

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Arava 10 mg filmovertrukket tablet

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 10 mg leflunomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 78 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Hvid til næsten hvid, rund filmovertrukket tablet, præget med ZBN på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Leflunomid er indiceret ved behandling af voksne patienter med

- aktiv reumatoid artrit som et sygdomsmodificerende antireumatisk middel ("Disease-Modifying Antirheumatic Drug", DMARD).
- aktiv arthritis psoriatica.

Nylig eller samtidig behandling med hepatotoksiske eller hæmatotoksiske DMARD'er (f.eks. methotrexat) kan være forbundet med en øget risiko for alvorlige bivirkninger, hvorfor iværksættelse af leflunomidbehandling nøje må overvejes med hensyn til disse risiko/benefit aspekter.

Endvidere kan det at skifte fra leflunomid til et andet DMARD uden at følge udvaskningsproceduren (se pkt. 4.4) også øge risikoen for alvorlige bivirkninger selv lang tid efter præparatskiftet.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres og overvåges af specialister med særligt kendskab til behandling af reumatoid artrit og arthritis psoriatica.

Alanin-aminotransferase (ALAT), eller serum-glutamopyruvattransferase (SGPT) og det fulde blodbillede inklusive leukocytdifferentialtælling og trombocytal skal kontrolleres samtidigt med og med samme hyppighed:

- inden behandlingsstart med leflunomid
- hver anden uge i de første 6 måneders behandling, og
- herefter hver 8. uge (se pkt. 4.4).

Dosering

- Reumatoid artrit: Leflunomidbehandling indledes sædvanligvis med en startdosis på 100 mg en gang daglig i 3 dage. Udeladelse af startdosis kan nedsætte risikoen for bivirkninger (se pkt. 5.1).
Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 10-20 mg leflunomid en gang daglig afhængigt af sygdommens sværhedsgrad (aktivitet).

- Arthritis psoriatica: Leflunomidbehandling indledes med en startdosis på 100 mg en gang daglig i 3 dage.
Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 20 mg en gang daglig (se pkt. 5.1).

Den terapeutiske effekt sætter sædvanligvis ind efter 4-6 uger og kan forbedres yderligere i op til 4-6 måneder.

Dosisjustering anbefales ikke til patienter med let nyreinsufficiens.

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter over 65 år.

Pædiatrisk population

Arava anbefales ikke til behandling af patienter under 18 år, da sikkerhed og virkning ved juvenil reumatoid artrit (JRA) ikke er blevet fastslået (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

Arava tabletter er til oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele med tilstrækkelig væske. Absorptionen af leflunomid påvirkes ikke af samtidig fødeindtagelse.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed (specielt tidligere Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme) over for det aktive stof, den primære aktive metabolit teriflunomid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Patienter med nedsat leverfunktion,
- Patienter med svær immundefekt, f.eks. aids,
- Patienter med alvorlig nedsat knoglemarvsfunktion eller markant anæmi, leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni, som skyldes andre årsager end reumatoid artrit eller arthritis psoriatica,
- Patienter med alvorlige infektioner (se pkt. 4.4),
- Patienter med moderat til svær nyreinsufficiens, da der ikke findes tilstrækkelig klinisk erfaring hos denne patientgruppe,
- Patienter med svær hypoproteinæmi, f.eks. ved nefrotisk syndrom,
- Gravide kvinder eller kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception under behandling med leflunomid og efterfølgende så længe, plasmakoncentrationerne af den aktive metabolit er over 0,02 mg/l (se pkt. 4.6). Graviditet skal udelukkes, inden behandling med leflunomid påbegyndes.
- Ammende kvinder (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Samtidig administration af hepatotoksiske eller hæmatotoksiske DMARD'er (f.eks. methotrexat) er ikke tilrådelig.

Leflunomids aktive metabolit, A771726, har en lang halveringstid på sædvanligvis 1-4 uger. Alvorlige bivirkninger kan forekomme selv efter ophør med leflunomid behandlingen (f.eks. hepatotoksitet, hæmatotoksitet eller allergiske reaktioner, se nedenfor). Såfremt sådanne bivirkninger optræder eller hvis A771726 af eller anden årsag behøves clearet fra kroppen hurtigt, skal udvaskningsproceduren

følges. Proceduren kan gentages hvis klinisk nødvendigt.

Hvad angår udvaskningsprocedure og andre anbefalede forholdsregler i tilfælde af ønsket eller utilsigtet graviditet se pkt. 4.6.

Leverreaktioner

Sjældne tilfælde af svær leverskade, heraf nogle letalt forløbende, har været rapporteret i forbindelse med behandling med leflunomid. Størstedelen af de rapporterede tilfælde opstod indenfor de første 6 måneders behandling. Samtidig behandling med andre hepatotoksiske præparater var hyppigt forekommende. Det er væsentligt, at de anbefalede monitoreringsretningslinjer følges nøje.

ALAT skal kontrolleres inden behandling med leflunomid påbegyndes med samme hyppighed som det fulde blodbillede (hver anden uge) i de første 6 måneder og derefter hver 8. uge.

I tilfælde af ALAT-værdier mellem 2 og 3 gange det øvre normalområde, kan dosisreduktion fra 20 mg til 10 mg overvejes, og der bør foretages ugentlige kontroller. Hvis ALAT (SGPT) forbliver forhøjet med mere end 2 gange det øvre normalområde, eller hvis ALAT stiger til mere end 3 gange det øvre normalområde, skal leflunomidbehandlingen seponeres og en udvaskningsprocedure skal initieres. Det anbefales at fortsætte kontrollen af leverenzymmer efter seponering af leflunomid-behandlingen, indtil leverenzymniveauet er normaliseret.

Som følge af en potentiel risiko for additive hepatotoksiske virkninger anbefales det, at alkoholindtagelse undgås under behandling med leflunomid.

Da den aktive leflunomid-metabolit, A771726, er udtalt proteinbundet og udskilles via hepatisk metabolisme og biliær sekretion, kan det forventes, at plasmakoncentrationen af A771726 vil være øget hos patienter med hypoproteinæmi. Arava er kontraindiceret til patienter med svær hypoproteinæmi eller nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Hæmatologiske reaktioner

ALAT skal sammen med fuldt blodbillede inkl. leukocytdifferentialtælling samt trombocytaltal skal kontrolleres før behandling med leflunomid påbegyndes, såvel som hver 2. uge i behandlingens første 6 måneder og herefter hver 8. uge.

Hos patienter med eksisterende anæmi, leukopeni, og/eller trombocytopeni og hos patienter med nedsat knoglemarvssfunktion eller patienter med risiko for knoglemarvssuppression er risikoen for hæmatologiske forstyrrelser øget. Hvis sådanne reaktioner opstår, bør udvaskning (se nedenfor) overvejes for at reducere plasmakoncentrationen af A771726.

I tilfælde af alvorlige hæmatologiske reaktioner inkl. pancytopeni skal Arava og anden samtidig behandling med myelosuppressive lægemidler seponeres og leflunomid udvaskningsproceduren påbegyndes.

Kombination med anden behandling

Samtidig anvendelse af leflunomid og antimalariamidler, som benyttes ved reumatiske sygdomme (f.eks. chloroquin og hydroxychloroquin), intramuskulært eller oralt guld, penicillamin, azathioprin og andre immunsuppressive lægemidler, inklusive *tumor nekrosis factor* alfa-hæmmere er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkeligt undersøgt i randomiserede forsøg (dog undtaget methotrexat, se pkt. 4.5). Risikoen ved kombinationsbehandling især som langtidsbehandling er ikke kendt. Da en sådan behandling kan føre til additiv og endda synergistisk toksicitet (f.eks. hepato- eller hæmatotoksicitet), er kombination med andre DMARD'er (f.eks. methotrexat) ikke tilrådelig.

Samtidig anvendelse af teriflunomid og leflunomid anbefales ikke, da leflunomid er stamforbindelsen af teriflunomid.

Skift til andre behandlinger

Da leflunomid er i kroppen i lang tid, kan det at skifte til et andet DMARD (f.eks. methotrexat) uden at foretage udvaskningsproceduren (se nedenfor) eventuelt føre til additiv risiko selv lang tid efter præparatskiftet (dvs. kinetiske interaktioner, organotoksicitet).

På lignende måde kan nylig behandling med hepatotoksiske eller hæmatotoksiske lægemidler (f.eks. methotrexat) give flere bivirkninger, hvorfor iværksættelse af leflunomidbehandling skal nøje overvejes med hensyn til disse risiko/benefit aspekter og mere omhyggelig kontrol i den første periode efter præparatskiftet anbefales.

Hudreaktioner

I tilfælde af ulcerøs stomatitis bør behandling med leflunomid seponeres.

Meget sjældne tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske reaktioner (DRESS) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med leflunomid. Så snart der ses hud- og/eller slimhindereaktioner, som giver mistanke om sådanne alvorlige reaktioner, skal Arava og alle øvrige behandlinger, som kan give sådanne reaktioner, seponeres, og leflunomid udvaskningsprocedure skal straks påbegyndes. En fuldstændig udvaskning ("wash-out") er af afgørende betydning i sådanne tilfælde. I sådanne situationer er fornyet behandling med leflunomid kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Pustuløs psoriasis samt forværring af psoriasis er blevet rapporteret efter behandling med leflunomid. Seponering kan overvejes afhængigt af patientens sygdom og anamnese.

Der kan forekomme sår på huden hos patienter, der er i behandling med leflunomid. Hvis der er mistanke om leflunomid-relateret hudsår, eller hvis hudsårene vedvarer på trods af passende behandling, bør det overvejes at seponere leflunomid og foretage en fuldstændig udvaskningsprocedure. Efter hudsår bør beslutningen om at genoptage behandlingen med leflunomid baseres på klinisk vurdering af tilfredsstillende sårheling.

Forringet sårheling efter operation kan forekomme hos patienter i behandling med leflunomid. Ud fra en individuel vurdering kan det overvejes at afbryde behandling med leflunomid i den perikirurgiske periode og foretage en udvaskningsprocedure som beskrevet nedenfor. I tilfælde af afbrydelse bør beslutningen om at genoptage behandlingen med leflunomid baseres på klinisk vurdering af tilfredsstillende sårheling.

Infektioner

Det er kendt, at lægemidler med immunsupprimerende egenskaber som leflunomid kan gøre patienterne mere modtagelige over for infektioner inklusive opportunistiske infektioner. Infektioner kan få et mere alvorligt forløb og kan derfor kræve tidlig og intensiv behandling. Såfremt der indtræder svære, ukontrollerbare infektioner, kan det blive nødvendigt at afbryde leflunomidbehandlingen, og foretage en udvaskningsprocedure som beskrevet nedenfor.

Der er indrapporteret sjældne tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos patienter, der får leflunomid og andre immunsuppressiva.

Før behandlingen påbegyndes, skal alle patienter undersøges for aktiv og inaktiv ("latent") tuberkulose i henhold til lokale anbefalinger. Dette kan omfatte sygehistorie, mulig tidligere kontakt med tuberkulose, og/eller passende screening, såsom røntgenbillede af lunger, tuberkulintest og/eller interferon gamma-frigivelsesanalyse, hvis relevant. Den ordinerende læge gøres opmærksom på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulinhudtest, især hos patienter, der er alvorligt syge eller immunsupprimerede. Patienter med tuberkulose i anamnesen bør følges nøje på grund af risikoen for reaktivering af infektionen.

Luftvejsreaktioner

Interstitiel lungesygdom samt sjældne tilfælde af pulmonal hypertension er rapporteret under behandling med leflunomid (se pkt. 4.8). Risikoen for interstitiel lungesygdom og pulmonal hypertension kan være øget hos patienter med interstitiel lungesygdom i anamnesen. Interstitiel lungesygdom er en potentielt dødelig sygdom, som kan opstå akut under behandlingen. Symptomer fra lungerne, såsom hoste og dyspnø, kan være grund til at stoppe behandlingen og foretage yderligere undersøgelser efter behov.

Perifer neuropati

Perifer neuropati er rapporteret hos patienter i behandling med Arava. De fleste patienter kom i bedring efter seponering af Arava. Dog sås en bred variabilitet i resultatet af seponeringen: hos nogle patienter forsvandt neuropatien, mens andre patienter havde vedvarende symptomer. Alder over 60 år, samtidig behandling med neurotoksisk medicin samt diabetes kan øge risikoen for perifer neuropati. Hvis en patient i behandling med Arava udvikler perifer neuropati, bør det overvejes at seponere behandlingen og iværksætte udvaskningsproceduren (se pkt. 4.4).

Colitis

Ved behandling med leflunomid er beskrevet colitis, herunder mikroskopisk colitis. Ved kronisk diarré af ukendt årsag i forbindelse med leflunomidbehandling skal patienten udredes med passende diagnostiske procedurer.

Blodtryk

Blodtryk skal kontrolleres før behandling med leflunomid påbegyndes og derefter regelmæssigt.

Formering (anbefalinger for mænd)

Mandlige patienter skal være opmærksomme på risikoen for føtal toksicitet overført fra mandlig partner. Der skal anvendes sikker kontraception under behandling med leflunomid.

Der er ingen specifikke oplysninger om risikoen for føtal toksicitet overført fra mandlig partner. Dyreforsøg, som skal vurdere denne særlige risiko er endnu ikke gennemført. For at mindske den potentielle risiko bør mænd, som ønsker at blive fædre, overveje at stoppe behandlingen med leflunomid og tage colestyramin 8 g 3 gange daglig i 11 dage eller 50 g aktivt kul 4 gange daglig i 11 dage.

I begge tilfælde måles plasmakoncentrationen af A771726 herefter for første gang. Plasmakoncentrationen af A771726 måles derefter igen efter en periode på mindst 14 dage. Hvis begge plasmakoncentrationsmålinger er under 0,02 mg/L og efter en pause på mindst 3 måneder er risikoen for føtal toksicitet meget lille.

Udvaskningsprocedure

Colestyramin 8 g administreres 3 gange daglig. Alternativt administreres 50 g aktivt kul 4 gange dagligt. Varigheden af en total udvaskning er sædvanligvis 11 dage. Varigheden kan modificeres afhængig af kliniske og laboratoriemæssige variable.

Lactose

Arava indeholder lactose. Patienter med sjældne arveligt betingede problemer med galactoseintolerans, Lapp lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Interferens med fastsættelse af ioniserede calciumniveauer

Målingen af ioniserede calciumniveauer kan vise fejlagtige reducerede værdier under behandling med leflunomid og/eller teriflunomid (leflunomids aktive metabolit), afhængigt af typen af apparat, der anvendes til analyse af ioniseret calcium (f.eks. blodgasanalyseapparat). Derfor skal der stilles spørgsmålstegn ved sandsynligheden for observerede reducerede ioniserede calciumniveauer hos patienter under behandling med leflunomid eller teriflunomid. I tilfælde af tvivlsomme målinger anbefales det at fastsætte den samlede koncentration af albuminkorrigeret serumcalcium.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Et øget antal bivirkninger kan ses i tilfælde af nylig eller samtidig anvendelse af hepatotoksiske eller hæmatotoksiske lægemidler, eller såfremt leflunomidbehandlingen efterfølges af behandling med sådanne lægemidler uden forudgående udvaskningsperiode (se også vejledning vedrørende kombination med anden behandling, pkt. 4.4). Derfor anbefales mere omhyggelig kontrol af leverenzymmer og hæmatologiske parametre i den første periode efter præparatskiftet.

Methotrexat

I et mindre forsøg (n=30), hvor leflunomid (10-20 mg daglig) blev givet samtidig med methotrexat (10-25 mg ugentlig), sås en 2-3 gange forhøjelse af leverenzymmer hos 5 ud af 30 patienter. Alle forhøjelser blev normaliseret, 2 efter fortsat behandling med begge lægemidler og 3 efter seponering af leflunomid. En forhøjelse på mere end 3 gange sås hos andre 5 patienter. Alle disse normaliseredes også, 2 efter fortsat behandling med begge lægemidler og 3 efter seponering af leflunomid.

Hos patienter med reumatoid arthritis sås ingen farmakokinetiske interaktioner mellem leflunomid (10-20 mg daglig) og methotrexat (10-25 mg ugentlig).

Vaccinationer

Der findes ikke data på sikkerhed og effekt af vaccinationer givet under leflunomidbehandling. Vaccination med levende svækkede vacciner kan derfor ikke anbefales. Den lange halveringstid af leflunomid skal tages i betragtning, når vaccination med levende svækket vaccine til patienter, som er stoppet med Arava, overvejes.

Warfarin og andre coumarin antikoagulantia

Der er rapporteret tilfælde af øget prothrombintid, når leflunomid og warfarin blev administreret samtidigt. En farmakodynamisk interaktion med warfarin blev observeret med A771726 i et klinisk farmakologisk forsøg (se nedenfor). Tæt international opfølgning og overvågning af normaliseret ratio (INR) anbefales derfor, når warfarin eller andre coumarin antikoagulantia administreres samtidigt.

NSAID/ kortikosteroider

Såfremt patienten i forvejen behandles med NSAID og/eller kortikosteroider, kan der fortsættes hermed efter påbegyndt behandling med leflunomid.

Andre lægemidlers effekt på leflunomid:

Colestyramin eller aktivt kul

Det anbefales, at patienter i leflunomidbehandling ikke behandles med colestyramin eller aktivt kul, da det fremkalder et hurtig og markant fald i plasmakoncentrationen af A771726 (leflunomids aktive metabolit, se også pkt. "5. Farmakologiske oplysninger"). Mekanismen antages at skyldes afbrydelse af det enterohepatiske kredsløb og/eller gastrointestinal dialyse af A771726.

CYP450 hæmmere og induktorer

In vitro hæmningsforsøg med humane levermikrosomer tyder på, at cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 og 3A4 er involverede i leflunomids metabolisme. Et *in vivo* interaktionsforsøg med leflunomid og cimetidin (non-specifik svag cytochrom P450 (CYP) hæmmer) viste ikke signifikant indvirkning på A771726 eksponering. Efter samtidig indgift af enkeltdoser af leflunomid til personer, som fik multiple doser af rifampicin (non-specifik cytochrom P450 inducer) steg peakværdierne af A771726 med ca. 40%, mens AUC ikke ændredes signifikant. Mekanismen bag denne virkning er uklar.

Leflunomids effekt på andre lægemidler:

Oral antikonception

I et forsøg, hvor leflunomid blev givet samtidig med en trifasisk oral kontraceptionstablet indeholdende 30 µg ethinyløstradiol til raske frivillige kvinder, reduceredes præparatets kontrceptive effekt ikke, og farmakokinetikken af A771726 lå indenfor de forventede værdier. En farmakokinetisk interaktion med orale antikonceptiva med A771726 blev observeret (se nedenfor).

Følgende farmakokinetiske og farmakodynamiske interaktionsforsøg blev udført med A771726 (primære aktive metabolit af leflunomid). Da tilsvarende lægemiddelinteraktioner ikke kan udelukkes for leflunomid i de anbefalede doser, bør følgende forsøgsresultater og anbefalinger overvejes hos patienter i behandling med leflunomid:

Effekt på repaglinid (CYP2C8 substrat)

Der var en stigning i den gennemsnitlige repaglinid C_{\max} og AUC (henholdsvis 1,7 og 2,4 gange), efter gentagne doser af A771726, hvilket tyder på, at A771726 hæmmer CYP2C8 *in vivo*. Derfor anbefales kontrol af patienter med samtidig brug af lægemidler, der metaboliseres af CYP2C8 såsom repaglinid, paclitaxel, pioglitazon eller rosiglitazon, da de kan have en højere eksponering.

Effekt på koffein (CYP1A2 substrat)

Efter gentagne doser af A771726 faldt den gennemsnitlige koffein C_{\max} og AUC (CYP1A2 substrat) med henholdsvis 18% og 55%, hvilket tyder på, at A771726 kan være en svag inducer af CYP1A2 *in vivo*. Derfor bør lægemidler, der metaboliseres via CYP1A2 (såsom duloxetin, alosetron, theophyllin og tizanidin) anvendes med forsigtighed under behandling, da det kan føre til en reduktion af effekten af disse produkter.

Effekt på organisk aniontransporter-3 (OAT3) substrater

Der var en stigning i den gennemsnitlige cefaclor C_{\max} og AUC (henholdsvis 1,43 og 1,54 gange), efter gentagne doser af A771726, hvilket tyder på, at A771726 hæmmer OAT3 *in vivo*. Forsigtighed anbefales derfor ved samtidig administration med substrater af OAT3 såsom cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indomethacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, methotrexat og zidovudin.

Effekt på BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) og/eller organisk anion-transporterende polypeptid B1 og B3 (OATP1B1/B3) substrater

Der var en stigning i den gennemsnitlige rosuvastatin C_{\max} og AUC (henholdsvis 2,65 og 2,51 gange), efter gentagne doser af A771726. Men der var ingen synlig effekt af denne stigning i plasma rosuvastatin på HMG-CoA reduktase aktivitet. Hvis de bruges sammen, bør dosis af rosuvastatin ikke overstige 10 mg én gang dagligt. For andre substrater af BCRP (f.eks. methotrexat, topotecan, sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin) og OATP-familien, især HMG-CoA reduktasehæmmere (f.eks. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), bør samtidig administration også ske med forsigtighed. Patienterne bør overvåges nøje for tegn og symptomer på overdreven eksponering af lægemidlerne, og reduktion af dosis af disse lægemidler bør overvejes.

Effekt på oral antikonception (0,03 mg ethinylestradiol og 0,15 mg levonorgestrel)

Der var en stigning i den gennemsnitlige ethinylestradiol C_{\max} og AUC_{0-24} (henholdsvis 1,58 og 1,54 gange) og levonorgestrel C_{\max} og AUC_{0-24} (henholdsvis 1,33 og 1,41 gange) efter gentagne doser af A771726. Selvom denne interaktion ikke forventes at påvirke effekten af p-piller negativt, bør typen af oral antikonception overvejes.

Effekt på warfarin (CYP2C9 substrat)

Gentagne doser af A771726 havde ingen effekt på farmakokinetikken af S-warfarin, hvilket indikerer, at A771726 ikke hæmmer eller inducerer CYP2C9. Imidlertid blev et fald på 25% i peak International Normalised Ratio (INR) observeret, når A771726 blev administreret samtidigt med warfarin sammenlignet med warfarin alene. Derfor anbefales tæt INR opfølgning og overvågning, når warfarin administreres samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Den aktive metabolit af leflunomid, A771726 mistænkes for at forårsage alvorlige medfødte misdannelser ved indgivelse under graviditet. Arava er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv antikonception under og op til 2 år efter behandlingen (se ”pause” nedenfor) eller op til 11 dage efter behandling (se ”udvaskningsprocedure” nedenfor).

Patienten skal informeres om, at lægen ved uregelmæssigheder i menstruationscyklus eller andre tegn på graviditet omgående skal kontaktes, så graviditetstest kan udføres. Såfremt denne er positiv, skal læge og patient diskutere de mulige risici ved graviditeten. Det er muligt, at en hurtig sænkning af plasmakoncentrationen af den aktive metabolit (ved gennemførelse af den nedenfor beskrevne procedure for lægemiddelelimination) ved første tegn på udebleven menstruation kan mindske leflunomids mulige skadevirkninger på fosteret.

I en lille, prospektiv undersøgelse hos kvinder (n=64), som uforvarende blev gravide, mens de tog leflunomid (højest 3 uger efter undfangelse efterfulgt af en udvaskningsprocedure), blev ingen signifikante forskelle ($p=0,13$) observeret i den totale hyppighed af større misdannelser (5,4%) sammenlignet med de to sammenligningsgrupper (4,2% i sygdomsgruppen [n=108]) og 4,2% i gruppen med raske kvinder [n=78]).

For at sikre, at fosteret ikke udsættes for toksiske koncentrationer af A771726 (fokuskoncentration under 0,02 mg/l) anbefales en af følgende procedurer til kvinder i leflunomidbehandling, som ønsker at blive gravide:

Pause:

A771726 plasmakoncentrationer kan forventes at være mere end 0,02 mg/l i en lang periode. Koncentrationen kan forventes at falde til under 0,02 mg/l ca. 2 år efter behandlingen med leflunomid er ophørt.

Efter en pause på 2 år måles plasmakoncentrationen af A771726 for første gang.

Plasmakoncentrationen af A771726 måles derefter igen efter en periode på mindst 14 dage. Hvis begge plasmakoncentrationer er under 0,02 mg/l, kan der ikke forventes risiko for teratogen effekt. Kontakt venligst indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes lokale repræsentant (se pkt. 7) for yderligere oplysninger omkring de praktiske forhold vedrørende prøvetagning og analyse af de pågældende blodprøver.

Udvaskningsprocedure:

Efter ophør med leflunomidbehandling administreres:

- colestyramin 8 g 3 gange dagligt i 11 dage,
- eller 50 g aktivt kul 4 gange dagligt i 11 dage.

Selv efter en af ovenstående udvaskningsprocedurer er det nødvendigt, inden befrugtning at måle plasmakoncentrationen ved 2 adskilte prøver med et interval på mindst 14 dage, og at der går en periode på mindst 1½ måned fra første registrering af en plasmakoncentration under 0,02 mg/l.

Kvinder i den fertile alder skal informeres om, at en pause på 2 år efter behandlingsophør er påkrævet, inden de må blive gravide. Hvis denne periode på ca. 2 år med samtidig anvendelse af en sikker kontrazeptionsmetode ikke skønnes praktisk gennemførlig, kan det anbefales profylaktisk at gennemføre udvaskningsproceduren.

Både colestyramin og aktivt kul kan have indflydelse på absorptionen af østrogener og progesteroner, hvorfor sikker kontrazeption med orale kontrazeptiva ikke kan garanteres under udvaskningsproceduren med colestyramin og aktivt kul. Anvendelse af alternative kontrazeptionsmetoder anbefales.

Amning

Dyreforsøg indikerer, at leflunomid og dets metabolitter passerer over i mælk. Ammende kvinder må derfor ikke behandles med leflunomid.

Fertilitet

Fertilitetsstudier hos dyr har ikke vist indvirkning på fertiliteten hos hanner og hunner, men negative virkninger på hanlige kønsorganer blev observeret i toksicitetsstudier med gentagen dosering (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

I tilfælde af bivirkninger som svimmelhed kan patientens evne til at koncentrere sig og reagere på passende måde være nedsat. I sådanne tilfælde bør patienten ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger ved behandling med leflunomid er: let blodtrykstigning, leukopeni, paræstesi, hovedpine, svimmelhed, diarré, kvalme, opkastning, gener fra mundslimhinden, (f.eks. aftøs stomatitis, mundsår), abdominalsmerter, øget hårtab, eksem, udslæt (inklusive makulopapuløst udslæt), pruritus, tør hud, seneskedehindebetændelse, øget kreatinkinase, anoreksi, vægttab (sædvanligvis ubetydeligt), asteni, milde allergiske reaktioner og stigning i leverparametre (aminotransferaser særligt ALAT), mindre hyppigt gamma-GT, basisk fosfatase og bilirubin).

Klassifikation af forventede bivirkningsfrekvenser:

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter hvor alvorlige, de

er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Infektioner og parasitære sygdomme

Sjælden: alvorlige infektioner inklusive sepsis, som kan være letal.

Som andre lægemidler med immunsuppressiv effekt kan leflunomid forøge modtageligheden for infektioner, inklusive opportunistiske infektioner (se også pkt. 4.4). Derfor kan den samlede forekomst af infektioner forøges (specielt rinit, bronkit og pneumoni).

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

Risikoen for malignitet, særligt lymfoproliferative lidelser, øges ved samtidig behandling med visse immunsuppressive stoffer.

Blod og lymfesystem

Almindelig: leukopeni (leukocytter > 2 G/L)

Ikke almindelig: anæmi, let trombocytopeni (trombocytter < 100 G/L)

Sjælden: pancytopeni (formentlig via en antiproliferativ mekanisme)
leukopeni (leukocytter < 2 G/L), eosinofili

Meget sjælden: agranulocytose.

Nylig, samtidig eller umiddelbart efterfølgende anvendelse af potentielt myelotoksiske stoffer kan være forbundet med øget risiko for hæmatologiske bivirkninger.

Immunsystemet:

Almindelig: lette allergiske reaktioner

Meget sjælden: svære anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, vasculitis inklusive kutan nekrotiserende vasculitis.

Metabolisme og ernæring

Almindelig: øget kreatinkinase

Ikke almindelig: hypokaliæmi, hyperlipidæmi, hypofosfatæmi

Sjælden: forhøjet LDH

Ikke kendt: hypourikæmi

Psyriske forstyrrelser

Ikke almindelig: angst

Nervesystemet

Almindelig: paræstesi, hovedpine, svimmelhed, perifer neuropati

Hjerte

Almindelig: lettere blodtryksforhøjelse

Sjælden: alvorlig blodtryksforhøjelse

Luftveje, thorax og mediastinum

Sjælden: interstitial lungesygdom (inklusive interstitial pneumonitis) som kan være letal.

Ikke kendt: pulmonal hypertension

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Colitis, herunder mikroskopisk colitis, såsom lymfocytær colitis, kollagenøs colitis, diarré, kvalme, opkastning, påvirkning af mundslimhinden (f.eks. aftøs stomatit, mundsår), abdominalsmerter

Ikke almindelig: smagsforstyrrelser

Meget sjælden: pancreatitis

Lever og galdeveje

Almindelig: forhøjede leverparametre (aminotransferaser (specielt ALAT), mindre hyppigt

gammaglutamyltransferase, basisk fosfatase, bilirubin).
 Sjælden: hepatitis, gulsot, kolestase.
 Meget sjælden: svær leverskade som f.eks. leversvigt og akut hepatisk nekrose, som kan være letal

Hud og subkutane væv

Almindelig: øget hårtab, eksem, udslæt (inklusive makulopapuløst udslæt), kløe, tør hud
 Ikke almindelig: urticaria
 Meget sjælden: toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme
 Ikke kendt: kutan lupus erythematosus, pustuløs psoriasis, forværring af psoriasis, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske reaktioner (DRESS), hudsår

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: seneskedehindebetændelse
 Ikke almindelig: seneruptur

Nyrer og urinveje

Ikke kendt: nyresvigt

Det reproduktive system og mammae

Ikke kendt: marginalt (reversibelt) fald i spermkoncentration, totalt spermtal og hurtig progressiv spermmotilitet.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: anoreksi, vægttab (sædvanligvis ubetydeligt), asteni

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V**.

4.9 Overdosering

Symptomer

Der har været rapporter om kronisk overdosering hos patienter, som har taget Arava i daglige doser op til 5 gange den anbefalede daglige dosis og rapporter om akut overdosering hos voksne og børn. I hovedparten af rapporterne om overdosering blev der ikke rapporteret bivirkninger. Bivirkninger som var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen for leflunomid var: mavesmerter, kvalme, diarre, forhøjede leverenzymmer, anæmi, leukopeni, kløe og udslæt.

Behandling

I tilfælde af overdosering eller toksicitet anbefales det at give colestyramin eller aktivt kul for at fremme udskillelsen. Colestyramin givet oralt i doser på 8 g 3 gange daglig i 1 døgn til 3 raske frivillige forsøgspersoner reducerede plasmakoncentrationen af A771726 med ca. 40% i løbet af 24 timer og 49-65% i løbet af 48 timer.

Indgift af aktivt kul (suspension ud fra pulver) oralt eller via sonde (50 g hver 6. time i 24 timer) har vist sig at reducere plasmakoncentrationen af den aktive metabolit, A771726, med 37% i løbet af 24 timer og med 48% i løbet af 48 timer.

Disse udvaskningsprocedurer kan gentages, hvis det er klinisk påkrævet.

Forsøg med både hæmodialyse og CAPD (Chronic ambulatory peritoneal dialysis) tyder på at A771726, den primære metabolit af leflunomid ikke kan dialyseres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AK01.

Human farmakologi

Leflunomid er et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel med antiproliferative egenskaber.

Dyrefarmakologi

Leflunomid er effektivt i dyremodeller af artrit såvel som af andre autoimmune lidelser, allergi og transplantation, især hvis det gives i den sensibiliserende fase. Leflunomid har kun effekt over for allergener under sensibilisering men ikke ved udviklet allergi. Det har immunmodulerende/immunsuppressive karakteristika, virker som et antiproliferativt stof og har antiinflammatoriske egenskaber. Leflunomid har i dyremodeller af autoimmune sygdomme udvist de mest beskyttende virkninger, hvis det blev givet i sygdomsforløbets tidlige fase.

In vivo metaboliseres det hurtigt og næsten fuldstændigt til A771726, der er aktivt *in vitro*, og som antages at være ansvarlig for den terapeutiske effekt.

Virkningsmekanisme

A771726, der er leflunomids aktive metabolit, hæmmer det humane enzym dihydroorotatdehydrogenase (DHODH) og udviser antiproliferativ aktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Reumatoid artrit

Effekten af Arava i behandlingen af reumatoid artrit er vist i 4 kontrollerede forsøg (1 i fase II og 3 i fase III). I fase II forsøget, forsøg YU203, blev 402 forsøgspersoner med aktiv reumatoid artrit randomiseret til placebo (n = 102), leflunomid 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) eller 25 mg daglig (n = 104). Behandlingsvarighed var 6 måneder.

Alle leflunomid-patienter i fase III forsøgene fik en initialdosis på 100 mg i 3 dage.

I forsøg MN301 blev 358 forsøgspersoner med reumatoid artrit randomiseret til leflunomid 20 mg daglig (n = 133), sulfasalazin 2 g daglig (n = 133) eller placebo (n = 92). Behandlingsvarighed var 6 måneder.

Forsøg MN303 var en valgfri 6-måneders blindet fortsættelse af MN301 uden placeboarmen, hvilket gav en 12 måneders sammenligning af leflunomid og sulfasalazin.

I forsøg MN302 blev 999 forsøgspersoner med aktiv reumatoid artrit randomiseret til leflunomid 20 mg daglig (n = 501) eller methotrexat 7,5 mg ugentlig stigende til 15 mg ugentlig (n = 498).

Supplement med folinsyre var valgfri, og anvendtes kun til 10% af patienterne. Behandlingsvarighed var 12 måneder.

I forsøg US301 blev 482 forsøgspersoner med aktiv reumatoid artrit randomiseret til leflunomid 20 mg daglig (n = 182), methotrexat 7,5 mg ugentlig stigende til 15 mg ugentlig (n = 182), eller placebo (n = 118). Alle patienter fik folinsyre 1 mg 2 gange daglig. Behandlingsvarighed var 12 måneder.

Leflunomid var ved døgndoser på mindst 10 mg (10-25 mg i forsøg YU203, 20 mg i forsøg MN301 og US301) statistisk signifikant bedre end placebo til at reducere tegn og symptomer på reumatoid artrit i alle 3 placebokontrollerede forsøg. ACR (American College of Rheumatology) responsraten i forsøg YU203 var 27,7% for placebo, 31,9% for 5 mg, 50,5% for 10 mg og 54,4% for 25 mg daglig. I fase III forsøgene var ACR-responsraterne for leflunomid 20 mg daglig *versus* placebo 54,6% *versus* 28,6% (forsøg MN301) og 49,4% *versus* 26,3% (forsøg US301). Efter 12 måneder med aktiv behandling var ACR-responsraterne hos leflunomidpatienterne 52,3% (forsøg MN301/303), 50,5% (forsøg MN302) og 49,4% (forsøg US301) sammenlignet med 53,8% (forsøg MN301/303) hos sulfasalazin-patienterne, og henholdsvis 64,8% (forsøg MN302) og 43,9% (forsøg US301) hos methotrexat-patienterne. I forsøg MN302 havde leflunomid signifikant mindre effekt end methotrexat.

I forsøg US301 sås ingen signifikante forskelle mellem leflunomid og methotrexat, hvad angår de primære effektparametre. Der sås ingen forskelle mellem leflunomid og sulfasalazin (forsøg MN301). Effekten af leflunomidbehandlingen sås efter 1 måned, og den stabiliserede sig efter 3-6 måneder og fortsatte gennem hele behandlingsforløbet.

Et randomiseret dobbelt-blind, parallelgruppe non-inferior forsøg sammenlignede den relative effekt af to forskellige daglige vedligeholdelsesdoser på leflunomid, 10 mg og 20 mg. Det kan konkluderes fra resultaterne, at effekten på 20 mg vedligeholdelsesdosis var mere favorabel. På den anden side favoriserede sikkerhedsresultaterne den 10 mg daglige vedligeholdelsesdosis.

Pædiatrisk population

Leflunomid blev undersøgt i et single, multicenter, randomiseret dobbelt-blind, aktiv-kontrollforsøg i 94 patienter (47 i hver arm) med polyartikulært forløb af børnegigt. Patienterne var 3-17 år gamle med et aktivt polyartikulært forløb af børnegigt (JRA) uanset starttype og ikke forud testet overfor methotrexat eller leflunomide. I dette studie var start- og vedligeholdelsesdosis af leflunomid baseret på 3 vægkategorier: <20 kg, 20-40 kg og >40kg. Efter 16 ugers behandling var forskellen i responsraterne statistisk signifikant til methotrexats fordel til børnegigt "definition of improvement (DOI)" $\geq 30\%$ ($p=0,02\%$). Dette respons blev vedligeholdt gennem 48 uger (se pkt. 4.2). Mønstret af bivirkninger ved leflunomid og methotrexat synes at være ens. Dog har doseringen til lette individer resulteret i en relativ lav eksponering over for leflunomid (se pkt. 5.2). Disse data giver derfor ikke en effektiv og sikker dosisanbefaling.

Arthritis psoriatica

Effekten af Arava blev vist i et kontrolleret randomiseret dobbeltblindt forsøg 3L01 med 188 patienter med arthritis psoriatica, behandlet med 20mg/dag. Behandlingsvarigheden var 6 måneder.

Leflunomid 20 mg/dag var signifikant bedre end placebo til at reducere arthritis symptomerne hos patienter med arthritis psoriatica: PsARC respons (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) var 59% i leflunomidgruppen og 29,7 % i placebogruppen ved 6 måneder ($p<0,0001$). Effekten af leflunomid på forbedring af funktion og på reduktion af sår på huden var beskeden.

Postmarketing- studier

Et randomiseret studie undersøgte den kliniske responsrate hos DMARD-naïve patienter med tidlig reumatoid artrit ($n=121$), som i to parallelle grupper enten fik 20 mg eller 100 mg leflunomid i den indledende tre dage lange dobbeltblinde periode. Den indledende periode blev efterfulgt af en åben vedligeholdelsesperiode på tre måneder, gennem hvilken begge grupper fik 20 mg leflunomid daglig. Ingen gradvis overordnet fordel blev observeret ved anvendelse af startdosisregime hos populationen i studiet. Sikkerhedsdata fra de to behandlingsgrupper var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for leflunomid; imidlertid tenderede hyppigheden af gastrointestinale bivirkninger og forhøjede leverenzymen at være højere hos patienter, som fik startdosis på 100 mg leflunomid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Leflunomid omdannes hurtigt til den aktive metabolit, A771726, via "first pass"-metabolisme (ringåbning) i tarmvæggen og leveren. I et forsøg med radioaktivt mærket ^{14}C -leflunomid hos tre raske forsøgspersoner genfandt man ikke uomdannet leflunomid i plasma, urin og fæces. I andre forsøg er plasmakoncentrationer af uomdannet leflunomid sjældent blevet genfundet, og da i plasmakoncentrationer i ng/ml. A771726 var den eneste radioaktivt mærkede metabolit, som blev genfundet i plasma. Denne metabolit er ansvarlig for praktisk talt hele Aravas *in vivo* effekt.

Absorption

Udskillelsesdata fra ^{14}C -forsøget tyder på, at mindst ca. 82-95 % af en dosis absorberes. Tid til maksimal serumkoncentration af A771726 er meget varierende. Maksimale plasmakoncentrationer kan indtræde mellem 1-24 timer efter indgift af enkelt dosis. Leflunomid kan tages i forbindelse med et måltid, idet absorptionen er uændret, hvad enten patienten er fastende eller ej. På grund af den lange halveringstid af A771726 (ca. 2 uger), blev der i kliniske forsøg givet en initialdosis på 100 mg i

3 dage for at opnå hurtig steady-state koncentrationer af A771726. Uden en initialdosis regner man med, at steady-state plasmakoncentrationer først vil kunne opnås efter næsten 2 måneders behandling. I forsøg med gentagen dosering til patienter med reumatoid artrit er de farmakokinetiske parametre for A771726 lineære i doseringsintervallet 5-25 mg. I disse forsøg hænger den kliniske effekt tæt sammen med plasmakoncentrationen af A771726 og den daglige dosis af leflunomid. Ved dosisniveauet på 20 mg/døgn er den gennemsnitlige plasmakoncentration af A771726 ved steady-state ca. 35 µg/ml. Ved steady-state akkumuleres plasmakoncentrationerne 33-35 gange sammenlignet med enkeltdosis.

Distribution

I humant plasma er A771726 i udtalt grad proteinbundet (albumin). Den ubundne fraktion af A771726 er ca. 0,62%. Bindingen af A771726 er lineær i det terapeutiske koncentrationsinterval. Bindingen af A771726 synes let nedsat og mere variabel i plasma fra patienter med reumatoid artrit eller kronisk nyreinsufficiens. Den udtalte proteinbinding af A771726 kan føre til forskydning af andre lægemidler med høj binding. *In vitro* plasmaproteinbindings-interaktionsforsøg med warfarin i klinisk relevante koncentrationer viser dog ingen interaktion. Tilsvarende forsøg viser, at ibuprofen og diclofenac ikke forskyder A771726, hvorimod den ubundne fraktion af A771726 stiger 2-3 gange ved tilstedeværelse af tolbutamid. A771725 forskyder ibuprofen, diclofenac og tolbutamid, men den ubundne fraktion af disse lægemidler øges kun med 10-50%. Der er intet, der tyder på, at disse virkninger er klinisk relevante. I overensstemmelse med den udtalte proteinbinding har A771726 et lille fordelingsvolumen (ca. 11 liter). Der sker ingen præference-optagelse i erythrocyterne.

Biotransformation

Leflunomid metaboliseres til 1 primær (A771726) og mange mindre væsentlige metabolitter herunder TFMA (4-trifluoromethylanilin). Den metaboliske biotransformation af leflunomid til A771726 og efterfølgende metabolisering af A771726 kontrolleres ikke af et enkelt enzym, og den har vist sig at finde sted i mikrosomale og cytosolisk cellulære fraktioner. Interaktionsforsøg med cimetidin (non-specifik cytochrom P450 hæmmer) og rifampicin (non-specifik cytochrom P450 inducer) tyder på, at CYP enzymer *in vivo* kun er ansvarlig for en lille del af metaboliseringen af leflunomid.

Elimination

Elimination af A771726 er langsom og er kendetegnet ved en tilsyneladende clearance på ca. 31 ml/t. Eliminationshalveringstiden hos patienter er ca. 2 uger. Efter indgift af radioaktivt mærkede doser af leflunomid, udskiltes lige store mængder radioaktivitet i fæces, formentlig via biliær elimination, og i urin. A771726 kunne stadig genfindes i urin og fæces 36 dage efter indgift af enkeltdosis. De væsentligste metabolitter i urinen var glukoronidprodukter afledt af leflunomid (især opsamlet i tiden 0-24 timer) og et oxanilderivat af A771726. Den væsentligste komponent i fæces var A771726.

Indgift af en oral suspension af aktivt kul eller colestyramin til mennesker fører til en hurtig og markant øgning i eliminationen af A771726 og fald i plasmakoncentrationen (se pkt. "4.9"). Dette skyldes formentlig en gastrointestinal dialysmekanisme og/eller en afbrydelse af det enterohepatiske kredsløb.

Nedsat nyrefunktion

Leflunomid som oral enkeltdosis på 100 mg er blevet givet til 3 hæmodialysepatienter og 3 patienter i kontinuerlig peritonealdialyse (CAPD). Farmakokinetikken af A771726 hos CAPD-patienter syntes at svare til den hos raske frivillige forsøgspersoner. En hurtigere elimination af A771726, som ikke skyldtes ekstraktion af lægemidlet i dialysatet, blev observeret hos hæmodialyse-patienter.

Nedsat leverfunktion

Data vedrørende behandling af patienter med leverinsufficiens er ikke tilgængelige. Den aktive metabolit, A771726, er i høj grad proteinbundet og elimineres via hepatisk metabolisering og biliær sekretion. Disse processer kan muligvis påvirkes af hepatisk dysfunktion.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af A771726 efter oral administration af leflunomid er blevet undersøgt i 73 pædiatri patienter med polyartikulært forløb af børnegigt (JRA), som var i alderen 3 til 17 år. Resultaterne af en befolkningsfarmakokinetik analyse af disse forsøg har vist at pædiatriske patienter med en legemesvægt ≤ 40 kg har en reduceret systemisk eksponering (målt ved C_{ss}) af A771726 i forhold til voksne patienter med reumatoid arthritis (se pkt. 4.2).

Ældre

Farmakokinetiske data på ældre (> 65 år) er begrænsede, men svarer til farmakokinetikken hos yngre voksne.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Leflunomid indgivet oralt og intraperitonealt er undersøgt i akutte toksicitetsforsøg på mus og rotter. Gentagen oral indgift af leflunomid til mus i op til 3 måneder, og til rotter og hunde i op til 6 måneder og aber i op til 1 måned viste, at de overvejende målorganer for toksicitet var rygmarg, blod, mave-tarmkanalen, hud, milt, thymus og lymfekirtler. De primære virkninger er anæmi, leukopeni, fald i trombocytter og panmyelopati, hvilket afspejler stoffets primære virkningsmekanisme (hæmning af DNA-syntesen). Hos rotter og hunde er set Heinz-legemer og/eller Howell-Jones legemer. Andre påvirkninger af hjerte, lever, cornea og luftveje kan forklares med infektioner på grund af immunsuppression. Toksicitet på dyr er set ved doser svarende til de terapeutiske doser til mennesker.

Leflunomid er ikke mutagent. Den mindre metabolit TFMA (4-trifluoromethylamin) har dog *in vitro* forårsaget klastogenicitet og punktmutationer, hvorimod der er utilstrækkelig information tilgængelig hvad angår dets potentielle mulighed for også at udøve denne effekt *in vivo*.

I et carcinogenicitetsforsøg på rotter udviste leflunomid ingen carcinogene egenskaber. I et carcinogenicitetsforsøg på mus sås øget forekomst af malignt lymfom hos hanner i den gruppe, der fik højeste dosis, hvilket anses at skyldes leflunomids immunsupprimerende aktivitet. Hos hunnede sås en dosisafhængig øget forekomst af bronkiol-alveolære adenomer og lungecarcinomer. Betydningen af disse fund på mus for den kliniske anvendelse af leflunomid er endnu ikke klarlagt.

Leflunomid er ikke antigen i dyremodeller.

Leflunomid er embryotoksisk og teratogent hos rotter og kaniner ved doser i det terapeutiske dosisinterval til mennesker og i toksicitetsforsøg med gentagen dosering er set bivirkninger på de mandlige forplantningsorganer. Fertiliteten blev ikke nedsat.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletter:

Majsstivelse

Povidon (E 1201)

Crospovidon, (E 1202)

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat (E 470b)

Lactosemonohydrat

Filmovertræk:

Talcum (E 553b)

Hypromellose (E 464)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 8000

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Blister:	Opbevares i den originale yderpakning.
Tabletbeholder:	Hold tabletbeholderen tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blister:	Aluminium/aluminium blister. Pakningsstørrelse: 30 og 100 filmovertrukne tabletter.
----------	---

Tabletbeholder:	100 ml HDPE-bredhalset tabletbeholder, med skruelåg og integreret fugtbeholder indeholdende enten 30 eller 100 filmovertrukne tabletter.
-----------------	--

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/118/001-004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. september 1999
Dato for seneste genregistrering: 1. juli 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Arava 20 mg filmovertrukket tablet

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 20 mg leflunomid.

Hjælpestof som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 72 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Gullig til okkerfarvet trekantet filmovertrukket tablet, præget med ZBO på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Leflunomid er indiceret ved behandling af voksne patienter med

- aktiv reumatoid artrit som et sygdomsmodificerende antireumatisk middel ("Disease-Modifying Antirheumatic Drug", DMARD).
- aktiv arthritis psoriatica.

Nylig eller samtidig behandling med hepatotoksiske eller hæmatotoksiske DMARD'er (f.eks. methotrexat) kan være forbundet med en øget risiko for alvorlige bivirkninger, hvorfor iværksættelse af leflunomidbehandling nøje må overvejes med hensyn til disse risiko/benefit aspekter.

Endvidere kan det at skifte fra leflunomid til et andet DMARD uden at følge udvaskningsproceduren (se pkt. 4.4) også øge risikoen for alvorlige bivirkninger selv lang tid efter præparatskiftet.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres og overvåges af specialister med særligt kendskab til behandling af reumatoid artrit og arthritis psoriatica.

Alanin-aminotransferase (ALAT), eller serum-glutamopyruvattransferase (SGPT) og det fulde blodbillede inklusive leukocytdifferentialtælling og trombocytal skal kontrolleres samtidigt med og med samme hyppighed:

- inden behandlingsstart med leflunomid
- hver anden uge i de første 6 måneders behandling, og
- herefter hver 8. uge (se pkt. 4.4).

Dosering

- Reumatoid artrit: Leflunomidbehandling indledes sædvanligvis med en startdosis på 100 mg en gang daglig i 3 dage. Udeladelse af startdosis kan nedsætte risikoen for bivirkninger (se pkt. 5.1).
Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 10-20 mg leflunomid en gang daglig afhængigt af sygdommens sværhedsgrad (aktivitet).

- Arthritis psoriatica: Leflunomidbehandling indledes med en startdosis på 100 mg en gang daglig i 3 dage.
Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 20 mg en gang daglig (se pkt. 5.1).

Den terapeutisk effekt sætter sædvanligvis ind efter 4-6 uger, og kan forbedres yderligere i op til 4-6 måneder.

Dosisjustering anbefales ikke til patienter med let nyreinsufficiens.

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter over 65 år.

Pædiatrisk population

Arava anbefales ikke til behandling af patienter under 18 år, da sikkerhed og virkning ved juvenil reumatoid artrit (JRA) ikke er blevet fastslået (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

Arava tabletter er til oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele med tilstrækkelig væske. Absorptionen af leflunomid påvirkes ikke af samtidig fødeindtagelse.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed (specielt tidligere Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme) over for det aktive stof, den primære aktive metabolit teriflunomid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Patienter med nedsat leverfunktion,
- Patienter med svær immundefekt, f.eks. aids,
- Patienter med alvorlig nedsat knoglemarvsfunktion eller markant anæmi, leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni, som skyldes andre årsager end reumatoid artrit eller arthritis psoriatica,
- Patienter med alvorlige infektioner (se pkt. 4.4),
- Patienter med moderat til svær nyreinsufficiens, da der ikke findes tilstrækkelig klinisk erfaring hos denne patientgruppe,
- Patienter med svær hypoproteinæmi, f.eks. ved nefrotisk syndrom,
- Gravide kvinder eller kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception under behandling med leflunomid og efterfølgende så længe, plasmakoncentrationerne af den aktive metabolit er over 0,02 mg/l (se pkt. 4.6). Graviditet skal udelukkes, inden behandling med leflunomid påbegyndes.
- Ammende kvinder (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Samtidig administration af hepatotoksiske eller hæmatotoksiske DMARD'er (f.eks. methotrexat) er ikke tilrådelig.

Leflunomids aktive metabolit, A771726, har en lang halveringstid på sædvanligvis 1-4 uger. Alvorlige bivirkninger kan forekomme selv efter ophør med leflunomid behandlingen (f.eks. hepatotoksitet, hæmatotoksitet eller allergiske reaktioner, se nedenfor). Såfremt sådanne bivirkninger optræder eller hvis A771726 af eller anden årsag behøves clearet fra kroppen hurtigt, skal udvaskningsproceduren

følges. Proceduren kan gentages hvis klinisk nødvendigt.

Hvad angår udvaskningsprocedure og andre anbefalede forholdsregler i tilfælde af ønsket eller utilsigtet graviditet se pkt. 4.6.

Leverreaktioner

Sjældne tilfælde af svær leverskade, heraf nogle letalt forløbende, har været rapporteret i forbindelse med behandling med leflunomid. Størstedelen af de rapporterede tilfælde opstod indenfor de første 6 måneders behandling. Samtidig behandling med andre hepatotoksiske præparater var hyppigt forekommende. Det er væsentligt, at de anbefalede monitoreringsretningslinjer følges nøje.

ALAT skal kontrolleres inden behandling med leflunomid påbegyndes med samme hyppighed som det fulde blodbillede (hver anden uge) i de første 6 måneder og derefter hver 8. uge.

I tilfælde af ALAT-værdier mellem 2 og 3 gange det øvre normalområde, kan dosisreduktion fra 20 mg til 10 mg overvejes, og der bør foretages ugentlige kontroller. Hvis ALAT (SGPT) forbliver forhøjet med mere end 2 gange det øvre normalområde, eller hvis ALAT stiger til mere end 3 gange det øvre normalområde, skal leflunomidbehandlingen seponeres og en udvaskningsprocedure skal initieres. Det anbefales at fortsætte kontrollen af leverenzymmer efter seponering af leflunomid-behandlingen, indtil leverenzymniveauet er normaliseret.

Som følge af en potentiel risiko for additive hepatotoksiske virkninger anbefales det, at alkoholindtagelse undgås under behandling med leflunomid.

Da den aktive leflunomid-metabolit, A771726, er udtalt proteinbundet og udskilles via hepatisk metabolisme og biliær sekretion, kan det forventes, at plasmakoncentrationen af A771726 vil være øget hos patienter med hypoproteinæmi. Arava er kontraindiceret til patienter med svær hypoproteinæmi eller nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Hæmatologiske reaktioner

ALAT skal sammen med fuldt blodbillede inkl. leukocytdifferentialtælling samt trombocytaltal skal kontrolleres før behandling med leflunomid påbegyndes, såvel som hver 2. uge i behandlingens første 6 måneder og herefter hver 8. uge.

Hos patienter med eksisterende anæmi, leukopeni, og/eller trombocytopeni og hos patienter med nedsat knoglemarvsvfunktion eller patienter med risiko for knoglemarvssuppression er risikoen for hæmatologiske forstyrrelser øget. Hvis sådanne reaktioner opstår, bør udvaskning (se nedenfor) overvejes for at reducere plasmakoncentrationen af A771726.

I tilfælde af alvorlige hæmatologiske reaktioner inkl. pancytopeni skal Arava og anden samtidig behandling med myelosuppressive lægemidler seponeres og leflunomid udvaskningsproceduren påbegyndes.

Kombination med anden behandling

Samtidig anvendelse af leflunomid og antimalariamidler, som benyttes ved reumatiske sygdomme (f.eks. chloroquin og hydroxychloroquin), intramuskulært eller oralt guld, penicillamin, azathioprin og andre immunsuppressive lægemidler, inklusive *tumor nekrosis factor* alfa-hæmmere er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkeligt undersøgt i randomiserede forsøg (dog undtaget methotrexat, se pkt. 4.5). Risikoen ved kombinationsbehandling især som langtidsbehandling er ikke kendt. Da en sådan behandling kan føre til additiv og endda synergistisk toksicitet (f.eks. hepato- eller hæmatotoksicitet), er kombination med andre DMARD'er (f.eks. methotrexat) ikke tilrådelig.

Samtidig anvendelse af teriflunomid og leflunomid anbefales ikke, da leflunomid er stamforbindelsen af teriflunomid.

Skift til andre behandlinger

Da leflunomid er i kroppen i lang tid, kan det at skifte til et andet DMARD (f.eks. methotrexat) uden at foretage udvaskningsproceduren (se nedenfor) eventuelt føre til additiv risiko selv lang tid efter præparatskiftet (dvs. kinetiske interaktioner, organotoksicitet).

På lignende måde kan nylig behandling med hepatotoksiske eller hæmatotoksiske lægemidler (f.eks. methotrexat) give flere bivirkninger, hvorfor iværksættelse af leflunomidbehandling skal nøje overvejes med hensyn til disse risiko/benefit aspekter og mere omhyggelig kontrol i den første periode efter præparatskiftet anbefales.

Hudreaktioner

I tilfælde af ulcerøs stomatitis bør behandling med leflunomid seponeres.

Meget sjældne tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske reaktioner (DRESS) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med leflunomid. Så snart der ses hud- og/eller slimhindereaktioner, som giver mistanke om sådanne alvorlige reaktioner, skal Arava og alle øvrige behandlinger, som kan give sådanne reaktioner, seponeres, og leflunomid "wash-out"udvaskningsprocedure skal straks påbegyndes. En fuldstændig udvaskning ("*wash-out*") er af afgørende betydning i sådanne tilfælde. I sådanne situationer er fornyet behandling med leflunomid kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Pustuløs psoriasis samt forværring af psoriasis er blevet rapporteret efter behandling med leflunomid. Seponering kan overvejes afhængigt af patientens sygdom og anamnese.

Der kan forekomme sår på huden hos patienter, der er i behandling med leflunomid. Hvis der er mistanke om leflunomid-relateret hudsår, eller hvis hudsårene vedvarer på trods af passende behandling, bør det overvejes at seponere leflunomid og foretage en fuldstændig udvaskningsprocedure. Efter hudsår bør beslutningen om at genoptage behandlingen med leflunomid baseres på klinisk vurdering af tilfredsstillende sårheling.

Forringet sårheling efter operation kan forekomme hos patienter i behandling med leflunomid. Ud fra en individuel vurdering kan det overvejes at afbryde behandling med leflunomid i den perikirurgiske periode og foretage en udvaskningsprocedure som beskrevet nedenfor. I tilfælde af afbrydelse bør beslutningen om at genoptage behandlingen med leflunomid baseres på klinisk vurdering af tilfredsstillende sårheling.

Infektioner

Det er kendt, at lægemidler med immunsupprimerende egenskaber som leflunomid kan gøre patienterne mere modtagelige over for infektioner inklusive opportunistiske infektioner. Infektioner kan få et mere alvorligt forløb og kan derfor kræve tidlig og intensiv behandling. Såfremt der indtræder svære, ukontrollerbare infektioner, kan det blive nødvendigt at afbryde leflunomidbehandlingen, og foretage en udvaskningsprocedure som beskrevet nedenfor.

Der er indrapporteret sjældne tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos patienter, der får leflunomid og andre immunsuppressiva.

Før behandlingen påbegyndes, skal alle patienter undersøges for aktiv og inaktiv ("latent") tuberkulose i henhold til lokale anbefalinger. Dette kan omfatte sygehistorie, mulig tidligere kontakt med tuberkulose, og/eller passende screening, såsom røntgenbillede af lunger, tuberkulintest og/eller interferon gamma-frigivelsesanalyse, hvis relevant. Den ordinerende læge gøres opmærksom på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulinhudtest, især hos patienter, der er alvorligt syge eller immunsupprimerede. Patienter med tuberkulose i anamnesen bør følges nøje på grund af risikoen for reaktivering af infektionen.

Luftvejsreaktioner

Interstitiel lungesygdom samt sjældne tilfælde af pulmonal hypertension er rapporteret under behandling med leflunomid (se pkt. 4.8). Risikoen for interstitiel lungesygdom og pulmonal hypertension kan være øget hos patienter med interstitiel lungesygdom i anamnesen. Interstitiel lungesygdom er en potentielt dødelig sygdom, som kan opstå akut under behandling. Symptomer fra lungerne, såsom hoste og dyspnø, kan være grund til at stoppe behandlingen og foretage yderligere undersøgelser efter behov.

Perifer neuropati

Perifer neuropati er rapporteret hos patienter i behandling med Arava. De fleste patienter kom i bedring efter seponering af Arava. Dog sås en bred variabilitet i resultatet af seponeringen: hos nogle patienter forsvandt neuropatien, mens andre patienter havde vedvarende symptomer. Alder over 60 år, samtidig behandling med neurotoksisk medicin samt diabetes kan øge risikoen for perifer neuropati. Hvis en patient i behandling med Arava udvikler perifer neuropati, bør det overvejes at seponere behandlingen og iværksætte udvaskningsproceduren (se pkt. 4.4).

Colitis

Ved behandling med leflunomid er beskrevet colitis, herunder mikroskopisk colitis. Ved kronisk diarré af ukendt årsag i forbindelse med leflunomidbehandling skal patienten udredes med passende diagnostiske procedurer.

Blodtryk

Blodtryk skal kontrolleres før behandling med leflunomid påbegyndes og derefter regelmæssigt.

Formering (anbefalinger for mænd)

Mandlige patienter skal være opmærksomme på risikoen for føtal toksicitet overført fra mandlig partner. Der skal anvendes sikker kontraception under behandling med leflunomid.

Der er ingen specifikke oplysninger om risikoen for føtal toksicitet overført fra mandlig partner. Dyreforsøg, som skal vurdere denne særlige risiko er endnu ikke gennemført. For at mindske den potentielle risiko bør mænd, som ønsker at blive fædre, overveje at stoppe behandlingen med leflunomid og tage colestyramin 8 g 3 gange daglig i 11 dage eller 50 g aktivt kul 4 gange daglig i 11 dage.

I begge tilfælde måles plasmakoncentrationen af A771726 herefter for første gang. Plasmakoncentrationen af A771726 måles derefter igen efter en periode på mindst 14 dage. Hvis begge plasmakoncentrationsmålinger er under 0,02 mg/l og efter en pause på mindst 3 måneder er risikoen for føtal toksicitet meget lille.

Udvaskningsprocedure

Colestyramin 8 g administreres 3 gange daglig. Alternativt administreres 50 g aktivt kul 4 gange dagligt. Varigheden af en total udvaskning er sædvanligvis 11 dage. Varigheden kan modificeres afhængig af kliniske og laboratoriemæssige variable.

Lactose

Arava indeholder lactose. Patienter med sjældne arveligt betingede problemer med galactoseintolerans, Lapp lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Interferens med fastsættelse af ioniserede calciumniveauer

Målingen af ioniserede calciumniveauer kan vise fejlagtige reducerede værdier under behandling med leflunomid og/eller teriflunomid (leflunomids aktive metabolit), afhængigt af typen af apparat, der anvendes til analyse af ioniseret calcium (f.eks. blodgasanalyseapparat). Derfor skal der stilles spørgsmålstegn ved sandsynligheden for observerede reducerede ioniserede calciumniveauer hos patienter under behandling med leflunomid eller teriflunomid. I tilfælde af tvivlsomme målinger anbefales det at fastsætte den samlede koncentration af albuminkorrigeret serumcalcium.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Et øget antal bivirkninger kan ses i tilfælde af nylig eller samtidig anvendelse af hepatotoksiske eller hæmatotoksiske lægemidler, eller såfremt leflunomidbehandlingen efterfølges af behandling med sådanne lægemidler uden forudgående udvaskningsperiode (se også vejledning vedrørende kombination med anden behandling, pkt. 4.4). Derfor anbefales mere omhyggelig kontrol af leverenzymmer og hæmatologiske parametre i den første periode efter præparatskiftet.

Methotrexat

I et mindre forsøg (n=30), hvor leflunomid (10-20 mg daglig) blev givet samtidig med methotrexat (10-25 mg ugentlig), sås en 2-3 gange forhøjelse af leverenzymmer hos 5 ud af 30 patienter. Alle forhøjelser blev normaliseret, 2 efter fortsat behandling med begge lægemidler og 3 efter seponering af leflunomid. En forhøjelse på mere end 3 gange sås hos andre 5 patienter. Alle disse normaliseredes også, 2 efter fortsat behandling med begge lægemidler og 3 efter seponering af leflunomid.

Hos patienter med reumatoid arthritis sås ingen farmakokinetiske interaktioner mellem leflunomid (10-20 mg daglig) og methotrexat (10-25 mg ugentlig).

Vaccinationer

Der findes ikke data på sikkerhed og effekt af vaccinationer givet under leflunomidbehandling. Vaccination med levende svækkede vacciner kan derfor ikke anbefales. Den lange halveringstid af leflunomid skal tages i betragtning, når vaccination med levende svækket vaccine til patienter, som er stoppet med Leflunomid Winthrop, overvejes.

Warfarin og andre coumarin antikoagulantia

Der er rapporteret tilfælde af øget prothrombintid, når leflunomid og warfarin blev administreret samtidigt. En farmakodynamisk interaktion med warfarin blev observeret med A771726 i et klinisk farmakologisk forsøg (se nedenfor). Tæt international opfølgning og overvågning af normaliseret ratio (INR) anbefales derfor, når warfarin eller andre coumarin antikoagulantia administreres samtidigt.

NSAID/ kortikosteroider

Såfremt patienten i forvejen behandles med NSAID og/eller kortikosteroider, kan der fortsættes hermed efter påbegyndt behandling med leflunomid.

Andre lægemidlers effekt på leflunomid:

Colestyramin eller aktivt kul

Det anbefales, at patienter i leflunomidbehandling ikke behandles med colestyramin eller aktivt kul, da det fremkalder et hurtigt og markant fald i plasmakoncentrationen af A771726 (leflunomids aktive metabolit, se også pkt. "5. Farmakologiske oplysninger"). Mekanismen antages at skyldes afbrydelse af det enterohepatiske kredsløb og/eller gastrointestinal dialyse af A771726.

CYP450 hæmmere og induktorer

In vitro hæmningsforsøg med humane levermikrosomer tyder på, at cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 og 3A4 er involverede i leflunomids metabolisme. Et *in vivo* interaktionsforsøg med leflunomid og cimetidin (non-specifik svag cytochrom P450 (CYP) hæmmer) viste ikke signifikant indvirkning på A771726 eksponering. Efter samtidig indgift af enkeltdoser af leflunomid til personer, som fik multiple doser af rifampicin (non-specifik cytochrom P450 inducer) steg peakværdierne af A771726 med ca. 40%, mens AUC ikke ændredes signifikant. Mekanismen bag denne virkning er uklar.

Leflunomids effekt på andre lægemidler:

Oral antikonception

I et forsøg, hvor leflunomid blev givet samtidig med en trifasisk oral kontraceptionstablet indeholdende 30 µg ethinyløstradiol til raske frivillige kvinder, reduceredes præparatets kontrceptive effekt ikke, og farmakokinetikken af A771726 lå indenfor de forventede værdier. En farmakokinetisk interaktion med orale antikonceptiva med A771726 blev observeret (se nedenfor).

Følgende farmakokinetiske og farmakodynamiske interaktionsforsøg blev udført med A771726 (primære aktive metabolit af leflunomid). Da tilsvarende lægemiddelinteraktioner ikke kan udelukkes for leflunomid i de anbefalede doser, bør følgende forsøgsresultater og anbefalinger overvejes hos patienter i behandling med leflunomid:

Effekt på repaglinid (CYP2C8 substrat)

Der var en stigning i den gennemsnitlige repaglinid C_{max} og AUC (henholdsvis 1,7 og 2,4 gange), efter gentagne doser af A771726, hvilket tyder på, at A771726 hæmmer CYP2C8 *in vivo*. Derfor anbefales kontrol af patienter med samtidig brug af lægemidler, der metaboliseres af CYP2C8 såsom repaglinid, paclitaxel, pioglitazon eller rosiglitazon, da de kan have en højere eksponering.

Effekt på koffein (CYP1A2 substrat)

Efter gentagne doser af A771726 faldt den gennemsnitlige koffein C_{max} og AUC (CYP1A2 substrat) med henholdsvis 18% og 55%, hvilket tyder på, at A771726 kan være en svag inducer af CYP1A2 *in vivo*. Derfor bør lægemidler, der metaboliseres via CYP1A2 (såsom duloxetin, alosetron, theophyllin og tizanidin) anvendes med forsigtighed under behandling, da det kan føre til en reduktion af effekten af disse produkter.

Effekt på organisk aniontransporter-3 (OAT3) substrater

Der var en stigning i den gennemsnitlige cefaclor C_{max} og AUC (henholdsvis 1,43 og 1,54 gange), efter gentagne doser af A771726, hvilket tyder på, at A771726 hæmmer OAT3 *in vivo*. Forsigtighed anbefales derfor ved samtidig administration med substrater af OAT3 såsom cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indomethacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, methotrexat og zidovudin.

Effekt på BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) og/eller organisk anion-transporterende polypeptid B1 og B3 (OATP1B1/B3) substrater

Der var en stigning i den gennemsnitlige rosuvastatin C_{max} og AUC (henholdsvis 2,65 og 2,51 gange), efter gentagne doser af A771726. Men der var ingen synlig effekt af denne stigning i plasma rosuvastatin på HMG-CoA reduktase aktivitet. Hvis de bruges sammen, bør dosis af rosuvastatin ikke overstige 10 mg én gang dagligt. For andre substrater af BCRP (f.eks. methotrexat, topotecan, sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin) og OATP-familien, især HMG-CoA reduktasehæmmere (f.eks. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), bør samtidig administration også ske med forsigtighed. Patienterne bør overvåges nøje for tegn og symptomer på overdreven eksponering af lægemidlerne, og reduktion af dosis af disse lægemidler bør overvejes.

Effekt på oral antikonception (0,03 mg ethinylestradiol og 0,15 mg levonorgestrel)

Der var en stigning i den gennemsnitlige ethinylestradiol C_{max} og AUC₀₋₂₄ (henholdsvis 1,58 og 1,54 gange) og levonorgestrel C_{max} og AUC₀₋₂₄ (henholdsvis 1,33 og 1,41 gange) efter gentagne doser af A771726. Selvom denne interaktion ikke forventes at påvirke effekten af p-piller negativt, bør typen af oral antikonception overvejes.

Effekt på warfarin (CYP2C9 substrat)

Gentagne doser af A771726 havde ingen effekt på farmakokinetikken af S-warfarin, hvilket indikerer, at A771726 ikke hæmmer eller inducerer CYP2C9. Imidlertid blev et fald på 25% i peak International Normalised Ratio (INR) observeret, når A771726 blev administreret samtidigt med warfarin sammenlignet med warfarin alene. Derfor anbefales tæt INR opfølgning og overvågning, når warfarin administreres samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Den aktive metabolit af leflunomid, A771726 mistænkes for at forårsage alvorlige medfødte misdannelser ved indgivelse under graviditet. Arava er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv antikonception under og op til 2 år efter behandlingen (se "pause" nedenfor) eller op til 11 dage efter behandling (se "udvaskningsprocedure" nedenfor).

Patienten skal informeres om, at lægen ved uregelmæssigheder i menstruationscyklus eller andre tegn på graviditet omgående skal kontaktes, så graviditetstest kan udføres. Såfremt denne er positiv, skal læge og patient diskutere de mulige risici ved graviditeten. Det er muligt, at en hurtig sænkning af plasmakoncentrationen af den aktive metabolit (ved gennemførelse af den nedenfor beskrevne procedure for lægemiddelelimination) ved første tegn på udebleven menstruation kan mindske leflunomids mulige skadevirkninger på fosteret.

I en lille, prospektiv undersøgelse hos kvinder (n=64) som uforvarende blev gravide, mens de tog leflunomid (højst 3 uger efter undfangelse efterfulgt af en udvasknings procedure), blev ingen signifikante forskelle (p=0,13) observeret i den totale hyppighed af større misdannelser (5,4%) sammenlignet med de to sammenligningsgrupper (4,2% i sygdomsgruppen [n=108]) og 4,2% i gruppen med raske kvinder [n=78]).

For at sikre, at fosteret ikke udsættes for toksiske koncentrationer af A771726 (fokuskoncentration under 0,02 mg/l) anbefales en af følgende procedurer til kvinder i leflunomidbehandling, som ønsker at blive gravide:

Pause:

A771726 plasmakoncentrationer kan forventes at være mere end 0,02 mg/l i en lang periode. Koncentrationen kan forventes at falde til under 0,02 mg/l ca. 2 år efter behandlingen med leflunomid er ophørt.

Efter en pause på 2 år måles plasmakoncentrationen af A771726 for første gang. Plasmakoncentrationen af A771726 måles derefter igen efter en periode på mindst 14 dage. Hvis begge plasmakoncentrationer er under 0,02 mg/l, kan der ikke forventes risiko for teratogen effekt. Kontakt venligst indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes lokale repræsentant (se pkt. 7) for yderligere oplysninger omkring de praktiske forhold vedrørende prøvetagning og analyse af de pågældende blodprøver.

Udvaskningsprocedure:

Efter ophør med leflunomidbehandling administreres:

- colestyramin 8 g 3 gange dagligt i 11 dage,

- eller 50 g aktivt kul 4 gange dagligt i 11 dage.

Selv efter en af ovenstående udvaskningsprocedurer er det nødvendigt, inden befrugtning at måle plasmakoncentrationen ved 2 adskilte prøver med et interval på mindst 14 dage, og at der går en periode på mindst 1½ måned fra første registrering af en plasmakoncentration under 0,02 mg/l.

Kvinder i den fertile alder skal informeres om, at en pause på 2 år efter behandlingsophør er påkrævet, inden de må blive gravide. Hvis denne periode på ca. 2 år med samtidig anvendelse af en sikker kontrazeptionsmetode ikke skønnes praktisk gennemførlig, kan det anbefales profylaktisk at gennemføre udvaskningsproceduren.

Både colestyramin og aktivt kul kan have indflydelse på absorptionen af østrogener og progesteroner, hvorfor sikker kontrazeption med orale kontrazeptiva ikke kan garanteres under udvaskningsproceduren med colestyramin og aktivt kul. Anvendelse af alternative kontrazeptionsmetoder anbefales.

Amning

Dyreforsøg indikerer, at leflunomid og dets metabolitter passerer over i mælk. Ammende kvinder må derfor ikke behandles med leflunomid.

Fertilitet

Fertilitetsstudier hos dyr har ikke vist indvirkning på fertiliteten hos hanner og hunner, men negative virkninger på hanlige kønsorganer blev observeret i toksicitetsstudier med gentagen dosering (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

I tilfælde af bivirkninger som svimmelhed kan patientens evne til at koncentrere sig og reagere på passende måde være nedsat. I sådanne tilfælde bør patienten ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger ved behandling med leflunomid er: let blodtryksstigning, leukopeni, paræstesi, hovedpine, svimmelhed, diarré, kvalme, opkastning, gener fra mundslimhinden, (f.eks. aftøs stomatitis, mundsår), abdominalsmerter, øget hårtab, eksem, udslæt (inklusive makulopapuløst udslæt), pruritus, tør hud, seneskedehindebetændelse, øget kreatinkinase, anoreksi, vægttab (sædvanligvis ubetydeligt), asteni, milde allergiske reaktioner og stigning i leverparametre (aminotransferaser særligt ALAT), mindre hyppigt gamma-GT, basisk fosfatase og bilirubin).

Klassifikation af forventede bivirkningsfrekvenser:

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter hvor alvorlige, de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Infektioner og parasitære sygdomme

Sjælden: alvorlige infektioner inklusive sepsis, som kan være letal.

Som andre lægemidler med immunsuppressiv effekt kan leflunomid forøge modtageligheden for infektioner, inklusive opportunistiske infektioner (se også pkt. 4.4). Derfor kan den samlede forekomst af infektioner forøges (specielt rinit, bronkit og pneumoni).

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

Risikoen for malignitet, særligt lymfoproliferative lidelser, øges ved samtidig behandling med visse immunsuppressive stoffer.

Blod og lymfesystem

Almindelig:	leukopeni (leukocytter > 2 G/L)
Ikke almindelig:	anæmi, let trombocytopeni (trombocytter < 100 G/L)
Sjælden:	pancytopeni (formentlig via en antiproliferativ mekanisme)
	leukopeni (leukocytter < 2 G/L), eosinofili
Meget sjælden:	agranulocytose

Nylig, samtidig eller umiddelbart efterfølgende anvendelse af potentielt myelotoksiske stoffer kan være forbundet med øget risiko for hæmatologiske virkninger.

Immunsystemet:

Almindelig:	lette allergiske reaktioner
Meget sjælden:	svære anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, vasculitis inklusive kutan nekrotiserende vasculitis.

Metabolisme og ernæring

Almindelig:	øget kreatinkinase
Ikke almindelig:	hypokaliæmi, hyperlipidæmi, hypofosfatæmi
Sjælden:	forhøjet LDH
Ikke kendt:	hypourikæmi

Psyriske forstyrrelser

Ikke almindelig:	angst
------------------	-------

Nervesystemet

Almindelig:	paræstesi, hovedpine, svimmelhed, perifer neuropati
-------------	---

Hjerte

Almindelig:	lettere blodtryksforhøjelse
Sjælden:	alvorlig blodtryksforhøjelse

Luftveje, thorax og mediastinum

Sjælden:	interstitial lungesygdom (inklusive interstitial pneumonitis) som kan være letal.
Ikke kendt:	pulmonal hypertension

Mave-tarm-kanalen

Almindelig:	Colitis, herunder mikroskopisk colitis, såsom lymfocytær colitis, kollagenøs colitis, diarré, kvalme, opkastning, påvirkning af mundslimhinden (f.eks. aftøs stomatit, mundsår), abdominalsmerter
Ikke almindelig:	smagsforstyrrelser
Meget sjælden:	pancreatitis

Lever og galdeveje

Almindelig:	forhøjede leverparametre (aminotransferaser (specielt ALAT), mindre hyppigt gammaglutamyltransferase, basisk fosfatase, bilirubin).
Sjælden:	hepatitis, gulsot, kolestase.
Meget sjælden:	svær leverskade som f.eks. leversvigt og akut hepatisk nekrose, som kan være letal

Hud og subkutane væv

Almindelig: øget hårtab, eksem, udslæt (inklusive makulopapuløst udslæt), kløe, tør hud
Ikke almindelig: urticaria
Meget sjælden: toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme
Ikke kendt: kutan lupus erythematosus, pustuløs psoriasis, forværring af psoriasis, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske reaktioner (DRESS), hudsår

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: seneskedehindebetændelse
Ikke almindelig: seneruptur

Nyrer og urinveje

Ikke kendt: nyresvigt

Det reproduktive system og mammae

Ikke kendt: marginalt (reversibelt) fald i spermkoncentration, totalt spermtal og hurtig progressiv spermmotilitet

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: anoreksi, vægttab (sædvanligvis ubetydeligt), asteni

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Der har været rapporter om kronisk overdosering hos patienter, som har taget Arava i daglige doser op til 5 gange den anbefalede daglige dosis og rapporter om akut overdosering hos voksne og børn. I hovedparten af rapporterne om overdosering blev der ikke rapporteret bivirkninger. Bivirkninger som var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen for leflunomid var: mavesmerter, kvalme, diarre, forhøjede leverenzymmer, anæmi, leukopeni, kløe og udslæt.

Behandling

I tilfælde af overdosering eller toksicitet anbefales det at give colestyramin eller aktivt kul for at fremme udskillelsen. Colestyramin givet oralt i doser på 8 g 3 gange daglig i 1 døgn til 3 raske frivillige forsøgspersoner reducerede plasmakoncentrationen af A771726 med ca. 40% i løbet af 24 timer og 49-65% i løbet af 48 timer.

Indgift af aktivt kul (suspension ud fra pulver) oralt eller via sonde (50 g hver 6. time i 24 timer) har vist sig at reducere plasmakoncentrationen af den aktive metabolit, A771726, med 37% i løbet af 24 timer og med 48% i løbet af 48 timer.

Disse udvaskningsprocedurer kan gentages, hvis det er klinisk påkrævet.

Forsøg med både hæmodialyse og CAPD (Chronic ambulatory peritoneal dialysis) tyder på at A771726, den primære metabolit af leflunomid ikke kan dialyseres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AK01.

Human farmakologi

Leflunomid er et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel med antiproliferative egenskaber.

Dyrefarmakologi

Leflunomid er effektivt i dyremodeller af artrit såvel som af andre autoimmune lidelser, allergi og transplantation, især hvis det gives i den sensibiliserende fase. Leflunomid har kun effekt over for allergener under sensibilisering men ikke ved udviklet allergi. Det har immunmodulerende/immunsuppressive karakteristika, virker som et antiproliferativt stof og har antiinflammatoriske egenskaber. Leflunomid har i dyremodeller af autoimmune sygdomme udvist de mest beskyttende virkninger, hvis det blev givet i sygdomsforløbets tidlige fase.

In vivo metaboliseres det hurtigt og næsten fuldstændigt til A771726, der er aktivt *in vitro*, og som antages at være ansvarlig for den terapeutiske effekt.

Virkningsmekanisme

A771726, der er leflunomids aktive metabolit, hæmmer det humane enzym dihydroorotatdehydrogenase (DHODH) og udviser antiproliferativ aktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Reumatoid artrit

Effekten af Arava i behandlingen af reumatoid artrit er vist i 4 kontrollerede forsøg (1 i fase II og 3 i fase III). I fase II forsøget, forsøg YU203, blev 402 forsøgspersoner med aktiv reumatoid artrit randomiseret til placebo (n = 102), leflunomid 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) eller 25 mg daglig (n = 104). Behandlingsvarighed var 6 måneder.

Alle leflunomid-patienter i fase III forsøgene fik en initialdosis på 100 mg i 3 dage.

I forsøg MN301 blev 358 forsøgspersoner med reumatoid artrit randomiseret til leflunomid 20 mg daglig (n = 133), sulfasalazin 2 g daglig (n = 133) eller placebo (n = 92). Behandlingsvarighed var 6 måneder.

Forsøg MN303 var en valgfri 6-måneders blindet fortsættelse af MN301 uden placeboarmen, hvilket gav en 12 måneders sammenligning af leflunomid og sulfasalazin.

I forsøg MN302 blev 999 forsøgspersoner med aktiv reumatoid artrit randomiseret til leflunomid 20 mg daglig (n = 501) eller methotrexat 7,5 mg ugentlig stigende til 15 mg ugentlig (n = 498).

Supplement med folinsyre var valgfri, og anvendtes kun til 10% af patienterne. Behandlingsvarighed var 12 måneder.

I forsøg US301 blev 482 forsøgspersoner med aktiv reumatoid artrit randomiseret til leflunomid 20 mg daglig (n = 182), methotrexat 7,5 mg ugentlig stigende til 15 mg ugentlig (n = 182), eller placebo (n = 118). Alle patienter fik folinsyre 1 mg 2 gange daglig. Behandlingsvarighed var 12 måneder.

Leflunomid var ved døgndoser på mindst 10 mg (10-25 mg i forsøg YU203, 20 mg i forsøg MN301 og US301) statistisk signifikant bedre end placebo til at reducere tegn og symptomer på reumatoid artrit i alle 3 placebokontrollerede forsøg. ACR (American College of Rheumatology) responsraten i forsøg YU203 var 27,7% for placebo, 31,9% for 5 mg, 50,5% for 10 mg og 54,4% for 25 mg daglig. I fase III forsøgene var ACR-responsraterne for leflunomid 20 mg daglig *versus* placebo 54,6% *versus* 28,6% (forsøg MN301) og 49,4% *versus* 26,3% (forsøg US301). Efter 12 måneder med aktiv behandling var ACR-responsraterne hos leflunomidpatienterne 52,3% (forsøg MN301/303), 50,5% (forsøg MN302) og 49,4% (forsøg US301) sammenlignet med 53,8% (forsøg MN301/303) hos sulfasalazin-patienterne, og henholdsvis 64,8% (forsøg MN302) og 43,9% (forsøg US301) hos methotrexat-patienterne. I forsøg MN302 havde leflunomid signifikant mindre effekt end methotrexat. I forsøg US301 sås ingen signifikante forskelle mellem leflunomid og methotrexat, hvad angår de primære effektparametre. Der sås ingen forskelle mellem leflunomid og sulfasalazin (forsøg MN301). Effekten af leflunomidbehandlingen sås efter 1 måned, og den stabiliserede sig efter 3-6 måneder og fortsatte gennem hele behandlingsforløbet.

Et randomiseret dobbelt-blind, parallelgruppe non-inferior forsøg sammenlignede den relative effekt af to forskellige daglige vedligeholdelsesdoser på leflunomid, 10 mg og 20 mg. Det kan konkluderes fra resultaterne, at effekten på 20 mg vedligeholdelsesdosis var mere favorabel. På den anden side favoriserede sikkerhedsresultaterne den 10 mg daglige vedligeholdelsesdosis.

Pædiatrisk population

Leflunomid blev undersøgt i et single, multicenter, randomiseret dobbelt-blind, aktiv-kontrollforsøg i 94 patienter (47 i hver arm) med polyartikulært forløb af børnegigt. Patienterne var 3-17 år gamle med et aktivt polyartikulært forløb af børnegigt (JRA) uanset starttype og ikke forud testet overfor methotrexat eller leflunomide. I dette studie var start- og vedligeholdelsesdosis af leflunomid baseret på 3 vægtkategorier: <20 kg, 20-40 kg og >40kg. Efter 16 ugers behandling var forskellen i responsraterne statistisk signifikant til methotrexats fordel til børnegigt "definition of improvement (DOI)" $\geq 30\%$ ($p=0,02\%$). Dette respons blev vedligeholdt gennem 48 uger (se pkt. 4.2). Mønstret af bivirkninger ved leflunomid og methotrexat synes at være ens. Dog har doseringen til lette individer resulteret i en relativ lav eksponering over for leflunomid (se pkt. 5.2). Disse data giver derfor ikke en effektiv og sikker dosisanbefaling.

Arthritis psoriatica

Effekten af Arava blev vist i et kontrolleret randomiseret dobbeltblindt forsøg 3L01 med 188 patienter med arthritis psoriatica, behandlet med 20mg/dag. Behandlingsvarigheden var 6 måneder.

Leflunomid 20 mg/dag var signifikant bedre end placebo til at reducere arthritis symptomerne hos patienter med arthritis psoriatica: PsARC respons (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) var 59% i leflunomidgruppen og 29,7 % i placebogruppen ved 6 måneder ($p < 0,0001$). Effekten af leflunomid på forbedring af funktion og på reduktion af sår på huden var beskeden.

Postmarketing- studier

Et randomiseret studie undersøgte den kliniske responsrate hos DMARD-naïve patienter med tidlig reumatoid artrit ($n=121$), som i to parallelle grupper enten fik 20 mg eller 100 mg leflunomid i den indledende tre dage lange dobbeltblinde periode. Den indledende periode blev efterfulgt af en åben vedligeholdelsesperiode på tre måneder, gennem hvilken begge grupper fik 20 mg leflunomid daglig. Ingen gradvis overordnet fordel blev observeret ved anvendelse af startdosisregime hos populationen i studiet. Sikkerhedsdata fra de 2 behandlingsgrupper var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for leflunomid; imidlertid tenderede hyppigheden af gastrointestinale bivirkninger og forhøjede leverenzymen at være højere hos patienter, som fik startdosis på 100 mg leflunomid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Leflunomid omdannes hurtigt til den aktive metabolit, A771726, via "first pass"-metabolisme (ringåbning) i tarmvæggen og leveren. I et forsøg med radioaktivt mærket ^{14}C -leflunomid hos tre raske forsøgspersoner genfandt man ikke uomdannet leflunomid i plasma, urin og fæces. I andre forsøg er plasmakoncentrationer af uomdannet leflunomid sjældent blevet genfundet, og da i plasmakoncentrationer i ng/ml. A771726 var den eneste radioaktivt mærkede metabolit, som blev genfundet i plasma. Denne metabolit er ansvarlig for praktisk talt hele Aravas *in vivo* effekt.

Absorption

Udskillelsesdata fra ^{14}C -forsøget tyder på, at mindst ca. 82-95 % af en dosis absorberes. Tid til maksimal serumkoncentration af A771726 er meget varierende. Maksimale plasmakoncentrationer kan indtræde mellem 1-24 timer efter indgift af enkeltdosis. Leflunomid kan tages i forbindelse med et måltid, idet absorptionen er uændret, hvad enten patienten er fastende eller ej. På grund af den lange halveringstid af A771726 (ca. 2 uger), blev der i kliniske forsøg givet en initialdosis på 100 mg i 3 dage for at opnå hurtig steady-state koncentrationer af A771726. Uden en initialdosis regner man med, at steady-state plasmakoncentrationer først vil kunne opnås efter næsten 2 måneders behandling. I forsøg med gentagen dosering til patienter med reumatoid artrit er de farmakokinetiske parametre for A771726 lineære i doseringsintervallet 5-25 mg. I disse forsøg hænger den kliniske effekt tæt sammen med plasmakoncentrationen af A771726 og den daglige dosis af leflunomid. Ved dosisniveauet på

20 mg/døgn er den gennemsnitlige plasmakonzentration af A771726 ved steady-state ca. 35 µg/ml. Ved steady-state akkumuleres plasmakonzentrationerne 33-35 gange sammenlignet med enkeltdosis.

Distribution

I humant plasma er A771726 i udtalt grad proteinbundet (albumin). Den ubundne fraktion af A771726 er ca. 0,62%. Bindingen af A771726 er lineær i det terapeutiske koncentrationsinterval. Bindingen af A771726 synes let nedsat og mere variabel i plasma fra patienter med reumatoid arthritis eller kronisk nyreinsufficiens. Den udtalte proteinbinding af A771726 kan føre til forskydning af andre lægemidler med høj binding. *In vitro* plasmaproteinbindings-interaktionsforsøg med warfarin i klinisk relevante koncentrationer viser dog ingen interaktion. Tilsvarende forsøg viser, at ibuprofen og diclofenac ikke forskyder A771726, hvorimod den ubundne fraktion af A771726 stiger 2-3 gange ved tilstedeværelse af tolbutamid. A771725 forskyder ibuprofen, diclofenac og tolbutamid, men den ubundne fraktion af disse lægemidler øges kun med 10-50%. Der er intet, der tyder på, at disse virkninger er klinisk relevante. I overensstemmelse med den udtalte proteinbinding har A771726 et lille fordelingsvolumen (ca. 11 liter). Der sker ingen præference-optagelse i erythrocytterne.

Biotransformation

Leflunomid metaboliseres til 1 primær (A771726) og mange mindre væsentlige metabolitter herunder TFMA (4-trifluoromethylanilin). Den metaboliske biotransformation af leflunomid til A771726 og efterfølgende metabolisering af A771726 kontrolleres ikke af et enkelt enzym, og den har vist sig at finde sted i mikrosomale og cytosolisk cellulære fraktioner. Interaktionsforsøg med cimetidin (non-specifik cytochrom P450 hæmmer) og rifampicin (non-specifik cytochrom P450 inducer) tyder på, at CYP enzymer *in vivo* kun er ansvarlig for en lille del af metaboliseringen af leflunomid.

Elimination

Elimination af A771726 er langsom og er kendetegnet ved en tilsyneladende clearance på ca. 31 ml/t. Eliminationshalveringstiden hos patienter er ca. 2 uger. Efter indgift af radioaktivt mærkede doser af leflunomid, udskiltes lige store mængder radioaktivitet i fæces, formentlig via biliær elimination, og i urin. A771726 kunne stadig genfindes i urin og fæces 36 dage efter indgift af enkeltdosis. De væsentligste metabolitter i urinen var glukoronidprodukter afledt af leflunomid (især opsamlet i tiden 0-24 timer) og et oxanilderivat af A771726. Den væsentligste komponent i fæces var A771726.

Indgift af en oral suspension af aktivt kul eller colestyramin til mennesker fører til en hurtig og markant øgning i eliminationen af A771726 og fald i plasmakonzentrationen (se pkt. "4.9"). Dette skyldes formentlig en gastrointestinal dialysmekanisme og/eller en afbrydelse af det enterohepatiske kredsløb.

Nedsat nyrefunktion

Leflunomid som oral enkeltdosis på 100 mg er blevet givet til 3 hæmodialysepatienter og 3 patienter i kontinuerlig peritonealdialyse (CAPD). Farmakokinetikken af A771726 hos CAPD-patienter syntes at svare til den hos raske frivillige forsøgspersoner. En hurtigere elimination af A771726, som ikke skyldtes ekstraktion af lægemidlet i dialysatet, blev observeret hos hæmodialyse-patienter.

Nedsat leverfunktion

Data vedrørende behandling af patienter med leverinsufficiens er ikke tilgængelige. Den aktive metabolit, A771726, er i høj grad proteinbundet og elimineres via hepatisk metabolisering og biliær sekretion. Disse processer kan muligvis påvirkes af hepatisk dysfunktion.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af A771726 efter oral administration af leflunomid er blevet undersøgt i 73 pædiatri patienter med polyartikulært forløb af børnegigt (JRA), som var i alderen 3 til 17 år.

Resultaterne af en befolkningsfarmakokinetik analyse af disse forsøg har vist at pædiatriske patienter med en legemesvægt ≤ 40 kg har en reduceret systemisk eksponering (målt ved C_{ss}) af A771726 i forhold til voksne patienter med rheumatoid arthritis (se pkt. 4.2).

Ældre

Farmakokinetiske data på ældre (> 65 år) er begrænsede, men svarer til farmakokinetikken hos yngre voksne.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Leflunomid indgivet oralt og intraperitonealt er undersøgt i akutte toksicitetsforsøg på mus og rotter. Gentagen oral indgift af leflunomid til mus i op til 3 måneder, og til rotter og hunde i op til 6 måneder og aber i op til 1 måned viste, at de overvejende målorganer for toksicitet var rygmarv, blod, mave-tarmkanalen, hud, milt, thymus og lymfekirtler. De primære virkninger er anæmi, leukopeni, fald i trombocytter og panmyelopati, hvilket afspejler stoffets primære virkningsmekanisme (hæmning af DNA-syntesen). Hos rotter og hunde er set Heinz-legemer og/eller Howell-Jones legemer. Andre påvirkninger af hjerte, lever, cornea og luftveje kan forklares med infektioner på grund af immunsuppression. Toksicitet på dyr er set ved doser svarende til de terapeutiske doser til mennesker.

Leflunomid er ikke mutagen. Den mindre metabolit TFMA (4-trifluoromethylamin) har dog *in vitro* forårsaget klastogenicitet og punktmutationer, hvorimod der er utilstrækkelig information tilgængelig hvad angår dets potentielle mulighed for også at udøve denne effekt *in vivo*.

I et carcinogenicitetsforsøg på rotter udviste leflunomid ingen carcinogene egenskaber. I et carcinogenicitetsforsøg på mus sås øget forekomst af malignt lymfom hos hanner i den gruppe, der fik højeste dosis, hvilket anses at skyldes leflunomids immunsupprimerende aktivitet. Hos hunner sås en dosisafhængig øget forekomst af bronkiolo-alveolære adenomer og lungecarcinomer. Betydningen af disse fund på mus for den kliniske anvendelse af leflunomid er endnu ikke klarlagt.

Leflunomid er ikke antigen i dyremodeller.

Leflunomid er embryotoksisk og teratogen hos rotter og kaniner ved doser i det terapeutiske dosisinterval til mennesker og i toksicitetsforsøg med gentagen dosering er set bivirkninger på de mandlige forplantningsorganer. Fertiliteten blev ikke nedsat.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletter:

Majsstivelse

Povidon (E 1201)

Crospovidon, (E 1202)

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat (E 470b)

Lactosemonohydrat

Filmovertræk:

Talcum (E 553b)

Hypromellose (E 464)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 8000

Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Blister: Opbevares i den originale yderpakning.
Tabletbeholder: Hold tabletbeholderen tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blister: Aluminium/aluminium blister. Pakningsstørrelse: 30 og 100 filmovertrukne tabletter.

Tabletbeholder: 100 ml HDPE-bredhalset tabletbeholder, med skruelåg og integreret fugtbeholder indeholdende enten 30, 50 eller 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. september 1999
Dato for seneste genregistrering: 1. juli 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Arava 100 mg filmovertrukket tablet

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 100 mg af leflunomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 138,42 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Hvid til næsten hvid rund filmovertrukket tablet præget med ZBP på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Leflunomid er indiceret ved behandling af voksne patienter med

- aktiv reumatoid artrit som et sygdomsmodificerende antireumatisk middel ("Disease-Modifying Antirheumatic Drug", DMARD).
- aktiv arthritis psoriatica.

Nylig eller samtidig behandling med hepatotoksiske eller hæmatotoksiske DMARD'er (f.eks. methotrexat) kan være forbundet med en øget risiko for alvorlige bivirkninger, hvorfor iværksættelse af leflunomidbehandling nøje må overvejes med hensyn til disse risiko/benefit aspekter.

Endvidere kan det at skifte fra leflunomid til et andet DMARD uden at følge udvaskningsproceduren (se pkt. 4.4) også øge risikoen for alvorlige bivirkninger selv lang tid efter præparatskiftet.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres og overvåges af specialister med særligt kendskab til behandling af reumatoid artrit og arthritis psoriatica.

Alanin-aminotransferase (ALAT), eller serum-glutamopyruvattransferase SGPT og det fulde blodbillede inklusive leukocytdifferentialtælling og trombocytal skal kontrolleres samtidigt med og med samme hyppighed:

- inden behandlingsstart med leflunomid
- hver anden uge i de første 6 måneders behandling, og
- herefter hver 8. uge (se pkt. 4.4).

Dosering

- Reumatoid artrit: Leflunomidbehandling indledes sædvanligvis med en startdosis på 100 mg en gang daglig i 3 dage. Udeladelse af startdosis kan nedsætte risikoen for bivirkninger (se pkt. 5.1).
Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 10-20 mg leflunomid en gang daglig afhængigt af sygdommens sværhedsgrad (aktivitet).

- Arthritis psoriatica: Leflunomidbehandling indledes med en startdosis på 100 mg en gang daglig i 3 dage.
Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 20 mg en gang daglig (se pkt. 5.1).

Den terapeutisk effekt sætter sædvanligvis ind efter 4-6 uger, og kan forbedres yderligere i op til 4-6 måneder.

Dosisjustering anbefales ikke til patienter med let nyreinsufficiens.

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter over 65 år.

Pædiatrisk population

Arava anbefales ikke til behandling af patienter under 18 år, da sikkerhed og virkning ved juvenil reumatoid artrit (JRA) ikke er blevet fastslået (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

Arava tabletter er til oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele med tilstrækkelig væske. Absorptionen af leflunomid påvirkes ikke af samtidig fødeindtagelse.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed (specielt tidligere Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme) over for det aktive stof, den primære aktive metabolit teriflunomid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Patienter med nedsat leverfunktion,
- Patienter med svær immundefekt, f.eks. aids,
- Patienter med alvorlig nedsat knoglemarvsfunktion eller markant anæmi, leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni, som skyldes andre årsager end reumatoid artrit eller arthritis psoriatica,
- Patienter med alvorlige infektioner (se pkt. 4.4),
- Patienter med moderat til svær nyreinsufficiens, da der ikke findes tilstrækkelig klinisk erfaring hos denne patientgruppe,
- Patienter med svær hypoproteinæmi, f.eks. ved nefrotisk syndrom,
- Gravide kvinder eller kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception under behandling med leflunomid og efterfølgende så længe, plasmakoncentrationerne af den aktive metabolit er over 0,02 mg/l (se pkt. 4.6). Graviditet skal udelukkes, inden behandling med leflunomid påbegyndes.
- Ammende kvinder (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Samtidig administration af hepatotoksiske eller hæmatotoksiske DMARD'er (f.eks. methotrexat) er ikke tilrådelig.

Leflunomids aktive metabolit, A771726, har en lang halveringstid på sædvanligvis 1-4 uger. Alvorlige bivirkninger kan forekomme selv efter ophør med leflunomid behandlingen (f.eks. hepatotoksitet, hæmatotoksitet eller allergiske reaktioner, se nedenfor). Såfremt sådanne bivirkninger optræder eller hvis A771726 af eller anden årsag behøves clearet fra kroppen hurtigt, skal udvaskningsproceduren

følges. Proceduren kan gentages hvis klinisk nødvendigt.

Hvad angår udvaskningsprocedure og andre anbefalede forholdsregler i tilfælde af ønsket eller utilsigtet graviditet se pkt. 4.6.

Leverreaktioner

Sjældne tilfælde af svær leverskade, heraf nogle letalt forløbende, har været rapporteret i forbindelse med behandling med leflunomid. Størstedelen af de rapporterede tilfælde opstod indenfor de første 6 måneders behandling. Samtidig behandling med andre hepatotoksiske præparater var hyppigt forekommende. Det er væsentligt, at de anbefalede monitoreringsretningslinjer følges nøje.

ALAT skal kontrolleres inden behandling med leflunomid påbegyndes med samme hyppighed som det fulde blodbillede (hver anden uge) i de første 6 måneder og derefter hver 8. uge.

I tilfælde af ALAT-værdier mellem 2 og 3 gange det øvre normalområde, kan dosisreduktion fra 20 mg til 10 mg overvejes, og der bør foretages ugentlige kontroller. Hvis ALAT (SGPT) forbliver forhøjet med mere end 2 gange det øvre normalområde, eller hvis ALAT stiger til mere end 3 gange det øvre normalområde, skal leflunomidbehandlingen seponeres og en udvaskningsprocedure skal initieres. Det anbefales at fortsætte kontrollen af leverenzymmer efter seponering af leflunomid-behandlingen, indtil leverenzymniveauet er normaliseret.

Som følge af en potentiel risiko for additive hepatotoksiske virkninger anbefales det, at alkoholindtagelse undgås under behandling med leflunomid.

Da den aktive leflunomid-metabolit, A771726, er udtalt proteinbundet og udskilles via hepatisk metabolisme og biliær sekretion, kan det forventes, at plasmakoncentrationen af A771726 vil være øget hos patienter med hypoproteinæmi. Arava er kontraindiceret til patienter med svær hypoproteinæmi eller nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Hæmatologiske reaktioner

ALAT skal sammen med fuldt blodbillede inkl. leukocytdifferentialtælling samt trombocytaltal skal kontrolleres før behandling med leflunomid påbegyndes, såvel som hver 2. uge i behandlingens første 6 måneder og herefter hver 8. uge.

Hos patienter med eksisterende anæmi, leukopeni, og/eller trombocytopeni og hos patienter med nedsat knoglemarvssfunktion eller patienter med risiko for knoglemarvssuppression er risikoen for hæmatologiske forstyrrelser øget. Hvis sådanne reaktioner opstår, bør udvaskning (se nedenfor) overvejes for at reducere plasmakoncentrationen af A771726.

I tilfælde af alvorlige hæmatologiske reaktioner inkl. pancytopeni skal Arava og anden samtidig behandling med myelosuppressive lægemidler seponeres og leflunomid udvaskningsproceduren påbegyndes.

Kombination med anden behandling

Samtidig anvendelse af leflunomid og antimalariamidler, som benyttes ved reumatiske sygdomme (f.eks. chloroquin og hydroxychloroquin), intramuskulært eller oralt guld, penicillamin, azathioprin og andre immunsuppressive lægemidler, inklusive *tumor nekrosis factor* alfa-hæmmere er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkeligt undersøgt i randomiserede forsøg (dog undtaget methotrexat, se pkt. 4.5). Risikoen ved kombinationsbehandling især som langtidsbehandling er ikke kendt. Da en sådan behandling kan føre til additiv og endda synergistisk toksicitet (f.eks. hepato- eller hæmatotoksicitet), er kombination med andre DMARD'er (f.eks. methotrexat) ikke tilrådelig.

Samtidig anvendelse af teriflunomid og leflunomid anbefales ikke, da leflunomid er stamforbindelsen af teriflunomid.

Skift til andre behandlinger

Da leflunomid er i kroppen i lang tid, kan det at skifte til et andet DMARD (f.eks. methotrexat) uden at foretage udvaskningsproceduren (se nedenfor) eventuelt føre til additiv risiko selv lang tid efter præparatskiftet (dvs. kinetiske interaktioner, organotoksicitet).

På lignende måde kan nylig behandling med hepatotoksiske eller hæmatotoksiske lægemidler (f.eks. methotrexat) give flere bivirkninger, hvorfor iværksættelse af leflunomidbehandling skal nøje overvejes med hensyn til disse risiko/benefit aspekter og mere omhyggelig kontrol i den første periode efter præparatskiftet anbefales.

Hudreaktioner

I tilfælde af ulcerøs stomatitis bør behandling med leflunomid seponeres.

Meget sjældne tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske reaktioner (DRESS) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med leflunomid. Så snart der ses hud- og/eller slimhindereaktioner, som giver mistanke om sådanne alvorlige reaktioner, skal Arava og alle øvrige behandlinger, som kan give sådanne reaktioner, seponeres, og leflunomid udvaskningsprocedure skal straks påbegyndes. En fuldstændig udvaskning ("wash-out") er af afgørende betydning i sådanne tilfælde. I sådanne situationer er fornyet behandling med leflunomid kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Pustuløs psoriasis samt forværring af psoriasis er blevet rapporteret efter behandling med leflunomid. Seponering kan overvejes afhængigt af patientens sygdom og anamnese.

Der kan forekomme sår på huden hos patienter, der er i behandling med leflunomid. Hvis der er mistanke om leflunomid-relateret hudsår, eller hvis hudsårene vedvarer på trods af passende behandling, bør det overvejes at seponere leflunomid og foretage en fuldstændig udvaskningsprocedure. Efter hudsår bør beslutningen om at genoptage behandlingen med leflunomid baseres på klinisk vurdering af tilfredsstillende sårheling.

Forringet sårheling efter operation kan forekomme hos patienter i behandling med leflunomid. Ud fra en individuel vurdering kan det overvejes at afbryde behandling med leflunomid i den perikirurgiske periode og foretage en udvaskningsprocedure som beskrevet nedenfor. I tilfælde af afbrydelse bør beslutningen om at genoptage behandlingen med leflunomid baseres på klinisk vurdering af tilfredsstillende sårheling.

Infektioner

Det er kendt, at lægemidler med immunsupprimerende egenskaber som leflunomid kan gøre patienterne mere modtagelige over for infektioner inklusive opportunistiske infektioner. Infektioner kan få et mere alvorligt forløb og kan derfor kræve tidlig og intensiv behandling. Såfremt der indtræder svære, ukontrollerbare infektioner, kan det blive nødvendigt at afbryde leflunomidbehandlingen, og foretage en udvaskningsprocedure som beskrevet nedenfor.

Der er indrapporteret sjældne tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos patienter, der får leflunomid og andre immunsuppressiva.

Før behandlingen påbegyndes, skal alle patienter undersøges for aktiv og inaktiv ("latent") tuberkulose i henhold til lokale anbefalinger. Dette kan omfatte sygehistorie, mulig tidligere kontakt med tuberkulose, og/eller passende screening, såsom røntgenbillede af lunger, tuberkulintest og/eller interferon gamma-frigivelsesanalyse, hvis relevant. Den ordinerende læge gøres opmærksom på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulinhudtest, især hos patienter, der er alvorligt syge eller immunsupprimerede. Patienter med tuberkulose i anamnesen bør følges nøje på grund af risikoen for reaktivering af infektionen.

Luftvejsreaktioner

Interstitiel lungesygdom samt sjældne tilfælde af pulmonal hypertension er rapporteret under behandling med leflunomid (se pkt. 4.8). Risikoen for interstitiel lungesygdom og pulmonal hypertension kan være øget hos patienter med interstitiel lungesygdom i anamnesen. Interstitiel lungesygdom er en potentielt dødelig sygdom, som kan opstå akut under behandlingen. Symptomer fra lungerne, såsom hoste og dyspnø, kan være grund til at stoppe behandlingen og foretage yderligere undersøgelser efter behov.

Perifer neuropati

Perifer neuropati er rapporteret hos patienter i behandling med Arava. De fleste patienter kom i bedring efter seponering af Arava. Dog sås en bred variabilitet i resultatet af seponeringen: hos nogle patienter forsvandt neuropatien, mens andre patienter havde vedvarende symptomer. Alder over 60 år, samtidig behandling med neurotoksisk medicin samt diabetes kan øge risikoen for perifer neuropati. Hvis en patient i behandling med Arava udvikler perifer neuropati, bør det overvejes at seponere behandlingen og iværksætte udvaskningsproceduren (se pkt. 4.4).

Colitis

Ved behandling med leflunomid er beskrevet colitis, herunder mikroskopisk colitis. Ved kronisk diarré af ukendt årsag i forbindelse med leflunomidbehandling skal patienten udredes med passende diagnostiske procedurer.

Blodtryk

Blodtryk skal kontrolleres før behandling med leflunomid påbegyndes og derefter regelmæssigt.

Formering (anbefalinger for mænd)

Mandlige patienter skal være opmærksomme på risikoen for føtal toksicitet overført fra mandlig partner. Der skal anvendes sikker kontraception under behandling med leflunomid.

Der er ingen specifikke oplysninger om risikoen for føtal toksicitet overført fra mandlig partner. Dyreforsøg, som skal vurdere denne særlige risiko er endnu ikke gennemført. For at mindske den potentielle risiko bør mænd, som ønsker at blive fædre, overveje at stoppe behandlingen med leflunomid og tage colestyramin 8 g 3 gange daglig i 11 dage eller 50 g aktivt kul 4 gange daglig i 11 dage.

I begge tilfælde måles plasmakoncentrationen af A771726 herefter for første gang. Plasmakoncentrationen af A771726 måles derefter igen efter en periode på mindst 14 dage. Hvis begge plasmakoncentrationsmålinger er under 0,02 mg/l og efter en pause på mindst 3 måneder er risikoen for føtal toksicitet meget lille.

Udvaskningsprocedure

Colestyramin 8 g administreres 3 gange daglig. Alternativt administreres 50 g aktivt kul 4 gange dagligt. Varigheden af en total udvaskning er sædvanligvis 11 dage. Varigheden kan modificeres afhængig af kliniske og laboratoriemæssige variable.

Lactose

Arava indeholder lactose. Patienter med sjældne arveligt betingede problemer med galactoseintolerans, Lapp lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Interferens med fastsættelse af ioniserede calciumniveauer

Målingen af ioniserede calciumniveauer kan vise fejlagtige reducerede værdier under behandling med leflunomid og/eller teriflunomid (leflunomids aktive metabolit), afhængigt af typen af apparat, der anvendes til analyse af ioniseret calcium (f.eks. blodgasanalyseapparat). Derfor skal der stilles spørgsmålstegn ved sandsynligheden for observerede reducerede ioniserede calciumniveauer hos patienter under behandling med leflunomid eller teriflunomid. I tilfælde af tvivlsomme målinger anbefales det at fastsætte den samlede koncentration af albuminkorrigeret serumcalcium.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Et øget antal bivirkninger kan ses i tilfælde af nylig eller samtidig anvendelse af hepatotoksiske eller hæmatotoksiske lægemidler, eller såfremt leflunomidbehandlingen efterfølges af behandling med sådanne lægemidler uden forudgående udvaskningsperiode (se også vejledning vedrørende kombination med anden behandling, pkt. 4.4). Derfor anbefales mere omhyggelig kontrol af leverenzymmer og hæmatologiske parametre i den første periode efter præparatskiftet.

Methotrexat

I et mindre forsøg (n=30), hvor leflunomid (10-20 mg daglig) blev givet samtidig med methotrexat (10-25 mg ugentlig), sås en 2-3 gange forhøjelse af leverenzymmer hos 5 ud af 30 patienter. Alle forhøjelser blev normaliseret, 2 efter fortsat behandling med begge lægemidler og 3 efter seponering af leflunomid. En forhøjelse på mere end 3 gange sås hos andre 5 patienter. Alle disse normaliseredes også, 2 efter fortsat behandling med begge lægemidler og 3 efter seponering af leflunomid.

Hos patienter med reumatoid arthritis sås ingen farmakokinetiske interaktioner mellem leflunomid (10-20 mg daglig) og methotrexat (10-25 mg ugentlig).

Vaccinationer

Der findes ikke data på sikkerhed og effekt af vaccinationer givet under leflunomidbehandling. Vaccination med levende svækkede vacciner kan derfor ikke anbefales. Den lange halveringstid af leflunomid skal tages i betragtning, når vaccination med levende svækket vaccine til patienter, som er stoppet med Leflunomid Winthrop, overvejes.

Warfarin og andre coumarin antikoagulantia

Der er rapporteret tilfælde af øget prothrombintid, når leflunomid og warfarin blev administreret samtidigt. En farmakodynamisk interaktion med warfarin blev observeret med A771726 i et klinisk farmakologisk forsøg (se nedenfor). Tæt international opfølgning og overvågning af normaliseret ratio (INR) anbefales derfor, når warfarin eller andre coumarin antikoagulantia administreres samtidigt.

NSAID/ kortikosteroider

Såfremt patienten i forvejen behandles med NSAID og/eller kortikosteroider, kan der fortsættes hermed efter påbegyndt behandling med leflunomid.

Andre lægemidlers effekt på leflunomid:

Colestyramin eller aktivt kul

Det anbefales, at patienter i leflunomidbehandling ikke behandles med colestyramin eller aktivt kul, da det fremkalder et hurtigt og markant fald i plasmakoncentrationen af A771726 (leflunomids aktive metabolit, se også pkt. "5. Farmakologiske oplysninger"). Mekanismen antages at skyldes afbrydelse af det enterohepatiske kredsløb og/eller gastrointestinal dialyse af A771726.

CYP450 hæmmere og induktorer

In vitro hæmningsforsøg med humane levermikrosomer tyder på, at cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 og 3A4 er involverede i leflunomids metabolisme. Et *in vivo* interaktionsforsøg med leflunomid og cimetidin (non-specifik svag cytochrom P450 (CYP) hæmmer) viste ikke signifikant indvirkning på A771726 eksponering. Efter samtidig indgift af enkeltdoser af leflunomid til personer, som fik multiple doser af rifampicin (non-specifik cytochrom P450 inducer) steg peakværdierne af A771726 med ca. 40%, mens AUC ikke ændredes signifikant. Mekanismen bag denne virkning er uklar.

Leflunomids effekt på andre lægemidler:

Oral antikonception

I et forsøg, hvor leflunomid blev givet samtidig med en trifasisk oral kontraceptionstablet indeholdende 30 µg ethinyløstradiol til raske frivillige kvinder, reduceredes præparatets kontrceptive effekt ikke, og farmakokinetikken af A771726 lå indenfor de forventede værdier. En farmakokinetisk interaktion med orale antikonceptiva med A771726 blev observeret (se nedenfor).

Følgende farmakokinetiske og farmakodynamiske interaktionsforsøg blev udført med A771726 (primære aktive metabolit af leflunomid). Da tilsvarende lægemiddelinteraktioner ikke kan udelukkes for leflunomid i de anbefalede doser, bør følgende forsøgsresultater og anbefalinger overvejes hos patienter i behandling med leflunomid:

Effekt på repaglinid (CYP2C8 substrat)

Der var en stigning i den gennemsnitlige repaglinid C_{max} og AUC (henholdsvis 1,7 og 2,4 gange), efter gentagne doser af A771726, hvilket tyder på, at A771726 hæmmer CYP2C8 *in vivo*. Derfor anbefales kontrol af patienter med samtidig brug af lægemidler, der metaboliseres af CYP2C8 såsom repaglinid, paclitaxel, pioglitazon eller rosiglitazon, da de kan have en højere eksponering.

Effekt på koffein (CYP1A2 substrat)

Efter gentagne doser af A771726 faldt den gennemsnitlige koffein C_{max} og AUC (CYP1A2 substrat) med henholdsvis 18% og 55%, hvilket tyder på, at A771726 kan være en svag inducer af CYP1A2 *in vivo*. Derfor bør lægemidler, der metaboliseres via CYP1A2 (såsom duloxetin, alosetron, theophyllin og tizanidin) anvendes med forsigtighed under behandling, da det kan føre til en reduktion af effekten af disse produkter.

Effekt på organisk aniontransporter-3 (OAT3) substrater

Der var en stigning i den gennemsnitlige cefaclor C_{max} og AUC (henholdsvis 1,43 og 1,54 gange), efter gentagne doser af A771726, hvilket tyder på, at A771726 hæmmer OAT3 *in vivo*. Forsigtighed anbefales derfor ved samtidig administration med substrater af OAT3 såsom cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indomethacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, methotrexat og zidovudin.

Effekt på BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) og/eller organisk anion-transporterende polypeptid B1 og B3 (OATP1B1/B3) substrater

Der var en stigning i den gennemsnitlige rosuvastatin C_{max} og AUC (henholdsvis 2,65 og 2,51 gange), efter gentagne doser af A771726. Men der var ingen synlig effekt af denne stigning i plasma rosuvastatin på HMG-CoA reduktase aktivitet. Hvis de bruges sammen, bør dosis af rosuvastatin ikke overstige 10 mg én gang dagligt. For andre substrater af BCRP (f.eks. methotrexat, topotecan, sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin) og OATP-familien, især HMG-CoA reduktasehæmmere (f.eks. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), bør samtidig administration også ske med forsigtighed. Patienterne bør overvåges nøje for tegn og symptomer på overdreven eksponering af lægemidlerne, og reduktion af dosis af disse lægemidler bør overvejes.

Effekt på oral antikonception (0,03 mg ethinylestradiol og 0,15 mg levonorgestrel)

Der var en stigning i den gennemsnitlige ethinylestradiol C_{max} og AUC₀₋₂₄ (henholdsvis 1,58 og 1,54 gange) og levonorgestrel C_{max} og AUC₀₋₂₄ (henholdsvis 1,33 og 1,41 gange) efter gentagne doser af A771726. Selvom denne interaktion ikke forventes at påvirke effekten af p-piller negativt, bør typen af oral antikonception overvejes.

Effekt på warfarin (CYP2C9 substrat)

Gentagne doser af A771726 havde ingen effekt på farmakokinetikken af S-warfarin, hvilket indikerer, at A771726 ikke hæmmer eller inducerer CYP2C9. Imidlertid blev et fald på 25% i peak International Normalised Ratio (INR) observeret, når A771726 blev administreret samtidigt med warfarin sammenlignet med warfarin alene. Derfor anbefales tæt INR opfølgning og overvågning, når warfarin administreres samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Den aktive metabolit af leflunomid, A771726 mistænkes for at forårsage alvorlige medfødte misdannelser ved indgivelse under graviditet.

Arava er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3)

Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv antikonception under og op til 2 år efter behandlingen (se "pause" nedenfor) eller op til 11 dage efter behandling (se "udvaskningsprocedure" nedenfor).

Patienten skal informeres om, at lægen ved uregelmæssigheder i menstruationscyklus eller andre tegn på graviditet omgående skal kontaktes, så graviditetstest kan udføres. Såfremt denne er positiv, skal læge og patient diskutere de mulige risici ved graviditeten. Det er muligt, at en hurtig sænkning af plasmakoncentrationen af den aktive metabolit (ved gennemførelse af den nedenfor beskrevne procedure for lægemiddelelimination) ved første tegn på udebleven menstruation kan mindske leflunomids mulige skadevirkninger på fosteret.

I en lille, prospektiv undersøgelse hos kvinder (n=64) som uforvarende blev gravide, mens de tog leflunomid (højest 3 uger efter undfangelse efterfulgt af en udvasknings procedure), blev ingen signifikante forskelle (p=0,13) observeret i den totale hyppighed af større misdannelser (5,4%) sammenlignet med de to sammenligningsgrupper (4,2% i sygdomsgruppen [n=108]) og 4,2% i gruppen med raske kvinder [n=78]).

For at sikre, at fosteret ikke udsættes for toksiske koncentrationer af A771726 (fokuskoncentration under 0,02 mg/l) anbefales en af følgende procedurer til kvinder i leflunomidbehandling, som ønsker at blive gravide:

Pause:

A771726 plasmakoncentrationer kan forventes at være mere end 0,02 mg/l i en lang periode. Koncentrationen kan forventes at falde til under 0,02 mg/l ca. 2 år efter behandlingen med leflunomid er ophørt.

Efter en pause på 2 år måles plasmakoncentrationen af A771726 for første gang.

Plasmakoncentrationen af A771726 måles derefter igen efter en periode på mindst 14 dage. Hvis begge plasmakoncentrationer er under 0,02 mg/l, kan der ikke forventes risiko for teratogen effekt. Kontakt venligst indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes lokale repræsentant (se pkt. 7) for yderligere oplysninger omkring de praktiske forhold vedrørende prøvetagning og analyse af de pågældende blodprøver.

Udvaskningsprocedure:

Efter ophør med leflunomidbehandling administreres:

- colestyramin 8 g 3 gange dagligt i 11 dage,
- eller 50 g aktivt kul 4 gange dagligt i 11 dage.

Selv efter en af ovenstående udvaskningsprocedurer er det nødvendigt, inden befrugtning at måle plasmakoncentrationen ved 2 adskilte prøver med et interval på mindst 14 dage, og at der går en periode på mindst 1½ måned fra første registrering af en plasmakoncentration under 0,02 mg/l.

Kvinder i den fertile alder skal informeres om, at en pause på 2 år efter behandlingsophør er påkrævet, inden de må blive gravide. Hvis denne periode på ca. 2 år med samtidig anvendelse af en sikker kontraceptionsmetode ikke skønnes praktisk gennemførlig, kan det anbefales profylaktisk at gennemføre udvaskningsproceduren.

Både colestyramin og aktivt kul kan have indflydelse på absorptionen af østrogener og progesteroner, hvorfor sikker kontraception med orale kontraceptiva ikke kan garanteres under udvaskningsproceduren med colestyramin og aktivt kul. Anvendelse af alternative kontraceptionsmetoder anbefales.

Amning

Dyreforsøg indikerer, at leflunomid og dets metabolitter passerer over i mælk. Ammende kvinder må derfor ikke behandles med leflunomid.

Fertilitet

Fertilitetsstudier hos dyr har ikke vist indvirkning på fertiliteten hos hanner og hunner, men negative virkninger på hanlige kønsorganer blev observeret i toksicitetsstudier med gentagen dosering (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

I tilfælde af bivirkninger som svimmelhed kan patientens evne til at koncentrere sig og reagere på passende måde være nedsat. I sådanne tilfælde bør patienten ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger ved behandling med leflunomid er: let blodtrykstigning, leukopeni, paræstesi, hovedpine, svimmelhed, diarré, kvalme, opkastning, gener fra mundslimhinden, (f.eks. aftøs stomatitis, mundsår), abdominalsmerter, øget hårtab, eksem, udslæt (inklusive makulopapuløst udslæt), pruritus, tør hud, seneskedehindebetændelse, øget kreatinkinase, anoreksi, vægttab (sædvanligvis ubetydeligt), asteni, milde allergiske reaktioner og stigning i leverparametre (aminotransferaser særligt ALAT), mindre hyppigt gamma-GT, basisk fosfatase og bilirubin).

Klassifikation af forventede bivirkningsfrekvenser:

Meget almindelig ($\geq 1/10$); (Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Infektioner og parasitære sygdomme

Sjælden: alvorlige infektioner inklusive sepsis, som kan være letal.

Som andre lægemidler med immunsuppressiv effekt kan leflunomid forøge modtageligheden for infektioner, inklusive opportunistiske infektioner (se også pkt. 4.4). Derfor kan den samlede forekomst af infektioner forøges (specielt rinit, bronkit og pneumoni).

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

Risikoen for malignitet, særligt lymfoproliferative lidelser, øges ved samtidig behandling med visse immunsuppressive stoffer.

Blod og lymfesystem

Almindelig: leukopeni (leukocytter > 2 G/L)
Ikke almindelig: anæmi, let trombocytopeni (trombocytter < 100 G/L)
Sjælden: pancytopeni (formentlig via en antiproliferativ mekanisme)
leukopeni (leukocytter < 2 G/L), eosinofili
Meget sjælden: agranulocytose

Nylig, samtidig eller umiddelbart efterfølgende anvendelse af potentielt myelotoksiske stoffer kan være forbundet med øget risiko for hæmatologiske virkninger.

Immunsystemet:

Almindelig: lette allergiske reaktioner
Meget sjælden: svære anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, vasculitis inklusive kutan nekrotiserende vasculitis.

Metabolisme og ernæring

Almindelig: øget kreatinkinase
Ikke almindelig: hypokaliæmi, hyperlipidæmi, hypofosfatæmi
Sjælden: forhøjet LDH
Ikke kendt: hypourikæmi

Psykiske forstyrrelser

Ikke almindelig: angst

Nervesystemet

Almindelig: paræstesi, hovedpine, svimmelhed, perifer neuropati

Hjerte

Almindelig: lettere blodtryksforhøjelse
Sjælden: alvorlig blodtryksforhøjelse

Luftveje, thorax og mediastinum

Sjælden: interstitial lungesygdom (inklusive interstitial pneumonitis) som kan være letal.
Ikke kendt: pulmonal hypertension

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Colitis, herunder mikroskopisk colitis, såsom lymfocytær colitis, kollagenøs colitis, diarré, kvalme, opkastning, påvirkning af mundslimhinden (f.eks. aftøs stomatit, mundsår), abdominalsmerter
Ikke almindelig: smagsforstyrrelser
Meget sjælden: pancreatitis

Lever og galdeveje

Almindelig: forhøjede leverparametre (aminotransferaser (specielt ALAT), mindre hyppigt gammaglutamyltransferase, basisk fosfatase, bilirubin).
Sjælden: hepatitis, gulsot, kolestase.

Meget sjælden: svær leverskade som f.eks. leversvigt og akut hepatisk nekrose, som kan være letal

Hud og subkutane væv

Almindelig: øget hårtab, eksem, udslæt (inklusive makulopapuløst udslæt), kløe, tør hud
Ikke almindelig: urticaria
Meget sjælden: toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme
Ikke kendt: kutan lupus erythematosus, pustuløs psoriasis, forværring af psoriasis, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske reaktioner (DRESS), hudsår

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: seneskedehindebetændelse
Ikke almindelig: seneruptur

Nyrer og urinveje

Ikke kendt: nyresvigt

Det reproduktive system og mammae

Ikke kendt: marginalt (reversibelt) fald i spermkoncentration, totalt spermtal og hurtig progressiv spermmotilitet.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: anoreksi, vægttab (sædvanligvis ubetydeligt), asteni

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V**.

4.9 Overdosering

Symptomer

Der har været rapporter om kronisk overdosering hos patienter, som har taget Arava i daglige doser op til 5 gange den anbefalede daglige dosis og rapporter om akut overdosering hos voksne og børn. I hovedparten af rapporterne om overdosering blev der ikke rapporteret bivirkninger. Bivirkninger som var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen for leflunomid var: mavesmerter, kvalme, diarre, forhøjede leverenzymmer, anæmi, leukopeni, kløe og udslæt.

Behandling

I tilfælde af overdosering eller toksicitet anbefales det at give colestyramin eller aktivt kul for at fremme udskillelsen. Colestyramin givet oralt i doser på 8 g 3 gange daglig i 1 døgn til 3 raske frivillige forsøgspersoner reducerede plasmakoncentrationen af A771726 med ca. 40% i løbet af 24 timer og 49-65% i løbet af 48 timer.

Indgift af aktivt kul (suspension ud fra pulver) oralt eller via sonde (50 g hver 6. time i 24 timer) har vist sig at reducere plasmakoncentrationen af den aktive metabolit, A771726, med 37% i løbet af 24 timer og med 48% i løbet af 48 timer.

Disse udvaskningsprocedurer kan gentages, hvis det er klinisk påkrævet.

Forsøg med både hæmodialyse og CAPD (Chronic ambulatory peritoneal dialysis) tyder på at A771726, den primære metabolit af leflunomid ikke kan dialyseres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AK01.

Human farmakologi

Leflunomid er et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel med antiproliferative egenskaber.

Dyrefarmakologi

Leflunomid er effektivt i dyremodeller af artrit såvel som af andre autoimmune lidelser, allergi og transplantation, især hvis det gives i den sensibiliserende fase. Leflunomid har kun effekt over for allergener under sensibilisering men ikke ved udviklet allergi. Det har immunmodulerende/immunsuppressive karakteristika, virker som et antiproliferativt stof og har antiinflammatoriske egenskaber. Leflunomid har i dyremodeller af autoimmune sygdomme udvist de mest beskyttende virkninger, hvis det blev givet i sygdomsforløbets tidlige fase.

In vivo metaboliseres det hurtigt og næsten fuldstændigt til A771726, der er aktivt *in vitro*, og som antages at være ansvarlig for den terapeutiske effekt.

Virkningsmekanisme

A771726, der er leflunomids aktive metabolit, hæmmer det humane enzym dihydroorotatdehydrogenase (DHODH) og udviser antiproliferativ aktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Reumatoid artrit

Effekten af Arava i behandlingen af reumatoid artrit er vist i 4 kontrollerede forsøg (1 i fase II og 3 i fase III). I fase II forsøget, forsøg YU203, blev 402 forsøgspersoner med aktiv reumatoid artrit randomiseret til placebo (n = 102), leflunomid 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) eller 25 mg daglig (n = 104). Behandlingsvarighed var 6 måneder.

Alle leflunomid-patienter i fase III forsøgene fik en initialdosis på 100 mg i 3 dage.

I forsøg MN301 blev 358 forsøgspersoner med reumatoid artrit randomiseret til leflunomid 20 mg daglig (n = 133), sulfasalazin 2 g daglig (n = 133) eller placebo (n = 92). Behandlingsvarighed var 6 måneder.

Forsøg MN303 var en valgfri 6-måneders blindet fortsættelse af MN301 uden placeboarmen, hvilket gav en 12 måneders sammenligning af leflunomid og sulfasalazin.

I forsøg MN302 blev 999 forsøgspersoner med aktiv reumatoid artrit randomiseret til leflunomid 20 mg daglig (n = 501) eller methotrexat 7,5 mg ugentlig stigende til 15 mg ugentlig (n = 498).

Supplement med folinsyre var valgfri, og anvendtes kun til 10% af patienterne. Behandlingsvarighed var 12 måneder.

I forsøg US301 blev 482 forsøgspersoner med aktiv reumatoid artrit randomiseret til leflunomid 20 mg daglig (n = 182), methotrexat 7,5 mg ugentlig stigende til 15 mg ugentlig (n = 182), eller placebo (n = 118). Alle patienter fik folinsyre 1 mg 2 gange daglig. Behandlingsvarighed var 12 måneder.

Leflunomid var ved døgndoser på mindst 10 mg (10-25 mg i forsøg YU203, 20 mg i forsøg MN301 og US301) statistisk signifikant bedre end placebo til at reducere tegn og symptomer på reumatoid artrit i alle 3 placebokontrollerede forsøg. ACR (American College of Rheumatology) responsraten i forsøg YU203 var 27,7% for placebo, 31,9% for 5 mg, 50,5% for 10 mg og 54,4% for 25 mg daglig. I fase III forsøgene var ACR-responsraterne for leflunomid 20 mg daglig *versus* placebo 54,6% *versus* 28,6% (forsøg MN301) og 49,4% *versus* 26,3% (forsøg US301). Efter 12 måneder med aktiv behandling var ACR-responsraterne hos leflunomidpatienterne 52,3% (forsøg MN301/303), 50,5% (forsøg MN302) og 49,4% (forsøg US301) sammenlignet med 53,8% (forsøg MN301/303) hos sulfasalazin-patienterne, og henholdsvis 64,8% (forsøg MN302) og 43,9% (forsøg US301) hos methotrexat-patienterne. I forsøg MN302 havde leflunomid signifikant mindre effekt end methotrexat.

I forsøg US301 sås ingen signifikante forskelle mellem leflunomid og methotrexat, hvad angår de primære effektparametre. Der sås ingen forskelle mellem leflunomid og sulfasalazin (forsøg MN301). Effekten af leflunomidbehandlingen sås efter 1 måned, og den stabiliserede sig efter 3-6 måneder og fortsatte gennem hele behandlingsforløbet.

Et randomiseret dobbelt-blind, parallelgruppe non-inferior forsøg sammenlignede den relative effekt af to forskellige daglige vedligeholdelsesdoser på leflunomid, 10 mg og 20 mg. Det kan konkluderes fra resultaterne, at effekten på 20 mg vedligeholdelsesdosis var mere favorabel. På den anden side favoriserede sikkerhedsresultaterne den 10 mg daglige vedligeholdelsesdosis.

Pædiatrisk population

Leflunomid blev undersøgt i et single, multicenter, randomiseret dobbelt-blind, aktiv-kontrollforsøg i 94 patienter (47 i hver arm) med polyartikulært forløb af børnegigt. Patienterne var 3-17 år gamle med et aktivt polyartikulært forløb af børnegigt (JRA) uanset starttype og ikke forud testet overfor methotrexat eller leflunomide. I dette studie var start- og vedligeholdelsesdosis af leflunomid baseret på 3 vægkategorier: <20 kg, 20-40 kg og >40kg. Efter 16 ugers behandling var forskellen i responsraterne statistisk signifikant til methotrexats fordel til børnegigt "definition of improvement (DOI)" $\geq 30\%$ ($p=0,02\%$). Dette respons blev vedligeholdt gennem 48 uger (se pkt. 4.2).

Mønsteret af bivirkninger ved leflunomid og methotrexat synes at være ens. Dog har doseringen til lette individer resulteret i en relativ lav eksponering over for leflunomid (se pkt. 5.2). Disse data giver derfor ikke en effektiv og sikker dosisanbefaling.

Arthritis psoriatica

Effekten af Arava blev vist i et kontrolleret randomiseret dobbeltblindt forsøg 3L01 med 188 patienter med arthritis psoriatica, behandlet med 20mg/dag. Behandlingsvarigheden var 6 måneder.

Leflunomid 20 mg/dag var signifikant bedre end placebo til at reducere arthritis symptomerne hos patienter med arthritis psoriatica: PsARC respons (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) var 59% i leflunomidgruppen og 29,7 % i placebogruppen ved 6 måneder ($p<0,0001$). Effekten af leflunomid på forbedring af funktion og på reduktion af sår på huden var beskeden.

Postmarketing- studier

Et randomiseret studie undersøgte den kliniske responsrate hos DMARD-naïve patienter med tidlig reumatoid artrit ($n=121$), som i to parallelle grupper enten fik 20 mg eller 100 mg leflunomid i den indledende tre dage lange dobbeltblinde periode. Den indledende periode blev efterfulgt af en åben vedligeholdelsesperiode på tre måneder, gennem hvilken begge grupper fik 20 mg leflunomid daglig. Ingen gradvis overordnet fordel blev observeret ved anvendelse af startdosisregime hos populationen i studiet. Sikkerhedsdata fra de 2 behandlingsgrupper var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for leflunomid; imidlertid tenderede hyppigheden af gastrointestinale bivirkninger og forhøjede leverenzymen at være højere hos patienter, som fik startdosis på 100 mg leflunomid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Leflunomid omdannes hurtigt til den aktive metabolit, A771726, via "first pass"-metabolisme (ringåbning) i tarmvæggen og leveren. I et forsøg med radioaktivt mærket ^{14}C -leflunomid hos tre raske forsøgspersoner gen fandt man ikke uomdannet leflunomid i plasma, urin og fæces. I andre forsøg er plasmakoncentrationer af uomdannet leflunomid sjældent blevet gen fundet, og da i plasmakoncentrationer i ng/ml. A771726 var den eneste radioaktivt mærkede metabolit, som blev gen fundet i plasma. Denne metabolit er ansvarlig for praktisk talt hele Aravas *in vivo* effekt.

Absorption

Udskillelsesdata fra ^{14}C -forsøget tyder på, at mindst ca. 82-95 % af en dosis absorberes. Tid til maksimal serumkoncentration af A771726 er meget varierende. Maksimale plasmakoncentrationer kan indtræde mellem 1-24 timer efter indgift af enkelt dosis. Leflunomid kan tages i forbindelse med et måltid, idet absorptionen er uændret, hvad enten patienten er fastende eller ej. På grund af den lange halveringstid af A771726 (ca. 2 uger), blev der i kliniske forsøg givet en initialdosis på 100 mg i

3 dage for at opnå hurtig steady-state koncentrationer af A771726. Uden en initialdosis regner man med, at steady-state plasmakoncentrationer først vil kunne opnås efter næsten 2 måneders behandling. I forsøg med gentagen dosering til patienter med reumatoid artrit er de farmakokinetiske parametre for A771726 lineære i doseringsintervallet 5-25 mg. I disse forsøg hænger den kliniske effekt tæt sammen med plasmakoncentrationen af A771726 og den daglige dosis af leflunomid. Ved dosisniveauet på 20 mg/døgn er den gennemsnitlige plasmakoncentration af A771726 ved steady-state ca. 35 µg/ml. Ved steady-state akkumuleres plasmakoncentrationerne 33-35 gange sammenlignet med enkeltdosis.

Distribution

I humant plasma er A771726 i udtalt grad proteinbundet (albumin). Den ubundne fraktion af A771726 er ca. 0,62%. Bindingen af A771726 er lineær i det terapeutiske koncentrationsinterval. Bindingen af A771726 synes let nedsat og mere variabel i plasma fra patienter med reumatoid artrit eller kronisk nyreinsufficiens. Den udtalte proteinbinding af A771726 kan føre til forskydning af andre lægemidler med høj binding. *In vitro* plasmaproteinbindings-interaktionsforsøg med warfarin i klinisk relevante koncentrationer viser dog ingen interaktion. Tilsvarende forsøg viser, at ibuprofen og diclofenac ikke forskyder A771726, hvorimod den ubundne fraktion af A771726 stiger 2-3 gange ved tilstedeværelse af tolbutamid. A771725 forskyder ibuprofen, diclofenac og tolbutamid, men den ubundne fraktion af disse lægemidler øges kun med 10-50%. Der er intet, der tyder på, at disse virkninger er klinisk relevante. I overensstemmelse med den udtalte proteinbinding har A771726 et lille fordelingsvolumen (ca. 11 liter). Der sker ingen præference-optagelse i erythrocyterne.

Biotransformation

Leflunomid metaboliseres til 1 primær (A771726) og mange mindre væsentlige metabolitter herunder TFMA (4-trifluoromethylanilin). Den metaboliske biotransformation af leflunomid til A771726 og efterfølgende metabolisering af A771726 kontrolleres ikke af et enkelt enzym, og den har vist sig at finde sted i mikrosomale og cytosolisk cellulære fraktioner. Interaktionsforsøg med cimetidin (non-specifik cytochrom P450 hæmmer) og rifampicin (non-specifik cytochrom P450 inducer) tyder på, at CYP enzymer *in vivo* kun er ansvarlig for en lille del af metaboliseringen af leflunomid.

Elimination

Elimination af A771726 er langsom og er kendetegnet ved en tilsyneladende clearance på ca. 31 ml/t. Eliminationshalveringstiden hos patienter er ca. 2 uger. Efter indgift af radioaktivt mærkede doser af leflunomid, udskiltes lige store mængder radioaktivitet i fæces, formentlig via biliær elimination, og i urin. A771726 kunne stadig genfindes i urin og fæces 36 dage efter indgift af enkeltdosis. De væsentligste metabolitter i urinen var glukoronidprodukter afledt af leflunomid (især opsamlet i tiden 0-24 timer) og et oxanilderivat af A771726. Den væsentligste komponent i fæces var A771726.

Indgift af en oral suspension af aktivt kul eller colestyramin til mennesker fører til en hurtig og markant øgning i eliminationen af A771726 og fald i plasmakoncentrationen (se pkt. "4.9"). Dette skyldes formentlig en gastrointestinal dialysmekanisme og/eller en afbrydelse af det enterohepatiske kredsløb.

Nedsat nyrefunktion

Leflunomid som oral enkeltdosis på 100 mg er blevet givet til 3 hæmodialysepatienter og 3 patienter i kontinuerlig peritonealdialyse (CAPD). Farmakokinetikken af A771726 hos CAPD-patienter syntes at svare til den hos raske frivillige forsøgspersoner. En hurtigere elimination af A771726, som ikke skyldtes ekstraktion af lægemidlet i dialysatet, blev observeret hos hæmodialyse-patienter.

Nedsat leverfunktion

Data vedrørende behandling af patienter med leverinsufficiens er ikke tilgængelige. Den aktive metabolit, A771726, er i høj grad proteinbundet og elimineres via hepatisk metabolisering og biliær sekretion. Disse processer kan muligvis påvirkes af hepatisk dysfunktion.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af A771726 efter oral administration af leflunomid er blevet undersøgt i 73 pædiatri patienter med polyartikulært forløb af børnegigt (JRA), som var i alderen 3 til 17 år. Resultaterne af en befolkningsfarmakokinetik analyse af disse forsøg har vist at pædiatriske patienter med en legemesvægt ≤ 40 kg har en reduceret systemisk eksponering (målt ved C_{ss}) af A771726 i forhold til voksne patienter med rheumatoid artrit (se pkt. 4.2).

Ældre

Farmakokinetiske data på ældre (> 65 år) er begrænsede, men svarer til farmakokinetikken hos yngre voksne.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Leflunomid indgivet oralt og intraperitonealt er undersøgt i akutte toksicitetsforsøg på mus og rotter. Gentagen oral indgift af leflunomid til mus i op til 3 måneder, og til rotter og hunde i op til 6 måneder og aber i op til 1 måned viste, at de overvejende målorganer for toksicitet var rygmarv, blod, mave-tarmkanalen, hud, milt, thymus og lymfekirtler. De primære virkninger er anæmi, leukopeni, fald i trombocytal og panmyelopati, hvilket afspejler stoffets primære virkningsmekanisme (hæmning af DNA-syntesen). Hos rotter og hunde er set Heinz-legemer og/eller Howell-Jones legemer. Andre påvirkninger af hjerte, lever, cornea og luftveje kan forklares med infektioner på grund af immunsuppression. Toksicitet på dyr er set ved doser svarende til de terapeutiske doser til mennesker.

Leflunomid er ikke mutagent. Den mindre metabolit TFMA (4-trifluoromethylamin) har dog *in vitro* forårsaget klastogenicitet og punktmutationer, hvorimod der er utilstrækkelig information tilgængelig hvad angår dets potentielle mulighed for også at udøve denne effekt *in vivo*.

I et carcinogenicitetsforsøg på rotter udviste leflunomid ingen carcinogene egenskaber. I et carcinogenicitetsforsøg på mus sås øget forekomst af malignt lymfom hos hanner i den gruppe, der fik højeste dosis, hvilket anses at skyldes leflunomids immunsupprimerende aktivitet. Hos hunnede sås en dosisafhængig øget forekomst af bronkiole-alveolære adenomer og lungecarcinomer. Betydningen af disse fund på mus for den kliniske anvendelse af leflunomid er endnu ikke klarlagt.

Leflunomid er ikke antigen i dyremodeller.

Leflunomid er embryotoksisk og teratogent hos rotter og kaniner ved doser i det terapeutiske dosisinterval til mennesker og i toksicitetsforsøg med gentagen dosering er set bivirkninger på de mandlige forplantningsorganer. Fertiliteten blev ikke nedsat.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter:

Majsstivelse

Povidon (E 1201)

Crospovidon (E 1202)

Talcum (E553b)

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat (E 470b)

Lactosemonohydrat

Filmovertræk:

Talcum (E 553b)

Hypromellose (E 464)

Titandioxid (E 171)
Macrogol 8000

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Blister: Opbevares i den originale yderpakning.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium blister. Pakningsstørrelse: 3 filmovertukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/118/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. september 1999

Dato for seneste genregistrering: 1. juli 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt.. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal sikre, at alle læger, som forventes at ordinere/anvende Arava forsynes med en undervisningspakke for læger indeholdende følgende:

- Produktresumé
- Informationsfolder til læger

Informationsfolderen til læger skal indeholde følgende nøgleinformation:

- At der er risiko for alvorlig leverskade, og at det derfor er vigtigt regelmæssigt at måle ALAT for at overvåge leverfunktionen. Folderen skal oplyse om dosisreduktion, seponering samt udvaskningsprocedure.
- Information om den identificerede risiko for synergistisk hepato- eller hæmatotoksicitet forbundet med kombinationsbehandling med andre DMARDs (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) (f.eks. methotrexat).
- At der er risiko for teratogen effekt og at svangerskab derfor skal undgås, indtil

plasmakoncentrationen af leflunomid er på et passende niveau. Læger og patienter skal gøres opmærksomme på, at der findes en ad hoc-informationsservice, som rådgiver i forbindelse med laboratorieanalyser af plasma-leflunomid.

- Risikoen for infektioner, inklusive opportunistiske infektioner samt kontraindikation for anvendelse til immun-supprimerede patienter.
- Nødvendigheden af at rådgive patienterne om vigtige risici i forbindelse med behandling med leflunomid og om passende forholdsregler under behandlingen.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON, BLISTER PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Arava 10 mg filmoverttrukket tablet
leflunomid.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 10 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette lægemiddel indeholder lactose (se indlægssedlen for yderligere information)

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmoverttrukne tabletter
100 filmoverttrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Arava 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Arava 10 mg filmovertrukne tabletter
leflunomid.

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Sanofi-Aventis

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON, TABLETGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Arava 10 mg filmovertrukne tabletter
leflunomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette lægemiddel indeholder lactose (se indlægssedlen for yderligere information)

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold tabletbeholderen tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Arava 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET, TABLETGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJE**

Arava 10 mg filmoovertrukne tabletter
leflunomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette lægemiddel indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmoovertrukne tabletter
100 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold tabletbeholderen tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON, BLISTERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Arava 20 mg filmoovertrukne tabletter
leflunomid.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 20 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette lægemiddel indeholder lactose (se indlægssedlen for yderligere information)

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmoovertrukne tabletter
100 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Arava 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Arava 20 mg filmovertrukne tabletter
leflunomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Sanofi-Aventis

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON, TABLETGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Arava 20 mg filmoovertrukne tabletter
leflunomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 20 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette lægemiddel indeholder lactose (se indlægssedlen for yderligere information).

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmoovertrukne tabletter
50 filmoovertrukne tabletter
100 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold tabletbeholderen tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Arava 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET, TABLETGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Arava 20 mg filmovertrukne tabletter
leflunomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 20 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette lægemiddel indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold tabletbeholderen tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON, BLISTERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Arava 100 mg fillovertrukne tabletter
leflunomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fillovertrukket tablet indeholder 100 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette lægemiddel indeholder lactose (se indlægssedlen for yderligere information).

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

3 fillovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/118/009 3 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Arava 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Arava 100 mg filmovertrukne tabletter
leflunomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Sanofi-Aventis

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Arava 10 mg fillovertrukne tabletter leflunomid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Arava
3. Sådan skal du tage Arava
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Arava tilhører en gruppe medicin der kaldes antireumatisk medicin. Det indeholder det aktive stof leflunomid.

Arava bruges til at behandle voksne med aktiv rheumatoid artrit eller med aktiv arthritis psoriatica.

Symptomerne på rheumatoid artrit er blandt andet en betændelseslignende tilstand i leddene, hævelse, besvær med at bevæge sig og smerter. Andre symptomer der påvirker hele kroppen er appetitløshed, feber, mangel på energi og anæmi (mangel på røde blodlegemer).

Symptomerne på aktiv arthritis psoriatica er blandt andet en betændelseslignende tilstand i leddene, hævelse, besvær med at bevæge sig, smerter og røde, afskallende pletter på huden (hudlæsioner).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Arava

Tag ikke Arava

- hvis du nogensinde har haft en **allergisk** reaktion over for leflunomid (specielt en alvorlig hudreaktion, ofte ledsaget af feber, ledsmerter, røde pletter på huden eller blærer, f.eks. Stevens-Johnsons syndrom) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Arava (angivet i punkt 6), eller hvis du er allergisk over for teriflunomid (til behandling af multipel sklerose),
- hvis du har **leverproblemer**,
- hvis du har moderate til svære **nyreproblemer**,
- hvis du har et alvorligt lavt antal **proteiner i dit blod** (hypoproteinæmi),
- hvis du lider af en sygdom der påvirker dit **immunforsvar** (f.eks. aids)
- hvis du har problemer med din **knoglemarv**, eller hvis du har et lavt antal røde eller hvide blodlegemer, eller et reduceret antal blodplader,
- hvis du lider af en **alvorlig infektion**,
- hvis du er **gravid**, tror du er gravid eller ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apoteket eller sundhedspersonalet, før du tager Arava

- hvis du nogensinde har haft **betændelse i lunger** (interstitiel lungesygdom).

- hvis du nogensinde har haft **tuberkulose** eller, hvis du har været i kontakt med en, som har eller har haft tuberkulose. Din læge kan udføre tests for at se, om du har tuberkulose.
- hvis du er en **mand** og ønsker at blive far. Da det ikke kan udelukkes, at Arava findes i sæden, skal der bruges pålidelig prævention under behandlingen med Arava. Mænd, der ønsker at få børn, skal kontakte lægen, der kan tilråde at stoppe med at tage Arava og ordinere bestemte typer medicin, der kan udrense Arava fra kroppen hurtigt og tilstrækkeligt. Det er nødvendigt, at du får taget en blodprøve for at sikre, at Arava er udrenset fra din krop. Derefter skal du vente mindst 3 måneder yderligere, inden du forsøger at blive far.
- hvis du skal have taget en særlig blodprøve (calciumniveau). Målingen kan vise fejlagtige lave calciumniveauer.
- hvis du skal have eller for nylig har gennemgået en større operation, eller hvis du stadig har et uhelet sår efter operationen. Arava kan hæmme sårheling.

Arava kan lejlighedsvis forårsage problemer med dit blod, din lever og lunger eller nerverne i dine arme eller ben. Det kan også forårsage alvorlige allergiske reaktioner (herunder lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer [DRESS]) og øge risikoen for en alvorlig infektion. For at få mere information om dette, skal du læse punkt 4 (Bivirkninger).

DRESS viser sig først som influenzalignende symptomer og udslæt i ansigtet, herefter som et udbredt udslæt med høj temperatur, forhøjede niveauer af leverenzymen i blodprøver, en forøgelse af en type hvide blodlegemer (eosinofili) og forstørrede lymfeknuder.

Din læge vil tage regelmæssige **blodprøver**, før og under behandling med Arava, for at overvåge dine blodceller og din lever. Din læge vil også kontrollere dit blodtryk jævnligt, da Arava kan medføre en stigning i blodtrykket.

Sig det til lægen, hvis du har længerevarende diarré af ukendt årsag. Lægen vil muligvis foretage yderligere undersøgelser for at stille en mere præcis diagnose.

Fortæl det til lægen, hvis du får sår på huden under behandlingen med Arava (se også punkt 4).

Børn og teenagere

Arava anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Arava

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger, måske vil bruge anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Dette er særligt vigtigt, hvis du tager:

- anden medicin mod reumatoid artrit såsom malariamedicin (f.eks. chloroquin og hydroxychloroquin), intramuskulært eller oralt guld, Penicillamin, azathioprin og andre lægemidler, der påvirker dit immunforsvar (som f.eks. methotrexat), eftersom disse kombinationer ikke er tilrådelige
- warfarin og andre orale blodfortyndende lægemidler, da overvågning er nødvendig for at mindske risikoen for bivirkninger af dette lægemiddel
- teriflunomid mod dissemineret sklerose
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid eller rosiglitazon mod sukkersyge (diabetes)
- daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel eller topotecan mod kræft (cancer)
- duloxetine mod depression, urininkontinens eller nyresygdom hos diabetikere
- alosetron til behandling af kraftig diarré
- theophyllin mod astma
- tizanidin, et muskelafslappende lægemiddel
- orale præventionsmidler (indeholdende ethinylestradiol og levonorgestrel)
- cefaclor, benzylpenicillin (penicillin G), ciprofloxacin mod infektioner
- indomethacin, ketoprofen mod smerter eller inflammation
- furosemid mod hjertelidelse (vanddrivende)
- zidovudin mod HIV infektion

- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin mod hyperkolesterolæmi (højt kolesteroltal)
- sulfasalazin mod inflammatorisk tarmsygdom eller reumatoid arthritis
- et lægemiddel, der hedder colestyramin (bruges til at reducere højt kolesteroltal) eller aktivt kul, da disse lægemidler kan nedsætte den mængde Arava, der optages i kroppen.

Hvis du allerede tager non-steroid **antiinflammatorisk** medicin (NSAID) og/eller **kortikosteroider**, kan du fortsætte med at tage dem, efter du er begyndt at tage Arava.

Vaccinationer

Hvis du skal vaccineres, skal du spørge din læge til råds. Visse vacciner bør ikke gives under behandling med Arava og i et vist stykke tid efter endt behandling.

Brug af Arava sammen med mad, drikke og alkohol

Du kan tage Arava med eller uden mad.

Da eventuelle leverskader forvoldt af alkohol kan forværres af behandling med Arava, anbefales det ikke at drikke alkohol under behandling med Arava.

Graviditet og amning

Tag ikke Arava, hvis du er **gravid** eller har en formodning om, at du er gravid. Hvis du er gravid eller bliver gravid, mens du tager Arava, er der en øget risiko for at få et barn med alvorlige medfødte misdannelser.

Kvinder i den fødedygtige alder må ikke tage Arava, medmindre de anvender sikker prævention.

Hvis du planlægger at blive gravid efter du er stoppet i behandling med Arava, skal du fortælle det til din læge forinden, da du skal kunne sikre dig, at alle spor af Arava i kroppen er væk før du forsøger at blive gravid. Dette kan tage op til 2 år. Denne periode kan forkortes til få uger, hvis du tager visse lægemidler, som øger udskillelsen af Arava.

I alle tilfælde skal en blodprøve bekræfte, at Arava er udskilt i tilstrækkelig grad fra kroppen og derefter skal du vente mindst 1 måned, før du bliver gravid.

Kontakt din læge for yderligere information om blodprøverne.

Hvis du har en formodning om, at du er gravid, enten mens du tager Arava eller inden for 2 år efter, du har stoppet behandlingen, skal du **omgående** kontakte lægen for at få foretaget en graviditetstest. Hvis testen bekræfter, at du er gravid, kan din læge foreslå en behandling med bestemte lægemidler for at udvaske Arava fra din krop hurtigt og tilstrækkeligt, da dette kan nedsætte risikoen for dit barn.

Tag ikke Arava, hvis du **ammer**, da leflunomid kan udskilles i mælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Arava kan gøre dig svimmel, hvilket kan hæmme din evne til at koncentrere dig og reagere. Hvis du bliver påvirket må du ikke køre eller betjene maskiner.

Arava indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Arava

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Arava-behandlingen påbegyndes sædvanligvis med 100 mg leflunomid daglig i de første 3 dage. Fra 4. dagen og fremefter indtages sædvanligvis

- 1 tablet på 10 eller 20 mg Arava daglig til behandling af aktiv leddegigt afhængig af

- sygdommens alvorlighed.
- 1 tablet på 20 mg daglig til behandling af gigt i forbindelse med psoriasis.

Synk tabletten **hel** med rigeligt **vand**.

Det kan vare 4 uger eller længere, før du begynder at føle bedring i din sygdom. Nogle patienter kan efter 4-6 måneders behandling stadig opleve bedring.

Du skal almindeligvis fortsætte med at anvende Arava i en længere periode.

Hvis du har taget for meget Arava

Hvis du tager mere Arava end du skal, skal du kontakte din læge eller få anden medicinsk rådgivning. Hvis det er muligt skal du tage tabletterne eller æsken med dig, og vise til lægen.

Hvis du har glemt at tage Arava

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du indtage den manglende tablet, så snart du kommer i tanke om det; dog ikke hvis tidspunktet for næste planlagte dosis er nært forestående. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, på apoteket eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl **omgående** lægen, og stop med at tage Arava:

- hvis du oplever **svaghed**, føler dig ør i hovedet eller svimmel, eller har **åndedrætsbesvær**, da disse symptomer kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion
- hvis du får **udslæt**, eller **mundsår**, da disse kan være tegn på alvorlige, nogle gange livstruende reaktioner (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermisk nekrolyse, erythema multiforme, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer [DRESS]), se punkt 2.

Fortæl **omgående** lægen hvis du oplever:

- **bleghed i huden, træthed eller blå mærker**, da disse kan være tegn på blodsygdomme forårsaget af en ubalance i de forskellige typer blodceller som blodet er sammensat af.
- **træthed, mavesmerter**, eller **gulsot** (gul misfarvning af øjne og hud), da disse kan være tegn på alvorlige problemer, såsom leversvigt, der kan være dødeligt.
- nogen som helst symptomer på en **infektion** såsom **feber, ømhed i halsen** eller **hoste**, da dette lægemiddel kan øge risikoen for, at du får en alvorlig infektion, der kan være livstruende.
- **hoste** eller **åndedrætsproblemer**, da disse kan være tegn på lungeproblemer (interstitiel lungesygdom eller pulmonal hypertension)
- usædvanlig prikken, svaghed eller smerte i dine hænder eller fødder, da dette kan være tegn på problemer med dine nerver (perifer neuropati).

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- et mindre fald i antallet af hvide blodlegemer (leukopeni),
- lette allergiske reaktioner,
- appetitløshed, vægttab (sædvanligvis ubetydeligt),
- slaphed (asteni),
- hovedpine, svimmelhed,
- unormale hudfornemmelser såsom prikken (paræstesi),
- let forhøjelse af blodtrykket,
- colitis
- diarré,
- kvalme, opkastning,
- inflammation i munden eller mundsår

- mavesmerter,
- blodprøver, som viser en stigning i nogle resultater for leverfunktion,
- øget hårtab,
- eksem, tør hud, udslæt, kløe,
- seneskedebetændelse (smerte forårsaget af en inflammation i den hinde der omgiver senerne, som regel i fødder og hænder),
- stigning af visse enzymer i blodet (kreatin fosfokinase),
- gener fra nerverne i arme eller ben (perifer neuropati).

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi) og fald i antallet af blodplader (trombocytopeni),
- fald i blodets kaliumniveau,
- angst,
- smagsforstyrrelser,
- urticaria (nældefeber),
- seneruptur,
- stigning i fedtniveauet i blodet (kolesterol og triglycerider),
- fald i fosfatniveauet i blodet.

Sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- stigning i antallet af såkaldte eosinofile blodceller, et svagt fald i antallet af hvide blodlegemer (leukopeni); fald i antallet af alle blodceller (pancytopeni),
- alvorlig forhøjelse af blodtrykket,
- lungebetændelse (interstitiel lungesygdom),
- blodprøver kan vise en forhøjelse af nogle leverresultater som kan føre til alvorlige tilstande såsom leverbetændelse og gulsot, alvorlige infektioner (blodforgiftning), som kan være livstruende,
- alvorlige infektioner kaldet sepsis, der kan være dødeligt,
- en stigning i bestemte enzymer i blodet (laktatdehydrogenase).

Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer)

- et udtalt fald i antallet af nogle hvide blodlegemer (agranulocytosis),
- alvorlige og potentielt alvorlige allergiske reaktioner,
- betændelse i blodkar (vasculitis inklusive kutan nekrotisk vasculitis),
- betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis),
- svær leverskade, såsom leversvigt eller nekrose der kan være livstruende,
- nogle gange livstruende reaktioner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme).

Andre bivirkninger såsom nyresvigt, nedsat indhold af urinsyre i blodet, pulmonal hypertension, mandlig infertilitet (der er reversibel, efter du er stoppet med at tage dette lægemiddel), kutan lupus (karakteriseret ved udslæt/rødme på hudområder udsat for lys), psoriasis (ny eller forværret), DRESS og hudsår (runde, åbne sår i huden, hvor man kan se det underliggende væv) kan også forekomme. Hyppigheden er ukendt.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, som står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Blister: Opbevares i den originale yderpakning.

Tabletbeholder: Hold tabletbeholderen tæt tillukket.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Arava indeholder:

- Aktivt stof: Leflunomid. En filmovertrukken tablet indeholder 10 mg leflunomid.
- Øvrige indholdsstoffer: Majsstivelse, povidon (E1201), crospovidon (E1202), kolloid vandfri silica, magnesiumstearat (E470b) og lactosemonohydrat i tabletkernen, såvel som talcum (E553b), hypromellose (E464), titandioxid (E171) og macrogol 8000 i filmovertrækket.

Udseende og pakningsstørrelser

Arava 10 mg filmovertrukne tabletter er hvide til næsten hvide og runde. Præget med ZBN på den ene side.

Tabletterne er pakket i blisterpakninger eller tabletglas.

Der findes pakninger med 30 og 100 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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 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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om Arava på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Arava 20 mg fillovertrukne tabletter leflunomid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.

- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet,, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer som du har.
- Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Arava
3. Sådan skal du tage Arava
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Arava tilhører en gruppe medicin der kaldes antireumatisk medicin. Det indeholder det aktive stof leflunomid.

Arava bruges til at behandle voksne med aktiv rheumatoid artrit eller med aktiv arthritis psoriatica.

Symptomerne på rheumatoid artrit er blandt andet en betændelseslignende tilstand i leddene, hævelse, besvær med at bevæge sig og smerter. Andre symptomer der påvirker hele kroppen er appetitløshed, feber, mangel på energi og anæmi (mangel på røde blodlegemer).

Symptomerne på aktiv arthritis psoriatica er blandt andet en betændelseslignende tilstand i leddene, hævelse, besvær med at bevæge sig, smerter og røde, afskallende pletter på huden (hudlæsioner).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Arava

Tag ikke Arava

- hvis du nogensinde har haft en **allergisk** reaktion over for leflunomid (specielt en alvorlig hudreaktion, ofte ledsaget af feber, ledsmerter, røde pletter på huden eller blærer, f.eks. Stevens-Johnsons syndrom) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Arava (angivet i punkt 6), eller hvis du er allergisk over for teriflunomid (til behandling af multipel sklerose),
- hvis du har **leverproblemer**,
- hvis du har moderate til svære **nyreproblemer**,
- hvis du har et alvorligt lavt antal **proteiner i dit blod** (hypoproteinæmi),
- hvis du lider af en sygdom der påvirker dit **immunforsvar** (f.eks. aids)
- hvis du har problemer med din **knoglemarv**, eller hvis du har et lavt antal røde eller hvide blodlegemer, eller et reduceret antal blodplader,
- hvis du lider af en **alvorlig infektion**,
- hvis du er **gravid**, tror du er gravid eller ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apoteket eller sundhedspersonalet, før du tager Arava

- hvis du nogensinde har haft **betændelse i lunger** (interstitiel lungesygdom).

- hvis du nogensinde har haft **tuberkulose** eller, hvis du har været i kontakt med en, som har eller har haft tuberkulose. Din læge kan udføre tests for at se, om du har tuberkulose.
- hvis du er en **mand** og ønsker at blive far. Da det ikke kan udelukkes, at Arava findes i sæden, skal der bruges pålidelig prævention under behandlingen med Arava. Mænd der ønsker at få børn, skal kontakte lægen, der kan tilråde at stoppe med at tage Arava og ordinere bestemte typer medicin, der kan udrense Arava fra kroppen hurtigt og tilstrækkeligt. Det er nødvendigt, at du får taget en blodprøve for at sikre, at Arava er udrenset fra din krop. Derefter skal du vente mindst 3 måneder yderligere, inden du forsøger at blive far.
- hvis du skal have taget en særlig blodprøve (calciumniveau). Målingen kan vise fejlagtige lave calciumniveauer.
- hvis du skal have eller for nylig har gennemgået en større operation, eller hvis du stadig har et uhelet sår efter operationen. Arava kan hæmme sårheling.

Arava kan lejlighedsvis forårsage problemer med dit blod, din lever og lunger eller nerverne i dine arme eller ben. Det kan også forårsage alvorlige allergiske reaktioner (herunder lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer [DRESS]) og øge risikoen for en alvorlig infektion. For at få mere information om dette, skal du læse punkt 4 (Bivirkninger).

DRESS viser sig først som influenzalignende symptomer og udslæt i ansigtet, herefter som et udbredt udslæt med høj temperatur, forhøjede niveauer af leverenzymen i blodprøver, en forøgelse af en type hvide blodlegemer (eosinofili) og forstørrede lymfeknuder.

Din læge vil tage regelmæssige **blodprøver**, før og under behandling med Arava, for at overvåge dine blodceller og din lever. Din læge vil også kontrollere dit blodtryk jævnlige, da Arava kan medføre en stigning i blodtrykket.

Sig det til lægen, hvis du har længerevarende diarré af ukendt årsag. Lægen vil muligvis foretage yderligere undersøgelser for at stille en mere præcis diagnose.

Fortæl det til lægen, hvis du får sår på huden under behandlingen med Arava (se også punkt 4).

Børn og teenagere

Arava anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Arava

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger, måske vil bruge anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Dette er særligt vigtigt, hvis du tager:

- anden medicin mod reumatoid artrit såsom malariamedicin (f.eks. chloroquin og hydroxychloroquin), intramuskulært eller oralt guld, Penicillamin, azathioprin og andre lægemidler, der påvirker dit immunforsvar (som f.eks. methotrexat), eftersom disse kombinationer ikke er tilrådelige
- warfarin og andre orale blodfortyndende lægemidler, da overvågning er nødvendig for at mindske risikoen for bivirkninger af dette lægemiddel
- teriflunomid mod dissemineret sklerose
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid eller rosiglitazon mod sukkersyge (diabetes)
- daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel eller topotecan mod kræft (cancer)
- duloxetine mod depression, urininkontinens eller nyresygdom hos diabetikere
- alosetron til behandling af kraftig diarré
- theophyllin mod astma
- tizanidin, et muskelafslappende lægemiddel
- orale præventionsmidler (indeholdende ethinylestradiol og levonorgestrel)
- cefaclor, benzylpenicillin (penicillin G), ciprofloxacin mod infektioner
- indomethacin, ketoprofen mod smerter eller inflammation
- furosemid mod hjertelidelse (vanddrivende)
- zidovudin mod HIV infektion

- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin mod hyperkolesterolaemi (højt kolesteroltal)
- sulfasalazin mod inflammatorisk tarmsygdom eller reumatoid arthritis
- et lægemiddel der hedder colestyramin (bruges til at reducere højt kolesteroltal) eller aktivt kul, da disse lægemidler kan nedsætte den mængde Arava der optages i kroppen.

Hvis du allerede tager non-steroid **antiinflammatorisk** medicin (NSAID) og/eller **kortikosteroider**, kan du fortsætte med at tage dem, efter du er begyndt at tage Arava.

Vaccinationer

Hvis du skal vaccineres, skal du spørge din læge til råds. Visse vacciner bør ikke gives under behandling med Arava og i et vist stykke tid efter endt behandling.

Brug af Arava sammen med mad, drikke og alkohol

Du kan tage Arava med eller uden mad.

Da eventuelle leverskader forvoldt af alkohol kan forværres af behandling med Arava, anbefales det ikke at drikke alkohol under behandling med Arava.

Graviditet og amning

Tag ikke Arava, hvis du er **gravid** eller har en formodning om, at du er gravid. Hvis du er gravid eller bliver gravid, mens du tager Arava, er der en øget risiko for at få et barn med alvorlige medfødte misdannelser.

Kvinder i den fødedygtige alder må ikke tage Arava, medmindre de anvender sikker prævention.

Hvis du planlægger at blive gravid efter du er stoppet i behandling med Arava, skal du fortælle det til din læge forinden, da du skal kunne sikre dig, at alle spor af Arava i kroppen er væk før du forsøger at blive gravid. Dette kan tage op til 2 år. Denne periode kan forkortes til få uger, hvis du tager visse lægemidler, som øger udskillelsen af Arava.

I alle tilfælde skal en blodprøve bekræfte, at Arava er udskilt i tilstrækkelig grad fra kroppen og derefter skal du vente mindst 1 måned, før du bliver gravid.

Kontakt din læge for yderligere information om blodprøverne.

Hvis du har en formodning om, at du er gravid, enten mens du tager Arava eller inden for 2 år efter, du har stoppet behandlingen, skal du **omgående** kontakte lægen for at få foretaget en graviditetstest. Hvis testen bekræfter, at du er gravid, kan din læge foreslå en behandling med bestemte lægemidler for at udvaske Arava fra din krop hurtigt og tilstrækkeligt, da dette kan nedsætte risikoen for dit barn.

Tag ikke Arava, hvis du **ammer**, da leflunomid kan udskilles i mælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Arava kan gøre dig svimmel, hvilket kan hæmme din evne til at koncentrere dig og reagere. Hvis du bliver påvirket må du ikke køre eller betjene maskiner.

Arava indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Arava

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Arava-behandlingen påbegyndes sædvanligvis med 100 mg leflunomid daglig i de første 3 dage. Fra 4. dagen og fremefter indtages sædvanligvis

- 1 tablet på 10 eller 20 mg Arava daglig til behandling af aktiv leddegigt afhængig af

- sygdommens alvorlighed.
- 1 tablet på 20 mg daglig til behandling af gigt i forbindelse med psoriasis.

Synk tabletten **hel** med rigeligt **vand**.

Det kan vare 4 uger eller længere, før du begynder at føle bedring i din sygdom. Nogle patienter kan efter 4-6 måneders behandling stadig opleve bedring.

Du skal almindeligvis fortsætte med at anvende Arava i en længere periode.

Hvis du har taget for meget Arava

Hvis du tager mere Arava end du skal, skal du kontakte din læge eller få anden medicinsk rådgivning. Hvis det er muligt skal du tage tabletterne eller æsken med dig, og vise til lægen.

Hvis du har glemt at tage Arava

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du indtage den manglende tablet, så snart du kommer i tanke om det; dog ikke hvis tidspunktet for næste planlagte dosis er nært forestående. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, på apoteket eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl **omgående** lægen, og stop med at tage Arava:

- hvis du oplever **svaghed**, føler dig ør i hovedet eller svimmel, eller har **åndedrætsbesvær**, da disse symptomer kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion
- hvis du får **udslæt**, eller **mundsår**, da disse kan være tegn på alvorlige, nogle gange livstruende reaktioner (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermisk nekrolyse, erythema multiforme, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer [DRESS]), se punkt 2).

Fortæl **omgående** lægen hvis du oplever:

- **bleghed i huden, træthed eller blå mærker**, da disse kan være tegn på blodsygdomme forårsaget af en ubalance i de forskellige typer blodceller som blodet er sammensat af.
- **træthed, mavesmerter**, eller **gulsot** (gul misfarvning af øjne og hud), da disse kan være tegn på alvorlige problemer, såsom leversvigt, der kan være dødeligt.
- nogen som helst symptomer på en **infektion** såsom **feber, ømhed i halsen** eller **hoste**, da dette lægemiddel kan øge risikoen for, at du får en alvorlig infektion, der kan være livstruende.
- **hoste** eller **åndedrætsproblemer**, da disse kan være tegn på lungeproblemer (interstitiel lungesygdom eller pulmonal hypertension),
- usædvanlig prikken, svaghed eller smerte i dine hænder eller fødder, da dette kan være tegn på problemer med dine nerver (perifer neuropati).

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- et mindre fald i antallet af hvide blodlegemer (leukopeni),
- lette allergiske reaktioner,
- appetitløshed, vægttab (sædvanligvis ubetydeligt),
- slaphed (asteni),
- hovedpine, svimmelhed,
- unormale hudfornemmelser såsom prikken (paræstesi),
- let forhøjelse af blodtrykket,
- colitis
- diarré,
- kvalme, opkastning,
- inflammation i munden eller mundsår,

- mavesmerter,
- blodprøver, som viser en stigning i nogle resultater for leverfunktion,
- øget hårtab,
- eksem, tør hud, udslæt, kløe,
- seneskedebetændelse (smerte forårsaget af en inflammation i den hinde der omgiver senerne, som regel i fødder og hænder),
- stigning af visse enzymer i blodet (kreatin fosfokinase),
- gener fra nerverne i arme eller ben (perifer neuropati).

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi) og fald i antallet af blodplader (trombocytopeni),
- fald i blodets kaliumniveau,
- angst,
- smagsforstyrrelser,
- urticaria (nældefeber),
- seneruptur,
- stigning i fedtniveauet i blodet (kolesterol og triglycerider),
- fald i fosfatniveauet i blodet.

Sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- stigning i antallet af såkaldte eosinofile blodceller, et svagt fald i antallet af hvide blodlegemer (leukopeni); fald i antallet af alle blodceller (pancytopeni),
- alvorlig forhøjelse af blodtrykket,
- lungebetændelse (interstitiel lungesygdom),
- blodprøver kan vise en forhøjelse af nogle leverresultater som kan føre til alvorlige tilstande såsom leverbetændelse og gulsot, alvorlige infektioner (blodforgiftning), som kan være livstruende,
- alvorlige infektioner kaldet sepsis, der kan være dødeligt,
- en stigning i bestemte enzymer i blodet (laktatdehydrogenase).

Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer)

- et udtalt fald i antallet af nogle hvide blodlegemer (agranulocytosis),
- alvorlige og potentielt alvorlige allergiske reaktioner,
- betændelse i blodkar (vasculitis inklusive kutan nekrotisk vasculitis),
- betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis),
- svær leverskade, såsom leversvigt eller nekrose der kan være livstruende,
- nogle gange livstruende reaktioner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme).

Andre bivirkninger såsom nyresvigt, nedsat indhold af urinsyre i blodet, pulmonal hypertension, mandlig infertilitet (der er reversibel, efter du er stoppet med at tage dette lægemiddel), kutan lupus (karakteriseret ved udslæt/rødme på hudområder udsat for lys), psoriasis (ny eller forværret), DRESS og hudsår (runde, åbne sår i huden, hvor man kan se det underliggende væv) kan også forekomme. Hyppigheden er ukendt.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, som står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Blister: Opbevares i den originale yderpakning.

Tabletbeholder: Hold tabletbeholderen tæt tillukket

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Arava indeholder:

- Aktivt stof: Leflunomid. En filmovertrokken tablet indeholder 20 mg leflunomid.
- Øvrige indholdsstoffer: Majsstivelse, povidon (E1201), crospovidon (E1202), kolloid vandfri silica, magnesiumstearat (E470b) og lactosemonohydrat i tabletkernen, såvel som talcum (E553b), hypromellose (E464), titandioxid (E171), macrogol 8000 og gul jernoxid (E172) i filmovertrekket.

Udseende og pakningsstørrelser

Arava 20 mg filmovertrukne tabletter er gullige til okkerfarvede og trekantede. Præget med ZBO på den ene side.

Tabletterne er pakket i blisterpakninger eller tabletglas.
Der findes pakninger med 30, 50 og 100 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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 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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om Arava på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Arava 100 mg filmovertrukne tabletter leflunomid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.

- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Arava
3. Sådan skal du tage Arava
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Arava tilhører en gruppe medicin der kaldes antireumatisk medicin. Det indeholder det aktive stof leflunomid.

Arava bruges til at behandle voksne med aktiv rheumatoid artrit eller med aktiv arthritis psoriatica.

Symptomerne på rheumatoid artrit er blandt andet en betændelseslignende tilstand i leddene, hævelse, besvær med at bevæge sig og smerter. Andre symptomer der påvirker hele kroppen er appetitløshed, feber, mangel på energi og anæmi (mangel på røde blodlegemer).

Symptomerne på aktiv arthritis psoriatica er blandt andet en betændelseslignende tilstand i leddene, hævelse, besvær med at bevæge sig, smerter og røde, afskallende pletter på huden (hudlæsioner).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Arava

Tag ikke Arava

- hvis du nogensinde har haft en **allergisk** reaktion over for leflunomid (specielt en alvorlig hudreaktion, ofte ledsaget af feber, ledsmerter, røde pletter på huden eller blærer, f.eks. Stevens-Johnsons syndrom) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Arava (angivet i punkt 6), eller hvis du er allergisk over for teriflunomid (til behandling af multipel sklerose),
- hvis du har **leverproblemer**,
- hvis du har moderate til svære **nyreproblemer**,
- hvis du har et alvorligt lavt antal **proteiner i dit blod** (hypoproteinæmi),
- hvis du lider af en sygdom der påvirker dit **immunforsvar** (f.eks. aids)
- hvis du har problemer med din **knoglemarv**, eller hvis du har et lavt antal røde eller hvide blodlegemer, eller et reduceret antal blodplader,
- hvis du lider af en **alvorlig infektion**,
- hvis du er **gravid**, tror du er gravid, eller ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apoteket eller sundhedspersonalet, før du tager Arava

- hvis du nogensinde har haft **betændelse i lungerne** (interstitiel lungesygdom).

- hvis du nogensinde har haft **tuberkulose** eller, hvis du har været i kontakt med en, som har eller har haft tuberkulose. Din læge kan udføre tests for at se, om du har tuberkulose.
- hvis du er en **mand** og ønsker at blive far. Da det ikke kan udelukkes, at Arava findes i sæden, skal der bruges pålidelig prævention under behandlingen med Arava. Mænd der ønsker at få børn, skal kontakte lægen, der kan tilråde at stoppe med at tage Arava og ordinere bestemte typer medicin, der kan udrense Arava fra kroppen hurtigt og tilstrækkeligt. Det er nødvendigt, at du får taget en blodprøve for at sikre, at Arava er udrenset fra din krop. Derefter skal du vente mindst 3 måneder yderligere, inden du forsøger at blive far.
- hvis du skal have taget en særlig blodprøve (calciumniveau). Målingen kan vise fejlagtige lave calciumniveauer.
- hvis du skal have eller for nylig har gennemgået en større operation, eller hvis du stadig har et uhelet sår efter operationen. Arava kan hæmme sårheling.

Arava kan lejlighedsvis forårsage problemer med dit blod, din lever og lunger eller nerverne i dine arme eller ben. Det kan også forårsage alvorlige allergiske reaktioner (herunder lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer [DRESS]) og øge risikoen for en alvorlig infektion. For at få mere information om dette, skal du læse punkt 4 (Bivirkninger).

DRESS viser sig først som influenzalignende symptomer og udslæt i ansigtet, herefter som et udbredt udslæt med høj temperatur, forhøjede niveauer af leverenzymen i blodprøver, en forøgelse af en type hvide blodlegemer (eosinofili) og forstørrede lymfeknuder.

Din læge vil tage regelmæssige **blodprøver**, før og under behandling med Arava, for at overvåge dine blodceller og din lever. Din læge vil også kontrollere dit blodtryk jævnlige, da Arava kan medføre en stigning i blodtrykket.

Sig det til lægen, hvis du har længerevarende diarré af ukendt årsag. Lægen vil muligvis foretage yderligere undersøgelser for at stille en mere præcis diagnose.

Fortæl det til lægen, hvis du får sår på huden under behandlingen med Arava (se også punkt 4).

Børn og teenagere

Arava anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Arava

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger, måske vil bruge anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Dette er særligt vigtigt, hvis du tager:

- anden medicin mod reumatoid artrit såsom malariamedicin (f.eks. chloroquin og hydroxychloroquin), intramuskulært eller oralt guld, Penicillamin, azathioprin og andre lægemidler, der påvirker dit immunforsvar (som f.eks. methotrexat), eftersom disse kombinationer ikke er tilrådelige.
- warfarin og andre orale blodfortyndende lægemidler, da overvågning er nødvendig for at mindske risikoen for bivirkninger af dette lægemiddel
- teriflunomid mod dissemineret sklerose
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid eller rosiglitazon mod sukkersyge (diabetes)
- daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel eller topotecan mod kræft (cancer)
- duloxetine mod depression, urininkontinens eller nyresygdom hos diabetikere
- alosetron til behandling af kraftig diarré
- theophyllin mod astma
- tizanidin, et muskelafslappende lægemiddel
- orale præventionsmidler (indeholdende ethinylestradiol og levonorgestrel)
- cefaclor, benzylpenicillin (penicillin G), ciprofloxacin mod infektioner
- indomethacin, ketoprofen mod smerter eller inflammation
- furosemid mod hjertelidelse (vanddrivende)
- zidovudin mod HIV infektion

- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin mod hyperkolesterolæmi (højt kolesteroltal)
- sulfasalazin mod inflammatorisk tarmsygdom eller reumatoid arthritis
- et lægemiddel der hedder colestyramin (bruges til at reducere højt kolesteroltal) eller aktivt kul, da disse lægemidler kan nedsætte den mængde Arava der optages i kroppen.

Hvis du allerede tager non-steroid **antiinflammatorisk** medicin (NSAID) og/eller **kortikosteroider**, kan du fortsætte med at tage dem efter du er begyndt at tage Arava.

Vaccinationer

Hvis du skal vaccineres, skal du spørge din læge til råds. Visse vacciner bør ikke gives under behandling med Arava og i et vist stykke tid efter endt behandling.

Brug af Arava sammen med mad, drikke og alkohol

Du kan tage Arava med eller uden mad.

Da eventuelle leverskader forvoldt af alkohol kan forværres af behandling med Arava, anbefales det ikke at drikke alkohol under behandling med Arava.

Graviditet og amning

Tag ikke Arava, hvis du er **gravid** eller har en formodning om at du er gravid. Hvis du er gravid, eller bliver gravid, mens du tager Arava, er der en øget risiko for at få et barn med alvorlige medfødte misdannelser.

Kvinder i den fødedygtige alder må ikke tage Arava, medmindre de anvender sikker prævention.

Hvis du planlægger at blive gravid efter du er stoppet i behandling med Arava, skal du fortælle det til din læge forinden, da du skal kunne sikre dig, at alle spor af Arava i kroppen er væk før du forsøger at blive gravid. Dette kan tage op til 2 år. Denne periode kan forkortes til få uger, hvis du tager visse lægemidler, som øger udskillelsen af Arava.

I alle tilfælde skal en blodprøve bekræfte, at Arava er udskilt i tilstrækkelig grad fra kroppen og derefter skal du vente mindst 1 måned, før du bliver gravid.

Kontakt din læge for yderligere information om blodprøverne.

Hvis har en formodning om, at du er gravid, enten mens du tager Arava eller inden for 2 år efter, du har stoppet behandlingen, skal du **omgående** kontakte lægen for at få foretaget en graviditetstest. Hvis testen bekræfter, at du er gravid, kan din læge foreslå en behandling med bestemte lægemidler for at udvaske Arava fra din krop hurtigt og tilstrækkeligt, da dette kan nedsætte risikoen for dit barn.

Tag ikke Arava, hvis du **ammer**, da leflunomid kan udskilles i mælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Arava kan gøre dig svimmel, hvilket kan hæmme din evne til at koncentrere dig og reagere. Hvis du bliver påvirket må du ikke køre eller betjene maskiner.

Arava indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Arava

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Arava-behandlingen påbegyndes sædvanligvis med 100 mg leflunomid daglig i de første 3 dage. Fra 4. dagen og fremefter indtages sædvanligvis

- 1 tablet på 10 eller 20 mg Arava daglig til behandling af aktiv leddegigt afhængig af

- sygdommens alvorlighed.
- 1 tablet på 20 mg daglig til behandling af gigt i forbindelse med psoriasis.

Synk tabletten **hel** med rigeligt **vand**.

Det kan vare 4 uger eller længere, før du begynder at føle bedring i din sygdom. Nogle patienter kan efter 4-6 måneders behandling stadig opleve bedring.

Du skal almindeligvis fortsætte med at anvende Arava i en længere periode.

Hvis du har taget for meget Arava

Hvis du tager mere Arava end du skal, skal du kontakte din læge eller få anden medicinsk rådgivning. Hvis det er muligt skal du tage tabletterne eller æsken med dig, og vise til lægen.

Hvis du har glemt at tage Arava

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du indtage den manglende tablet, så snart du kommer i tanke om det; dog ikke hvis tidspunktet for næste planlagte dosis er nært forestående. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, på apoteket eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl **omgående** lægen, og stop med at tage Arava:

- hvis du oplever **svaghed**, føler dig ør i hovedet eller svimmel, eller har **åndedrætsbesvær**, da disse symptomer kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion
- hvis du får **udslæt**, eller **mundsår**, da disse kan være tegn på alvorlige, nogle gange livstruende reaktioner (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermisk nekrolyse, erythema multiforme, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer [DRESS]), se punkt 2).

Fortæl **omgående** lægen hvis du oplever:

- **bleghed i huden, træthed eller blå mærker**, da disse kan være tegn på blodsygdomme forårsaget af en ubalance i de forskellige typer blodceller som blodet er sammensat af.
- **træthed, mavesmerter**, eller **gulsot** (gul misfarvning af øjne og hud), da disse kan være tegn på alvorlige problemer, såsom leversvigt, der kan være dødeligt.
- nogen som helst symptomer på en **infektion** såsom **feber**, **ømhed i halsen** eller **hoste**, da dette lægemiddel kan øge risikoen for, at du får en alvorlig infektion, der kan være livstruende.
- **hoste** eller **åndedrætsproblemer**, da disse kan være tegn på lungeproblemer (interstitiel lungesygdom eller pulmonal hypertension).
- usædvanlig prikken, svaghed eller smerte i dine hænder eller fødder, da dette kan være tegn på problemer med dine nerver (perifer neuropati).

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- et mindre fald i antallet af hvide blodlegemer (leukopeni),
- lette allergiske reaktioner,
- appetitløshed, vægttab (sædvanligvis ubetydeligt),
- slaphed (asteni),
- hovedpine, svimmelhed,
- unormale hudfornemmelser såsom prikken (paræstesi),
- let forhøjelse af blodtrykket,
- colitis
- diarré,
- kvalme, opkastning,
- inflammation i munden eller mundsår,

- mavesmerter,
- blodprøver, som viser en stigning i nogle resultater for leverfunktion,
- øget hårtab,
- eksem, tør hud, udslæt, kløe,
- seneskedebetændelse (smerte forårsaget af en inflammation i den hinde der omgiver senerne, som regel i fødder og hænder),
- stigning af visse enzymer i blodet (kreatin fosfokinase)
- gener fra nerverne i arme eller ben (perifer neuropati).

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi) og fald i antallet af blodplader (trombocytopeni),
- fald i blodets kaliumniveau,
- angst,
- smagsforstyrrelser,
- urticaria (nældefeber),
- seneruptur,
- stigning i fedtniveauet i blodet (kolesterol og triglycerider),
- fald i fosfatniveauet i blodet.

Sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- stigning i antallet af såkaldte eosinofile blodceller, et svagt fald i antallet af hvide blodlegemer (leukopeni); fald i antallet af alle blodceller (pancytopeni),
- alvorlig forhøjelse af blodtrykket,
- lungebetændelse (interstitiel lungesygdom),
- blodprøver kan vise en forhøjelse af nogle leverresultater som kan føre til alvorlige tilstande såsom leverbetændelse og gulsot, alvorlige infektioner (blodforgiftning), som kan være livstruende,
- alvorlige infektioner kaldet sepsis, der kan være dødeligt,
- en stigning i bestemte enzymer i blodet (laktatdehydrogenase).

Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer)

- et udtalt fald i antallet af nogle hvide blodlegemer (agranulocytosis),
- alvorlige og potentielt alvorlige allergiske reaktioner,
- betændelse i blodkar (vasculitis inklusive kutan nekrotisk vasculitis),
- betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis),
- svær leverskade, såsom leversvigt eller nekrose der kan være livstruende,
- nogle gange livstruende reaktioner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme).

Andre bivirkninger såsom nyresvigt, nedsat indhold af urinsyre i blodet, pulmonal hypertension, mandlig infertilitet (der er reversibel, efter du er stoppet med at tage dette lægemiddel), kutan lupus (karakteriseret ved udslæt/rødme på hudområder udsat for lys), psoriasis (ny eller forværret), DRESS og hudsår (runde, åbne sår i huden, hvor man kan se det underliggende væv) kan også forekomme. Hyppigheden er ukendt.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, som står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Arava indeholder:

- Aktivt stof: Leflunomid. En filmovertrukken tablet indeholder 100 mg leflunomid.
- Øvrige indholdsstoffer: Majsstivelse, povidon (E1201), crospovidon (E1202), talkum, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat (E470b) og lactosemonohydrat i tabletkernen, såvel som talcum (E553b), hypromellose (E464), titandioxid (E171) og macrogol 8000 i filmovertrækket.

Udseende og pakningsstørrelser

Arava 100 mg filmovertrukne tabletter er hvide til næsten hvide og runde.
Præget med ZBP på den ene side.

Tabletterne er pakket i blisterpakninger
Pakket i pakninger med 3 tabletter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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 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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om Arava på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG IV

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF
BETINGELSERNE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for leflunomid er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af de tilgængelige data om forringet sårheling efter operation, fra et observationsstudie, litteraturen, spontane rapporter, og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC, at en advarsel om forringet sårheling efter operation er nødvendig. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder leflunomid, skal ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for leflunomid er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende leflunomid forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.