg daglig. I fase III-studiene var ACR-responsratene for leflunomid 20 mg/dag versus placebo 54,6 % versus 28,6 % (studie MN301) og 49,4 % versus 26,3 % (studie US301). Etter 12 måneder med aktiv behandling var ACR-responsratene hos leflunomidpasientene 52,3 % (studie MN301/303), 50,5 % (studie MN302) og 49,4 % (studie US301) sammenlignet med 53,8 % (studie MN301/303) hos sulfasalazinpasienter, 64,8 % (studie MN302) og 43,9 % (studie US301) hos metotreksatpasienter. I studie MN302 hadde leflunomid signifikant mindre effekt enn metotreksat. Det ble imidlertid ikke observert signifikante forskjeller mellom leflunomid og metotreksat når det gjaldt de primære effektparametrene i studie US301. Ingen forskjeller ble observert mellom leflunomid og sulfasalazin (studie MN301). Effekten av leflunomidbehandling ble observert innen 1 måned, og den stabiliserte seg innen 3-6 måneder og fortsatte gjennom behandlingsforløpet.

En randomisert, dobbeltblindet, parallell gruppestudie sammenlignet den relative effekten av to ulike daglige vedlikeholdsdoser av leflunomid, 10 mg og 20 mg. Resultatene viser at en vedlikeholdsdose på 20 mg var mer effektiv enn 10 mg, på den annen side var sikkerhetsprofilen gunstigere for vedlikeholdsdosen på 10 mg.

Pediatrisk populasjon

Leflunomid er blitt undersøkt i en enkelt multisenter, randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 94 pasienter (47 per arm) med polyartikulær juvenil revmatoid artritt (JRA). Pasientene var 3–17 år gamle med aktiv polyartikulær JRA uavhengig av type ved debut, og de var ikke tidligere behandlet med metotreksat eller leflunomid. I denne studien var startdosen og vedlikeholdsdosen av leflunomid valgt ut ifra tre vektclasser: < 20 kg, 20-40 kg, og > 40 kg. Etter 16 uker med behandling var forskjellen i responsratene statistisk signifikant i favør av metotreksat for JRA. "Definition of Improvement (DOI)" $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Blant de som fikk effekt av behandlingen, varte responsen i 48 uker (se pkt. 4.2).

Mønsteret for bivirkninger av leflunomid og metotreksat ser ut til å være likt, men dosene brukt hos de lettere pasientene gav relativ lav eksponering (se pkt. 5.2). Disse dataene gir ikke grunnlag for anbefaling av en effektiv og sikker dose.

Psoriasisartritt

Effekten av Arava ble vist i en kontrollert, randomisert, dobbeltblindet studie av 188 pasienter med psoriasisartritt behandlet med 20 mg daglig (studie 3L01). Behandlingstiden var 6 måneder.

Leflunomid 20 mg daglig var signifikant bedre enn placebo med hensyn til reduksjon av artrittsymptomer hos pasienter med psoriasisartritt: PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria)-responsratene var 59 % i leflunomidgruppen og 29,7 % i placebogruppen ved 6 måneder ($p < 0,0001$). Effekten av leflunomid hva angår funksjonsforbedring og reduksjon av hudlesjoner var begrenset.

Studier etter markedsføring

En randomisert klinisk studie undersøkte responsraten for klinisk effekt hos pasienter med tidlig RA som ikke hadde brukt DMARDs tidligere ($n=121$) som fikk enten 20 mg eller 100 mg leflunomid i to parallelle grupper i løpet av den innledende tre dagers dobbeltblinde perioden. Den innledende perioden ble fulgt av en ikkeblindet vedlikeholdsperiode på tre måneder, der begge grupper fikk 20 mg leflunomid daglig. Det ble ikke sett noen økt samlet fordel i studiepopulasjonen ved bruk av startdose. Sikkerhetsdata fra begge behandlingsgruppene var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen for leflunomid, men forekomsten av gastrointestinale bivirkninger og forhøyede leverenzymverdier hadde en tendens til å være høyere i gruppen som fikk 100 mg leflunomid som startdose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Leflunomid omdannes hurtig til den aktive metabolitten A771726 via førstepassasjemetabolisme (ringåpning) i tarmveggen og leveren. I en studie med radioaktivt merket ^{14}C -leflunomid hos tre friske frivillige, ble det ikke gjenfunnet uforandret leflunomid i plasma, urin eller feces. I andre studier er uforandret leflunomid i sjeldne tilfeller gjenfunnet i plasma, og da i plasmakonsentrasjoner i ng/ml. A771726 var den eneste radiomerkede metabolitten som ble gjenfunnet i plasma. Denne metabolitten er ansvarlig for så å si all aktivitet av Arava *in vivo*.

Absorpsjon

Utskillelsesdata fra ^{14}C -studien indikerte at minst omkring 82-95 % av dosen blir absorbert. Tiden til maksimal plasmakonsentrasjon av A771726 nås er meget varierende, og maksimale plasmakonsentrasjoner kan forekomme 1-24 timer etter inntak av en enkeltdose. Leflunomid kan tas i forbindelse med måltid siden absorpsjonen er uendret, uavhengig av om pasienten er fastende eller ei. På grunn av den meget lange halveringstiden til A771726 (ca. 2 uker) ble det i kliniske studier brukt en startdose på 100 mg i 3 dager for raskt å oppnå steady state-plasmakonsentrasjoner av A771726. Uten en startdose ville det tatt nærmere 2 måneder å oppnå steady state-plasmakonsentrasjoner. I flerdosestudier med pasienter med revmatoid artritt, var de farmakokinetiske parametrene for A771726 lineære i doseringsintervallet 5-25 mg. I disse studiene var den kliniske effekten i stor grad relatert til plasmakonsentrasjonen av A771726 og til den daglige dosen av leflunomid. Ved et dosenivå på 20 mg/døgn er den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen av A771726 ved steady state ca. 35 µg/ml. Ved steady state akkumulerer plasmakonsentrasjonene 33-35 ganger sammenlignet med en enkeltdose.

Distribusjon

I humant plasma er A771726 i uttalt grad proteinbundet (albumin). Den ubundne fraksjonen av A771726 er ca. 0,62 %. Bindingen av A771726 er lineær i det terapeutiske konsentrasjonsområdet. Binding av A771726 syntes å være litt redusert og mer variabel i plasma fra pasienter med revmatoid artritt eller kronisk nyresvikt. Den uttalte proteinbindingen av A771726 kan føre til fortregning av andre legemidler med høy proteinbinding. *In vitro*-interaksjonsstudier på plasmaproteinbinding med warfarin ved klinisk relevante konsentrasjoner, viste imidlertid ingen interaksjoner. Tilsvarende studier viste at ibuprofen og diklofenak ikke fortregnte A771726, mens den ubundne fraksjonen av A771726 økte 2-3 ganger ved tilstedeværelse av tolbutamid. A771726 fortregnte ibuprofen, diklofenak og tolbutamid, men den ubundne fraksjonen av disse legemidlene økte kun med 10-50 %.

Det finnes ingen indikasjoner på at disse effektene er klinisk relevante. I overensstemmelse med den uttalte proteinbindingen, har A771726 et lite distribusjonsvolum (ca. 11 liter). Det skjer ikke fortrinnsberettiget opptak i erytrocytter.

Biotransformasjon

Leflunomid er metabolisert til én primær (A771726) og mange mindre vesentlige metabolitter, inkludert TFMA (4-trifluormetylanilin). Den metabolske biotransformasjonen av leflunomid til A771726 og påfølgende metabolisering av A771726 kontrolleres ikke av ett enkelt enzym, og har vist seg å finne sted i mikrosomale og cytosoliske cellulære fraksjoner. Interaksjonsstudier med cimetidin (uspesifikk cytokrom P450-hemmer) og rifampicin (uspesifikk cytokrom P450-induktor), tyder på at cytokrom P450-enzymet *in vivo* kun i liten grad er involvert i metaboliseringen av leflunomid.

Eliminasjon

Eliminasjon av A771726 er langsom og karakterisert av en tilsynelatende clearance på ca. 31 ml/time. Eliminasjonshalveringstiden hos pasienter er ca. 2 uker. Etter administrering av en radiomerket dose av leflunomid, ble radioaktiviteten utskilt i like mengder i feces, sannsynligvis via biliær eliminasjon, og i urinen. A771726 kunne fortsatt detekteres i urin og feces 36 dager etter en enkelt administrering. Hovedmetabolittene i urin var glukuronidprodukter dannet fra leflunomid (hovedsakelig oppsamlet i tiden 0-24 timer) og et oksanilderivat dannet fra A771726. Hovedmetabolitten i feces var A771726.

Administrering av en peroral suspensjon av aktivt kull eller kolestyramin fører til en rask og signifikant økning av eliminasjonen av A771726 og fall i plasmakonsentrasjonen hos mennesker (se pkt. 4.9). Dette antas å skyldes en gastrointestinal dialysemekanisme og/eller en avbrytelse av enterohepatisk kretsløp.

Nedsatt nyrefunksjon

Leflunomid administrert som en enkeltdose på 100 mg ble gitt til 3 hemodialysepasienter og til 3 pasienter i kontinuerlig peritonealdialyse (CAPD). Farmakokinetikken til A771726 hos CAPD-pasienter så ut til å være tilsvarende som hos friske frivillige. Hos hemodialysepasienter ble det observert en raskere eliminasjon av A771726 som ikke hadde sammenheng med ekstraksjon av legemiddel i dialysatet.

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende behandling av pasienter med nedsatt leverfunksjon. Den aktive metabolitten A771726 er i høy grad proteinbundet og elimineres via hepatisk metabolisering og biliær sekresjon. Disse prosessene kan muligens påvirkes av hepatisk dysfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til A771726 etter oral administrering av leflunomid er blitt undersøkt hos 73 pediatriske pasienter med polyartikulær juvenile revmatoid artritt (JRA) i alderen 3 til 17 år. Det ble vist at pediatriske pasienter med kroppsvekt ≤ 40 kg har redusert systemisk eksponering (målt ved C_{ss}) av A771726 sammenlignet med voksne pasienter med revmatoid artritt (se pkt. 4.2).

Eldre

Farmakokinetiske data hos eldre (> 65 år) er begrenset, men er tilsvarende farmakokinetikken hos yngre voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Leflunomid, administrert peroralt og intraperitonealt, har blitt studert i akutte toksisitetstudier hos mus og rotter. Gjentatt peroral administrering av leflunomid til mus i opp til 3 måneder, til rotter og

hunder i opp til 6 måneder og til aper i opp til 1 måned, viste at målorganene for toksisitet hovedsakelig var benmarg, blod, gastrointestinaltraktus, hud, milt, thymus og lymfeknuter. De primære effekter er anemi, leukopeni, redusert trombocytall og panmyelopati, hvilket gjenspeiler forbindelsens primære virkningsmekanisme (hemming av DNA-syntesen). Hos rotter og hunder ble det funnet Heinz-legemer og/eller Howell-Jollys legemer. Andre effekter funnet på hjerte, lever, cornea og luftveiene kan forklares som infeksjoner grunnet immunsuppresjon. Toksisitet hos dyr ble sett ved doser tilsvarende terapeutiske doser til mennesker.

Leflunomid er ikke mutagent. Den mindre fremtredende metabolitten TFMA (4-trifluormetylanilin) har imidlertid forårsaket klastogenisitet og punktmutasjoner *in vitro*, mens det foreligger utilstrekkelig informasjon på dets potensielle mulighet for også å utøve denne effekten *in vivo*.

I en karsinogenisitsstudie på rotter viste leflunomid ikke karsinogent potensiale. I en karsinogenisitsstudie på mus ble det observert økt forekomst av malignt lymfom hos hanner i den gruppen som fikk høyeste dose. Dette ble antatt å være på grunn av den immunsuppressive aktivitet av leflunomid. Hos hunnmus ble det observert en økt forekomst av bronkiol-alveolære adenomer og lungekarsinomer som var doseavhengige. Betydningen av disse funnene hos mus med hensyn til den kliniske bruken av leflunomid er usikker.

Leflunomid er ikke antigen i dyremodeller.

Leflunomid er embryotoksisk og teratogent hos rotter og kaniner ved doser i det terapeutiske doseintervallet til mennesker, og i toksisitetsforsøk med gjentatt dosering er det sett bivirkninger på forplantningsorganer hos hanner. Fertiliteten ble ikke nedsatt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjernen:

Maisstivelse

Povidon (E1201)

Krysspovidon (E1202)

Talkum (E553b)

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat (E470b)

Laktosemonohydrat

Filmdrasjering:

Talkum (E553b)

Hypromellose (E464)

Titandioksid (E171)

Makrogol 8000

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/ aluminiumblister. Pakningsstørrelse: 3 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/118/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. september 1999

Dato for siste fornyelse: 2. september 2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal forsikre at alle leger som forventes å forskrive eller bruke Arava, har mottatt undervisningsmateriell som inneholder:

- Preparatomtale
- Brosjyre til leger

Brosjyren til leger skal inneholde følgende hovedbudskap:

- At det er en risiko for alvorlig leverskade og derfor viktig at ALAT måles regelmessig for å overvåke leverfunksjonen. Brosjyren til leger skal inneholde informasjon om dosereduksjon, seponering og utvaskingsprosedyre.
- Det er identifisert risiko for synergistisk hepato- eller hematotoksisitet forbundet med kombinasjonsterapi med andre DMARDs (f.eks. metotreksat).
- Det er en risiko for teratogene effekter og at graviditet derfor skal unngås inntil leflunomid i plasma har nådd et passende nivå. Leger og pasienter skal gjøres oppmerksomme på at det finnes en ad hoc informasjonsservice som kan gi råd om laboratorietesting av leflunomidnivå i plasma.

- Risikoen for infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner, og kontraindikasjonen for bruk hos immunsupprimerte pasienter.
- Det er nødvendig å informere pasienter om viktige risikoer forbundet med leflunomidbehandling og nødvendige tiltak under behandlingen.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG/BLISTERPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Arava 10 mg filmdrasjerte tabletter
leflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En filmdrasjert tablett inneholder 10 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder laktose (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Arava 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Arava 10 mg tabl.
leflunomid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi-Aventis

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG/BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Arava 10 mg filmdrasjerte tabletter
leflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En filmdrasjert tablett inneholder 10 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder laktose (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Arava 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**BOKSENS ETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Arava 10 mg filmdrasjerte tabletter
leflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen tett lukket.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/118/003 30 tabletter

EU/1/99/118/004 100 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG/BLISTERPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Arava 20 mg filmdrasjerte tabletter
leflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En filmdrasjert tablett inneholder 20 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder laktose (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Arava 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Arava 20 mg tabl.
leflunomid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi-Aventis

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG/BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Arava 20 mg filmdrasjerte tabletter
leflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En filmdrasjert tablett inneholder 20 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder laktose (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Arava 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**BOKSENS ETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Arava 20 mg filmdrasjerte tabletter
leflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 20 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen tett lukket.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG/BLISTERPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Arava 100 mg filmdrasjerte tabletter
leflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En filmdrasjert tablett inneholder 100 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder laktose (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

3 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/118/009 3 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Arava 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Arava 100 mg tabl.
leflunomid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi-Aventis

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Arava 10 mg filmdrasjerte tabletter leflunomid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Arava er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Arava
3. Hvordan du bruker Arava
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Arava
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Arava er og hva det brukes mot

Arava tilhører en gruppe legemidler som kalles antirevmatika. Det inneholder virkestoffet leflunomid.

Arava brukes til å behandle voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt eller aktiv psoriasisartritt.

Symptomer på revmatoid artritt inkluderer betennelse i leddene, hevelse, bevegelsesbesvær og smerter. Andre symptomer som omfatter hele kroppen inkluderer appetittløshet, feber, energi- og blodmangel (mangel på røde blodceller).

Symptomer på aktiv psoriasisartritt inkluderer betennelse i leddene, hevelse, bevegelsesbesvær, smerter og områder med rød, skjellet hud (hudforandringer).

2. Hva du må vite før du bruker Arava

Bruk ikke Arava

- dersom du har hatt en **allergisk** reaksjon overfor leflunomid (spesielt en form for alvorlig hudreaksjon som ofte er ledsaget av feber, leddsmerter, røde flekker på huden eller blemmer, som Stevens-Johnsons syndrom), eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6), eller dersom du er allergisk overfor teriflunomid (brukes til behandling av multippel sklerose),
- hvis du har **leverproblemer**,
- hvis du har moderate til alvorlige **nyreproblemer**,
- hvis du har svært lavt antall **proteiner i blodet** (hypoproteinemi),
- hvis du har sykdommer som påvirker **immunsystemet** ditt (f.eks. AIDS),
- hvis du har **beinmargslidelser**, eller hvis du har lavt antall røde eller hvite blodceller eller redusert antall blodplater,
- hvis du lider av en **alvorlig infeksjon**,
- hvis du er **gravid**, tror at du kan være gravid eller ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Arava.

- hvis du noen gang har hatt **lungebetennelse** (interstitiell lungesykdom).

- hvis du noen gang har hatt **tuberkulose** eller hvis du har vært i nærkontakt med noen som har eller har hatt tuberkulose. Legen din kan utføre tester for å sjekke om du har tuberkulose.
- hvis du er **mann** og ønsker å bli far. Da det ikke kan utelukkes at Arava går over i sæden skal sikker prevensjon benyttes under behandling med Arava. Menn som ønsker å bli far skal kontakte legen sin, som kan anbefale dem å slutte med Arava og ta andre legemidler som fjerner Arava raskt og i tilstrekkelig grad fra kroppen. Du vil så måtte ta en blodprøve for å være sikker på at Arava er tilstrekkelig fjernet fra kroppen din, og deretter bør du vente i minst 3 måneder før du forsøker å gjøre en kvinne gravid.
- dersom du skal ta en spesiell blodprøve (måling av kalsiumverdi). Feilaktig lave kalsiumverdier kan forekomme.

Arava kan av og til forårsake problemer med blod, lever, lunger eller nerver i armer eller ben. Arava kan også forårsake alvorlige allergiske reaksjoner (inkludert legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)) eller øke sjansen for en alvorlig infeksjon. For mer informasjon om dette, les avsnitt 4 (Mulige bivirkninger).

DRESS starter som influensasymptomer og utslett i ansiktet, deretter sprer utslettet seg og man får feber, økte nivåer av leverenzymmer som avdekkes med blodprøver, og økt antall av en type hvite blodceller (eosinofili) og hovne lymfekjertler.

Legen din vil regelmessig ta **blodprøver** av deg, både før og under behandling med Arava, for å sjekke blodceller og lever. Legen vil også regelmessig måle blodtrykket ditt fordi Arava kan gi økt blodtrykk.

Kontakt lege hvis du har uforklarlig, vedvarende diaré. Det er mulig legen din vil utføre ulike tester for å stille riktig diagnose.

Kontakt lege dersom du utvikler hudsår under behandling med Arava (se også avsnitt 4).

Barn og ungdom

Arava anbefales ikke til barn og unge under 18 år.

Andre legemidler og Arava

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Dette er spesielt viktig dersom du tar:

- andre legemidler mot revmatoid artritt som malariamidler (f.eks. klorokin og hydroksyklorokin), gull som injeksjon eller tablett, D-penicillamin, azatioprin og andre immunsuppressive legemidler (f.eks. metotreksat), da disse kombinasjonene ikke anbefales,
- warfarin og andre orale blodfortynnende legemidler, fordi kontroller er nødvendig for å redusere risikoen for bivirkninger av dette legemidlet
- teriflunomid mot multippel sklerose (MS)
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid eller rosiglitazon mot diabetes
- daunorubicin, doksorubicin, paklitaksel eller topotekan mot kreft
- duloksetin mot depresjon, urininkontinens eller ved diabetisk nyresykdom
- alosetron mot kraftig diaré
- teofyllin mot astma
- tizanidin, muskelavslappende legemiddel
- p-piller (som inneholder etinyløstradiol og levonorgestrel)
- cefaklor, benzylpenicillin (penicillin G), ciprofloksacin mot infeksjoner
- indometacin, ketoprofen mot smerter eller betennelse
- furosemid mot hjertesykdom (vanndrivende)
- zidovudin mot HIV infeksjon
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin mot hyperkolesterolemi (høyt kolesterol)
- sulfasalazin mot inflammatorisk tarmsykdom eller revmatoid artritt

- et legemiddel som heter kolestyramin (brukes til å redusere høyt kolesterol) eller aktivt kull, da disse legemidlene kan redusere mengden Arava som blir tatt opp av kroppen.

Dersom du allerede tar et ikke-steroid **antiinflammatorisk** legemiddel (NSAID) og/eller **kortikosteroider**, kan du fortsette å ta disse etter at du begynner med Arava.

Vaksinasjoner

Spør legen din om råd dersom du må vaksineres. Visse typer vaksinasjoner bør ikke utføres mens du tar Arava eller i en periode etter at behandlingen er avsluttet.

Inntak av Arava sammen med mat, drikke og alkohol

Arava kan tas med eller uten mat.

Det anbefales ikke å drikke alkohol under behandling med Arava. Inntak av alkohol mens du tar Arava kan øke sjansen for leverskade.

Graviditet og amming

Ta ikke Arava dersom du er, eller tror at du kan være **gravid**. Hvis du er gravid eller blir gravid mens du bruker Arava, øker risikoen for å føde et barn med alvorlige fødselsskader. Kvinner som kan bli gravide må ikke ta Arava uten å bruke sikre prevensjonsmidler.

Fortell legen din dersom du planlegger å bli gravid etter at du slutter behandlingen med Arava. Det må være helt sikkert at alle spor etter Arava er fjernet fra kroppen din før du prøver å bli gravid. Dette kan ta inntil 2 år. Dette kan reduseres til noen få uker ved å ta visse medisiner som fjerner Arava raskere fra kroppen din.

I begge tilfeller bør det bekreftes med en blodprøve at Arava har blitt tilfredsstillende fjernet fra kroppen din, og deretter bør du vente i minst én måned før du blir gravid.

For mer informasjon om denne laboratorieprøven, ta kontakt med legen din.

Du må kontakte legen din **umiddelbart** for å ta en graviditetstest hvis du tror at du er gravid mens du tar Arava eller i løpet av de 2 første årene etter at du har avsluttet behandlingen. Hvis testen bekrefter at du er gravid, kan legen din foreslå behandling med visse legemidler for å fjerne Arava raskt og tilstrekkelig fra kroppen din, og dermed redusere risikoen for skader på barnet.

Bruk ikke Arava hvis du **ammer**, da leflunomid går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Arava kan gjøre at du føler deg svimmel, noe som kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen. Hvis du føler deg svimmel skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

Arava inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Arava

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Vanlig startdose av Arava er 100 mg leflunomid 1 gang daglig de tre første dagene. Etter dette trenger de fleste pasienter:

- Ved revmatoid artritt: 10 eller 20 mg Arava 1 gang daglig avhengig av hvor alvorlig sykdommen er.
- Ved psoriasisartritt: 20 mg Arava 1 gang daglig.

Svelg tabletten **hel** sammen med mye **vann**.

Det kan ta cirka 4 uker eller mer før du merker en forbedring av tilstanden din. Noen pasienter kan fortsatt merke stadig bedring etter 4 til 6 måneders behandling.
Du vil vanligvis bruke Arava over en lang periode.

Dersom du tar for mye av Arava

Kontakt lege eller søk annen medisinsk hjelp hvis du har tatt mer Arava enn du skulle. Hvis mulig, ta tablettene eller ytterpakningen med deg for å vise legen.

Dersom du har glemt å ta Arava

Hvis du glemmer å ta en dose, skal du ta den så fort du husker det, unntatt hvis det nærmer seg tiden for neste dose. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen **umiddelbart** og slutt å ta Arava:

- hvis du føler deg **svak**, ør eller svimmel eller har **pusteproblemer**, da dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon,
- hvis du får **hudutslett** eller **sår i munnen**, da dette kan være tegn på alvorlige reaksjoner som kan være livstruende (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)), se avsnitt 2.

Fortell legen **umiddelbart** dersom du opplever:

- **blek hud, tretthet eller blåmerker**, da dette kan være tegn på blodforandringer forårsaket av ubalanse mellom de forskjellige blodcellene som blodet består av,
- **tretthet, magesmerter** eller **gulsott** (gulfarging av øyne eller hud), da dette kan være tegn på alvorlige lidelser som leversvikt, som kan være dødelig,
- tegn på **infeksjon** som **feber, sår hals** eller **hoste**, da dette legemidlet kan øke sjansen for alvorlig infeksjon som kan være livstruende,
- **hoste** eller **pusteproblemer**, da dette kan være tegn på lungeproblemer (interstitiell lungesykdom eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet),
- uvanlig kribling, svakhet eller smerter i hender eller føtter, da dette kan være tegn på problemer med nerver (perifer nevropati).

Vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer)

- en liten reduksjon av antall hvite blodceller (leukopeni),
- milde allergiske reaksjoner,
- redusert appetitt, vekttap (vanligvis ubetydelig),
- tretthet (asteni),
- hodepine, svimmelhet,
- unormale følelser i huden som prikking (parestesi),
- mild økning av blodtrykket,
- betennelse i tykktarmen (kolitt)
- diaré,
- kvalme, oppkast,
- betennelse i munnen eller munnsår,
- buksmerter,
- økning av noen leververdier,
- økt hårtap,
- eksem, tørr hud, utslett, kløe,
- tendinitt (smerte forårsaket av betennelse i hinnen rundt senene, vanligvis i hender eller føtter),
- økning av visse enzymer i blodet (kreatininfosfokinase),

- problemer med nervene i armer eller ben (perifer nevropati).

Mindre vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer)

- reduksjon av antall røde blodceller (anemi) og antall blodplater (trombocytopeni),
- reduksjon av kaliumverdier i blodet,
- angst,
- smaksforstyrrelser,
- elveblest (urtikaria),
- seneskader,
- økning av fettverdier i blodet (kolesterol og triglycider),
- reduksjon av fosfatverdier i blodet.

Sjeldne bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 1000 personer)

- økning av antall blodceller kalt eosinofile blodceller (eosinofili), liten reduksjon av antall hvite blodceller (leukopeni), reduksjon av alle typer blodceller (pancytopeni),
- alvorlig økning av blodtrykket,
- betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom),
- økning av enkelte leververdier, som kan utvikle seg til å bli alvorlige tilstander som hepatitt og gulsott,
- alvorlige infeksjoner kalt blodforgiftning som kan være dødelige,
- økning av visse enzymer i blodet (laktatdehydrogenase).

Svært sjeldne bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 000 personer)

- kraftig reduksjon av antallet av en viss type hvite blodceller (agranulocytose),
- kraftige og potensielt alvorlige allergiske reaksjoner,
- betennelse i blodårer (vaskulitt, inkludert kutan nekrotiserende vaskulitt),
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt),
- alvorlig leverskade som leversvikt eller levernekrose som kan være dødelig,
- alvorlige, noen ganger livstruende reaksjoner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme).

Andre bivirkninger som nyresvikt, reduksjon i urinsyrenivå i blodet, høyt blodtrykk i lungekretsløpet, mannlig infertilitet (som er reversibel så snart behandlingen med dette legemidlet avsluttes), kutan lupus (karakterisert ved utslett/erytem der huden utsettes for lys), psoriasis (nyoppstått eller forverret), DRESS og hudsår (runde, åpne sår i huden hvor underliggende vev er synlig) kan også forekomme med ukjent frekvens.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Arava

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Blister: Oppbevares i originalpakningen.

Boks: Hold boksen tett lukket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Arava

- Virkestoffet er leflunomid. En filmdrasjert tablett inneholder 10 mg leflunomid.
- Andre hjelpestoffer er maisstivelse, povidon (E1201), krysspovidon (E1202), kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat (E470b) og laktosemonohydrat i tablettkjernen samt talkum (E553b), hypromellose (E464), titandioksid (E171) og makrogol 8000 i filmdrasjeringen.

Hvordan Arava ser ut og innholdet i pakningen

Arava 10 mg filmdrasjerte tabletter er hvite til nesten hvite og runde. Merket på den ene siden med: ZBN.

Tablettene er pakket i blisterbrett eller i bokser.
Pakninger på 30 eller 100 tabletter er tilgjengelige.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Tyskland.

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Arava 20 mg filmdrasjerte tabletter leflunomid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Arava er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Arava
3. Hvordan du bruker Arava
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Arava
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Arava er og hva det brukes mot

Arava tilhører en gruppe legemidler som kalles antirevmatika. Det inneholder virkestoffet leflunomid.

Arava brukes til å behandle voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt eller aktiv psoriasisartritt.

Symptomer på revmatoid artritt inkluderer betennelse i leddene, hevelse, bevegelsesbesvær og smerter. Andre symptomer som omfatter hele kroppen inkluderer appetittløshet, feber, energi- og blodmangel (mangel på røde blodceller).

Symptomer på aktiv psoriasisartritt inkluderer betennelse i leddene, hevelse, bevegelsesbesvær, smerter og områder med rød, skjellet hud (hudforandringer).

2. Hva du må vite før du bruker Arava

Bruk ikke Arava

- dersom du har hatt en **allergisk** reaksjon overfor leflunomid (spesielt en form for alvorlig hudreaksjon som ofte er ledsaget av feber, leddsmerter, røde flekker på huden eller blemmer, som Stevens-Johnsons syndrom), eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6), eller dersom du er allergisk overfor teriflunomid (brukes til behandling av multippel sklerose),
- hvis du har **leverproblemer**,
- hvis du har moderate til alvorlige **nyreproblemer**,
- hvis du har svært lavt antall **proteiner i blodet** (hypoproteinemi),
- hvis du har sykdommer som påvirker **immunsystemet** ditt (f.eks. AIDS),
- hvis du har **beinmargslidelser**, eller hvis du har lavt antall røde eller hvite blodceller eller redusert antall blodplater,
- hvis du lider av en **alvorlig infeksjon**,
- hvis du er **gravid**, tror at du kan være gravid eller ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Arava.

- hvis du noen gang har hatt **lungebetennelse** (interstitiell lungesykdom).

- hvis du noen gang har hatt **tuberkulose** eller hvis du har vært i nærkontakt med noen som har eller har hatt tuberkulose. Legen din kan utføre tester for å sjekke om du har tuberkulose.
- hvis du er **mann** og ønsker å bli far. Da det ikke kan utelukkes at Arava går over i sæd skal sikker prevensjon benyttes under behandling med Arava. Menn som ønsker å bli far skal kontakte legen sin som kan anbefale dem å slutte med Arava og ta andre legemidler som fjerner Arava raskt og i tilstrekkelig grad fra kroppen. Du vil så måtte ta en blodprøve for å være sikker på at Arava er tilstrekkelig fjernet fra kroppen din, og deretter bør du vente i minst 3 måneder før du forsøker å gjøre en kvinne gravid.
- dersom du skal ta en spesiell blodprøve (måling av kalsiumverdi). Feilaktig lave kalsiumverdier kan forekomme.

Arava kan av og til forårsake problemer med blod, lever, lunger eller nerver i armer eller ben. Arava kan også forårsake alvorlige allergiske reaksjoner (inkludert legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)) eller øke sjansen for en alvorlig infeksjon. For mer informasjon om dette, les avsnitt 4 (Mulige bivirkninger).

DRESS starter som influensasymptomer og utslett i ansiktet, deretter sprer utslettet seg og man får feber, økte nivåer av leverenzymmer som avdekkes med blodprøver, og økt antall av en type hvite blodceller (eosinofili) og hovne lymfekjertler.

Legen din vil regelmessig ta **blodprøver** av deg, både før og under behandling med Arava, for å sjekke blodceller og lever. Legen vil også regelmessig måle blodtrykket ditt fordi Arava kan gi økt blodtrykk.

Kontakt lege hvis du har uforklarlig, vedvarende diaré. Der er mulig legen din vil utføre ulike tester for å stille riktig diagnose.

Kontakt lege dersom du utvikler hudsår under behandling med Arava (se også avsnitt 4).

Barn og ungdom

Arava anbefales ikke til barn og unge under 18 år.

Andre legemidler og Arava

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Dette er spesielt viktig dersom du tar:

- andre legemidler mot revmatoid artritt som malariamidler (f.eks. klorokin og hydroksyklorokin), gull som injeksjon eller tablett, D-penicillamin, azatioprin og andre immunsuppressive legemidler (f.eks. metotreksat), da disse kombinasjonene ikke anbefales,
- warfarin og andre orale blodfortynnende legemidler, fordi kontroller er nødvendig for å redusere risikoen for bivirkninger av dette legemidlet
- teriflunomid mot multippel sklerose (MS)
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid eller rosiglitazon mot diabetes
- daunorubicin, doksorubicin, paklitaksel eller topotekan mot kreft
- duloksetin mot depresjon, urininkontinens eller ved diabetisk nyresykdom
- alosetron mot kraftig diaré
- teofyllin mot astma
- tizanidin, muskelavslappende legemiddel
- p-piller (som inneholder etinyløstradiol og levonorgestrel)
- cefaklor, benzylpenicillin (penicillin G), ciprofloksacin mot infeksjoner
- indometacin, ketoprofen mot smerter eller betennelse
- furosemid mot hjertesykdom (vanndrivende)
- zidovudin mot HIV infeksjon
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin mot hyperkolesterolemi (høyt kolesterol)
- sulfasalazin mot inflammatorisk tarmsykdom eller revmatoid artritt

- et legemiddel som heter kolestyramin (brukes til å redusere høyt kolesterol) eller aktivt kull da disse legemidlene kan redusere mengden Arava som blir tatt opp av kroppen.

Dersom du allerede tar et ikke-steroid **antiinflammatorisk** legemiddel (NSAID) og/eller **kortikosteroider**, kan du fortsette å ta disse etter at du begynner med Arava.

Vaksinasjoner

Spør legen din om råd dersom du må vaksineres. Visse typer vaksinasjoner bør ikke utføres mens du tar Arava eller i en periode etter at behandlingen er avsluttet.

Inntak av Arava sammen med mat, drikke og alkohol

Arava kan tas med eller uten mat.

Det anbefales ikke å drikke alkohol under behandling med Arava. Inntak av alkohol mens du tar Arava kan øke sjansen for leverskade.

Graviditet og amming

Ta ikke Arava dersom du er, eller tror at du kan være **gravid**. Hvis du er gravid eller blir gravid mens du bruker Arava, øker risikoen for å føde et barn med alvorlige fødselsskader. Kvinner i befruktningsdyktig alder må ikke ta Arava uten å bruke sikre prevensjonsmidler.

Fortell legen din dersom du planlegger å bli gravid etter at du slutter behandlingen med Arava. Det må være helt sikkert at alle spor etter Arava er fjernet fra kroppen din før du prøver å bli gravid. Dette kan ta inntil 2 år. Dette kan reduseres til noen få uker ved å ta visse medisiner som fjerner Arava raskere fra kroppen din.

I begge tilfeller bør det bekreftes med en blodprøve at Arava har blitt tilfredsstillende fjernet fra kroppen din, og deretter bør du vente i minst én måned før du blir gravid.

For mer informasjon om denne laboratorieprøven, ta kontakt med din lege.

Du må kontakte legen din **umiddelbart** for å ta en graviditetstest hvis du tror at du er gravid mens du tar Arava eller i løpet av de 2 første årene etter at du har avsluttet behandlingen. Hvis testen bekrefter at du er gravid, kan legen din foreslå behandling med visse legemidler for å fjerne Arava raskt og tilstrekkelig fra kroppen din, og dermed redusere risikoen for skader på barnet.

Bruk ikke Arava hvis du **ammer**, da leflunomid går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Arava kan gjøre at du føler deg svimmel, noe som kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen. Hvis du føler deg svimmel skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

Arava inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Arava

Bruk alltid dette legemidlet slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Vanlig startdose av Arava er 100 mg leflunomid 1 gang daglig de tre første dagene. Etter dette trenger de fleste pasienter:

- Ved revmatoid artritt: 10 eller 20 mg Arava 1 gang daglig avhengig av hvor alvorlig sykdommen er.
- Ved psoriasisartritt: 20 mg Arava 1 gang daglig.

Svelg tablettene **hel** sammen med mye **vann**.

Det kan ta cirka 4 uker eller mer før du merker en forbedring av tilstanden din. Noen pasienter kan fortsatt merke stadig bedring etter 4 til 6 måneders behandling.
Du vil vanligvis bruke Arava over en lang periode.

Dersom du tar for mye av Arava

Kontakt lege eller søk annen medisinsk hjelp hvis du har tatt mer Arava enn du skulle. Hvis mulig, ta tablettene eller ytterpakningen med deg for å vise legen.

Dersom du har glemt å ta Arava

Hvis du glemmer å ta en dose, skal du ta den så fort du husker det, unntatt hvis det nærmer seg tiden for neste dose. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen **umiddelbart** og slutt å ta Arava:

- hvis du føler deg **svak**, ør eller svimmel eller har **pusteproblemer**, da dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon,
- hvis du får **hudutslett** eller **sår i munnen**, da dette kan være tegn på alvorlige reaksjoner som kan være livstruende (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)), se avsnitt 2.

Fortell legen **umiddelbart** dersom du opplever:

- **blek hud, tretthet eller blåmerker**, da dette kan være tegn på blodforandringer forårsaket av ubalanse mellom de forskjellige blodcellene som blodet består av,
- **tretthet, magesmerter** eller **gulsott** (gulfarging av øyne eller hud), da dette kan være tegn på alvorlige lidelser som leversvikt, som kan være dødelig,
- tegn på **infeksjon** som **feber, sår hals** eller **hoste**, da dette legemidlet kan øke sjansen for alvorlig infeksjon som kan være livstruende,
- **hoste** eller **pusteproblemer**, da dette kan være tegn på lungeproblemer (interstitiell lungesykdom eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet),
- uvanlig kribling, svakhet eller smerter i hender eller føtter, da dette kan være tegn på problemer med nerver (perifer nevropati).

Vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer)

- en liten reduksjon av antall hvite blodceller (leukopeni),
- milde allergiske reaksjoner,
- redusert appetitt, vekttap (vanligvis ubetydelig),
- tretthet (asteni),
- hodepine, svimmelhet,
- unormale følelser i huden som prikking (parestesi),
- mild økning av blodtrykket,
- betennelse i tykktarmen (kolitt)
- diaré,
- kvalme, oppkast,
- betennelse i munnen eller munnsår,
- buksmerter,
- økning av noen leververdier,
- økt hårtap,
- eksem, tørr hud, utslett, kløe,
- tendinitt (smerte forårsaket av betennelse i hinnen rundt senene, vanligvis i hender eller føtter),
- økning av visse enzymer i blodet (kreatininfosfokinase),

- problemer med nervene i armer eller ben (perifer nevropati)..

Mindre vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer)

- reduksjon av antall røde blodceller (anemi) og antall blodplater (trombocytopeni),
- reduksjon av kaliumverdier i blodet,
- angst,
- smaksforstyrrelser,
- elveblest (urtikaria),
- seneskader,
- økning av fettverdier i blodet (kolesterol og triglycider),
- reduksjon av fosfatverdier i blodet.

Sjeldne bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 1000 personer)

- økning av antall blodceller kalt eosinofile blodceller (eosinofili), liten reduksjon av antall hvite blodceller (leukopeni), reduksjon av alle typer blodceller (pancytopeni),
- alvorlig økning av blodtrykket,
- betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom),
- økning av enkelte leververdier, som kan utvikle seg til å bli alvorlige tilstander som hepatitt og gulsott,
- alvorlige infeksjoner kalt blodforgiftning som kan være dødelige,
- økning av visse enzymer i blodet (laktatdehydrogenase).

Svært sjeldne bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 000 personer)

- kraftig reduksjon av antallet av en viss type hvite blodceller (agranulocytose),
- kraftige og potensielt alvorlige allergiske reaksjoner,
- betennelse i blodårer (vaskulitt, inkludert kutan nekrotiserende vaskulitt),
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt),
- alvorlig leverskade som leversvikt eller levernekrose som kan være dødelig,
- alvorlige, noen ganger livstruende reaksjoner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme).

Andre bivirkninger som nyresvikt, reduksjon i urinsyrenivå i blodet, høyt blodtrykk i lungekretsløpet, mannlig infertilitet (som er reversibel så snart behandlingen med dette legemidlet avsluttes), kutan lupus (karakterisert ved utslett/erytem der huden utsettes for lys), psoriasis (nyoppstått eller forverret), DRESS og hudsår (runde, åpne sår i huden hvor underliggende vev er synlig) kan også forekomme med ukjent frekvens.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Arava

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Blister: Oppbevares i originalpakningen.

Boks: Hold boksen tett lukket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Arava

- Virkestoffet er leflunomid. En filmdrasjert tablett inneholder 20 mg leflunomid.
- Andre hjelpestoffer er maisstivelse, povidon (E1201), krysspovidon (E1202), kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat (E470b) og laktosemonohydrat i tablettkjernen samt talkum (E553b), hypromellose (E464), titandioksid (E171), makrogol 8000 og gult jernoksid (E172) i filmdrasjeringen.

Hvordan Arava ser ut og innholdet i pakningen

Arava 20 mg filmdrasjerte tabletter er gule til okergule og trekantede.
Merket på den ene siden med: ZBO.

Tablettene er pakket i blisterbrett eller i bokser.
Pakninger på 30, 50 eller 100 tabletter er tilgjengelige.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Tyskland.

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Arava 100 mg filmdrasjerte tabletter leflunomid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Arava er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Arava
3. Hvordan du bruker Arava
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Arava
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Arava er og hva det brukes mot

Arava tilhører en gruppe legemidler som kalles antirevmatika. Det inneholder virkestoffet leflunomid.

Arava brukes til å behandle voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt eller aktiv psoriasisartritt.

Symptomer på revmatoid artritt inkluderer betennelse i leddene, hevelse, bevegelsesbesvær og smerter. Andre symptomer som omfatter hele kroppen inkluderer appetittløshet, feber, energi- og blodmangel (mangel på røde blodceller).

Symptomer på aktiv psoriasisartritt inkluderer betennelse i leddene, hevelse, bevegelsesbesvær, smerter og områder med rød, skjellet hud (hudforandringer).

2. Hva du må vite før du bruker Arava

Bruk ikke Arava

- dersom du har hatt en **allergisk** reaksjon overfor leflunomid (spesielt en form for alvorlig hudreaksjon som ofte er ledsaget av feber, leddsmerter, røde flekker på huden eller blemmer, som Stevens-Johnsons syndrom), eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6), eller dersom du er allergisk overfor teriflunomid (brukes til behandling av multippel sklerose),
- hvis du har **leverproblemer**,
- hvis du har moderate til alvorlige **nyreproblemer**,
- hvis du har svært lavt antall **proteiner i blodet** (hypoproteinemi),
- hvis du har sykdommer som påvirker **immunsystemet** ditt (f.eks. AIDS),
- hvis du har **beinmargslidelser**, eller hvis du har lavt antall røde eller hvite blodceller eller redusert antall blodplater,
- hvis du lider av en **alvorlig infeksjon**,
- hvis du er **gravid**, tror at du kan være gravid eller ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Arava

- hvis du noen gang har hatt **lungebetennelse** (interstitiell lungesykdom).

- hvis du noen gang har hatt **tuberkulose** eller hvis du har vært i nærkontakt med noen som har eller har hatt tuberkulose. Legen din kan utføre tester for å sjekke om du har tuberkulose.
- hvis du er **mann** og ønsker å bli far. Da det ikke kan utelukkes at Arava går over i sæd skal sikker prevensjon benyttes under behandling med Arava. Menn som ønsker å bli far skal kontakte legen sin som kan anbefale dem å slutte med Arava og ta andre legemidler som fjerner Arava raskt og i tilstrekkelig grad fra kroppen. Du vil så måtte ta en blodprøve for å være sikker på at Arava er tilstrekkelig fjernet fra kroppen din, og deretter bør du vente i minst 3 måneder før du forsøker å gjøre en kvinne gravid.
- dersom du skal ta en spesiell blodprøve (måling av kalsiumverdi). Feilaktig lave kalsiumverdier kan forekomme.

Arava kan av og til forårsake problemer med blod, lever, lunger eller nerver i armer eller ben. Arava kan også forårsake alvorlige allergiske reaksjoner (inkludert legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)) eller øke sjansen for en alvorlig infeksjon. For mer informasjon om dette, les avsnitt 4 (Mulige bivirkninger).

DRESS starter som influensasymptomer og utslett i ansiktet, deretter sprer utslettet seg og man får feber, økte nivåer av leverenzymmer som avdekkes med blodprøver, og økt antall av en type hvite blodceller (eosinofili) og hovne lymfekjertler.

Legen din vil regelmessig ta **blodprøver** av deg, både før og under behandling med Arava, for å sjekke blodceller og lever. Legen vil også regelmessig måle blodtrykket ditt fordi Arava kan gi økt blodtrykk.

Kontakt lege hvis du har uforklarlig, vedvarende diaré. Der er mulig legen din vil utføre ulike tester for å stille riktig diagnose.

Kontakt lege dersom du utvikler hudsår under behandling med Arava (se også avsnitt 4).

Barn og ungdom

Arava anbefales ikke til barn og unge under 18 år.

Andre legemidler og Arava

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Dette er spesielt viktig dersom du tar:

- andre legemidler mot revmatoid artritt som malariamidler (f.eks. klorokin og hydroksyklorokin), gull som injeksjon eller tablett, D-penicillamin, azatioprin og andre immunsuppressive legemidler (f.eks. metotreksat), da disse kombinasjonene ikke anbefales,
- warfarin og andre orale blodfortynnende legemidler, fordi kontroller er nødvendig for å redusere risikoen for bivirkninger av dette legemidlet
- teriflunomid mot multippel sklerose (MS)
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid eller rosiglitazon mot diabetes
- daunorubicin, doksorubicin, paklitaksel eller topotekan mot kreft
- duloksetin mot depresjon, urininkontinens eller ved diabetisk nyresykdom
- alosetron mot kraftig diaré
- teofyllin mot astma
- tizanidin, muskelavslappende legemiddel
- p-piller (som inneholder etinyløstradiol og levonorgestrel)
- cefaklor, benzylpenicillin (penicillin G), ciprofloksacin mot infeksjoner
- indometacin, ketoprofen mot smerter eller betennelse
- furosemid mot hjertesykdom (vanndrivende)
- zidovudin mot HIV infeksjon
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin mot hyperkolesterolemi (høyt kolesterol)
- sulfasalazin mot inflammatorisk tarmsykdom eller revmatoid artritt

- et legemiddel som heter kolestyramin (brukes til å redusere høyt kolesterol) eller aktivt kull da disse legemidlene kan redusere mengden Arava som blir tatt opp av kroppen.

Dersom du allerede tar et ikke-steroid **antiinflammatorisk** legemiddel (NSAID) og/eller **kortikosteroider**, kan du fortsette å ta disse etter at du begynner med Arava.

Vaksinasjoner

Spør legen din om råd dersom du må vaksineres. Visse typer vaksinasjoner bør ikke utføres mens du tar Arava eller i en periode etter at behandlingen er avsluttet.

Inntak av Arava sammen med mat, drikke og alkohol

Arava kan tas med eller uten mat.

Det anbefales ikke å drikke alkohol under behandling med Arava. Inntak av alkohol mens du tar Arava kan øke sjansen for leverskade.

Graviditet og amming

Ta ikke Arava dersom du er, eller tror at du kan være **gravid**. Hvis du er gravid eller blir gravid mens du bruker Arava, øker risikoen for å føde et barn med alvorlige fødselsskader. Kvinner som kan bli gravide må ikke ta Arava uten å bruke sikre prevensjonsmidler.

Fortell legen din dersom du planlegger å bli gravid etter at du slutter behandlingen med Arava. Det må være helt sikkert at alle spor etter Arava er fjernet fra kroppen din før du prøver å bli gravid. Dette kan ta inntil 2 år. Dette kan reduseres til noen få uker ved å ta visse medisiner som fjerner Arava raskere fra kroppen din.

I begge tilfeller bør det bekreftes med en blodprøve at Arava har blitt tilfredsstillende fjernet fra kroppen din, og deretter bør du vente i minst én måned før du blir gravid.

For mer informasjon om denne laboratorieprøven, ta kontakt med legen din.

Du må kontakte legen din **umiddelbart** for å ta en graviditetstest hvis du tror at du er gravid mens du tar Arava eller i løpet av de 2 første årene etter at du har avsluttet behandlingen. Hvis testen bekrefter at du er gravid, kan legen din foreslå behandling med visse legemidler for å fjerne Arava raskt og tilstrekkelig fra kroppen din, og dermed redusere risikoen for skader på barnet.

Bruk ikke Arava hvis du **ammer**, da leflunomid går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Arava kan gjøre at du føler deg svimmel, noe som kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen. Hvis du føler deg svimmel skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Arava

Arava inneholder **laktose**. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Arava

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Vanlig startdose av Arava er 100 mg leflunomid 1 gang daglig de tre første dagene. Etter dette trenger de fleste pasienter:

- Ved revmatoid artritt: 10 eller 20 mg Arava 1 gang daglig avhengig av hvor alvorlig sykdommen er.
- Ved psoriasisartritt: 20 mg Arava 1 gang daglig.

Svelg tabletten **hel** sammen med mye **vann**.

Det kan ta cirka 4 uker eller mer før du merker en forbedring av tilstanden din. Noen pasienter kan fortsatt merke stadig bedring etter 4 til 6 måneders behandling.
Du vil vanligvis bruke Arava over en lang periode.

Dersom du tar for mye av Arava

Kontakt lege eller søk annen medisinsk hjelp hvis du har tatt mer Arava enn du skulle. Hvis mulig, ta tablettene eller ytterpakningen med deg for å vise legen.

Dersom du har glemt å ta Arava

Hvis du glemmer å ta en dose, skal du ta den så fort du husker det, unntatt hvis det nærmer seg tiden for neste dose. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen **umiddelbart** og slutt å ta Arava:

- hvis du føler deg **svak**, ør eller svimmel eller har **pusteproblemer**, da dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon,
- hvis du får **hudutslett** eller **sår i munnen**, da dette kan være tegn på alvorlige reaksjoner som kan være livstruende (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)), se avsnitt 2.

Fortell legen **umiddelbart** dersom du opplever:

- **blek hud, tretthet eller blåmerker**, da dette kan være tegn på blodforandringer forårsaket av ubalanse mellom de forskjellige blodcellene som blodet består av,
- **tretthet, magesmerter** eller **gulsott** (gulfarging av øyne eller hud), da dette kan være tegn på alvorlige lidelser som leversvikt, som kan være dødelig,
- tegn på **infeksjon** som **feber, sår hals** eller **hoste**, da dette legemidlet kan øke sjansen for alvorlig infeksjon som kan være livstruende,
- **hoste** eller **pusteproblemer**, da dette kan være tegn på lungeproblemer (interstitiell lungesykdom eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet),
- uvanlig kribling, svakhet eller smerter i hender eller føtter, da dette kan være tegn på problemer med nerver (perifer nevropati).

Vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer)

- en liten reduksjon av antall hvite blodceller (leukopeni),
- milde allergiske reaksjoner,
- redusert appetitt, vekttap (vanligvis ubetydelig),
- tretthet (asteni),
- hodepine, svimmelhet,
- unormale følelser i huden som prikking (parestesi),
- mild økning av blodtrykket,
- betennelse i tykktarmen (kolitt)
- diaré,
- kvalme, oppkast,
- betennelse i munnen eller munnsår,
- buksmerter,
- økning av noen leververdier,
- økt hårtap,
- eksem, tørr hud, utslett, kløe,
- tendinitt (smerte forårsaket av betennelse i hinnen rundt senene, vanligvis i hender eller føtter),
- økning av visse enzymer i blodet (kreatininfosfokinase),

- problemer med nervene i armer eller ben (perifer nevropati).

Mindre vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer)

- reduksjon av antall røde blodceller (anemi) og antall blodplater (trombocytopeni),
- reduksjon av kaliumverdier i blodet,
- angst,
- smaksforstyrrelser,
- elveblest (urtikaria),
- seneskader,
- økning av fettverdier i blodet (kolesterol og triglycider),
- reduksjon av fosfatverdier i blodet.

Sjeldne bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 1000 personer)

- økning av antall blodceller kalt eosinofile blodceller (eosinofili), liten reduksjon av antall hvite blodceller (leukopeni), reduksjon av alle typer blodceller (pancytopeni),
- alvorlig økning av blodtrykket,
- betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom),
- økning av enkelte leververdier, som kan utvikle seg til å bli alvorlige tilstander som hepatitt og gulsott,
- alvorlige infeksjoner kalt blodforgiftning som kan være dødelige,
- økning av visse enzymer i blodet (laktatdehydrogenase).

Svært sjeldne bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 000 personer)

- kraftig reduksjon av antallet av en viss type hvite blodceller (agranulocytose),
- kraftige og potensielt alvorlige allergiske reaksjoner,
- betennelse i blodårer (vaskulitt, inkludert kutan nekrotiserende vaskulitt),
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt),
- alvorlig leverskade som leversvikt eller levernekrose som kan være dødelig,
- alvorlig, noen ganger livstruende reaksjoner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme).

Andre bivirkninger som nyresvikt, reduksjon i urinsyrenivå i blodet, høyt blodtrykk i lungekretsløpet, mannlig infertilitet (som er reversibel så snart behandlingen med dette legemidlet avsluttes), kutan lupus (karakterisert ved utslett/erytem der huden utsettes for lys), psoriasis (nyoppstått eller forverret), DRESS og hudsår (runde, åpne sår i huden hvor underliggende vev er synlig) kan også forekomme med ukjent frekvens.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Arava

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Arava

- Virkestoffet er leflunomid. En filmdrasjert tablett inneholder 100 mg leflunomid.
- Andre hjelpestoffer er maisstivelse, povidon (E1201), krysspovidon (E1202), talkum (E553b), vannfri kolloidal silika, magnesiumstearat (E470b) og laktosemonohydrat i tablettkjernen samt talkum (E553b), hypromellose (E464), titandioksid (E171) og makrogol 8000 i filmdrasjeringen.

Hvordan Arava ser ut og innholdet i pakningen

Arava 100 mg filmdrasjerte tabletter er hvite til nesten hvite og runde. Merket på den ene siden med: ZBP.

Tablettene er pakket i blisterbrett.

Pakninger på 3 tabletter er tilgjengelige.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Tyskland.

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.