BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leflunomide medac 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg leflunomid.

Hjälpämnen med känd effekt:
Varje filmdragerad tablett innehåller 76 mg laktos (som monohydrat) och 0,06 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.
Vit till nästan vit, rund filmdragerad tablett med en diameter på ca 6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Leflunomid är indicerat för behandling av vuxna patienter med:
- aktiv reumatoid artrit såsom ett ”sjukdomsmodifierande antireumatiskt medel” (s.k. DMARD),
- aktiv psoriasisartrit.

Nyligen genomförd eller samtidig behandling med hepatotoxiska eller hematotoxiska DMARD (t.ex. metotrexat) kan resultera i ökad risk för allvarliga biverkningar. Därför måste nytta/risk aspekter noga beaktas vid start av leflunomid-behandling.

Byte från leflunomid till annat DMARD utan att genomföra wash-out procedur (se avsnitt 4.4) kan medföra ökad risk för biverkningar även lång tid efter bytet.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen skall initieras och övervakas av specialister med erfarenhet av behandling av reumatoid artrit och psoriasisartrit.

Alaninaminotransferas (ALAT) (eller serum glutamopyruvattransferas SGPT) och en komplett blodstatus (inklusive differentialräkning av vita blodkroppar) måste utföras samtidigt och med samma frekvens:
- innan behandling med leflunomid insätts,
- varannan vecka under de första sex månaderna av behandlingen och
- därefter var åttonde vecka (se avsnitt 4.4).

Dosering
- Vid reumatoid artrit: Behandling med leflunomid inleds vanligen med en startdos på 100 mg en gång om dagen under 3 dagar. Uteslutande av startdosen kan minska risken för biverkningar (se avsnitt 5.1).
  Rekommenderad underhållsdos är 10 mg - 20 mg en gång dagligen beroende på sjukdomens svårighetsgrad (aktivitet).

- Vid psoriasisartrit: Behandling med leflunomid inleds med en startdos på 100 mg en gång dagligen under 3 dagar.

Rekommenderad underhållsdos är 20 mg leflunomid en gång per dag (se avsnitt 5.1).

Behandlingseffekt ses vanligtvis efter 4 till 6 veckor och ytterligare effekt kan ses under 4 till 6 månader.

Dosjustering krävs ej för behandling av patienter med lätt nedsatt njurfunktion.

Dosjustering för äldre över 65 år är inte nödvändig.

Pediatrisk population
Leflunomide medac rekommenderas inte för användning hos patienter under 18 års ålder eftersom effekt och säkerhet inte har visats vid juvenil reumatoid artrit (JRA) (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt
Leflunomide medac tabletter skall sväljas hela med tillräcklig mängd vätska. Absorptionen av leflunomid påverkas ej av samtidigt födointag.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet (särskilt tidigare Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme) mot den aktiva substansen, mot den aktiva huvudmetaboliten teriflunomid, jordnötter, soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med försämrad leverfunktion.
- Patienter med allvarlig immundefekt, t.ex. AIDS.
- Patienter med signifikant försämrad benmärgsfunktion eller signifikant anemi, leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni av annan orsak än reumatoid- eller psoriasisartrit.
- Patienter med allvarliga infektioner (se avsnitt 4.4).
- Patienter med måttlig till allvarlig njursvikt, då data är otillräckliga för denna patientgrupp.
- Patienter med allvarlig hypoproteinemi, t.ex. vid nefrotiska syndrom.
- Gravida kvinnor eller fertila kvinnor som ej använder preventivmedel under behandling med leflunomid så länge som plasmanivåerna av den aktiva metaboliten är högre än 0,02 mg/l (se avsnitt 4.6). Graviditet skall uteslutas innan behandling med leflunomid startas.
- Ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig behandling med hepatotoxiska och hematotoxiska DMARDs (t.ex. metotrexat) kan ej tillrådas.

Den aktiva metaboliten av leflunomid, A771726, har lång halveringstid, vanligtvis 1 till 4 veckor. Allvarliga biverkningar kan inträffa (t.ex. hepatotoxicitet, hemotoxicitet eller allergiska reaktioner, se nedan), även om leflunomidbehandlingen har avslutats. Därför skall en wash-out procedur genomföras när sådan toxicitet inträffar eller när A771726 av någon annan anledning snabbt behöver elimineras ut ur kroppen. Proceduren kan upprepas om nödvändigt ur klinisk synpunkt.

För wash-out procedurer och andra rekommenderade åtgärder vid önskad eller oplanerad graviditet, se avsnitt 4.6.

Leverreaktioner
Sällsynta fall av allvarlig leverskada, även fall med dödlig utgång, har rapporterats i samband med användning av leflunomid. De flesta fallen inträffade under de första 6 månaderna av behandlingen. Samtidig behandling med andra hepatotoxiska läkemedel var vanligt förekommande. Det är därför viktigt att övervakningsrekommendationerna följs noga.

ALAT (SGPT) måste kontrolleras innan behandlingen med leflunomid sätts in och med samma intervall som blodstatus görs (varannan vecka) under de första sex månaderna av behandlingen och därefter var åttonde vecka.

För ALAT (SGPT)-stegringar mellan 2 och 3 gånger det övre normalvärdet, kan en dossänkning till 10 mg övervägas och en veckovis övervakning av laboratorievärden måste då utföras. Om ALAT (SGPT)-stegringarna fortsätter att överskrida den övre normalgränsen mer än tvåfaldigt eller om ALAT-stegringarna är mer än 3-faldiga den övre normalgränsen måste leflunomidbehandlingen avbrytas och en wash-out procedur påbörjas. Det rekommenderas att övervakning av leverenzymer fortsätter efter det att man avslutat leflunomidbehandlingen fram tills dess att levervärdena har normaliserats.

På grund av risk för additiva hepatotoxiska effekter rekommenderas att alkohol undviks under behandling med leflunomid.

Eftersom den aktiva metaboliten av leflunomid, A771726, har hög proteinbindningsgrad och elimineras via levermetabolism och biliär sekretion, förväntas plasmanivåer av A771726 öka hos patienter med hypoproteinemi. Leflunomide medac är kontraindicerat hos patienter med svår hypoproteinemi eller allvarlig försämring av leverfunktionen (se avsnitt 4.3).

Hematologiska reaktioner
Samtidigt som ALAT bestäms görs en komplett räkning av blodkroppar, inklusive räkning av vita blodkroppar med differentialräkning och trombocyter, detta måste utföras innan behandling med leflunomid påbörjas samt varannan vecka under de första sex månaderna av behandling och därefter var åttonde vecka.

Patienter med existerande anemi, leukopeni och/eller trombocytopeni samt patienter med nedsatt benmärgsfunktion eller risk för benmärgssuppression, har ökad risk för hematologiska rubbningar. Om sådana effekter förekommer, skall en wash-out (se nedan) för att reducera plasmanivåerna av A771726 övervägas.

I fall av svåra hematologiska reaktioner, inklusive pancytopeni, skall Leflunomide medac samt annan myelosuppressiv behandling som ges samtidigt avbrytas och wash-out procedur för leflunomid påbörjas.

Kombinationer med andra behandlingar
Användning av leflunomid tillsammans med antimalariamedel som används vid reumatiska sjukdomar (t.ex. klorokin och hydroxiklorokin), intramuskulärt eller oralt guld, D-penicillamin, azatioprin och andra immunosuppressiva medel inklusive tumörnekrosfaktor-alfa-hämmare har ännu inte studerats tillräckligt i randomiserade studier (med undantag av metotrexat, se avsnitt 4.5). Risken förenad med kombinationsbehandling, särskilt vid långtidsbehandling, är okänd. Eftersom sådan behandling kan leda till ökad eller till och med synergistisk toxicitet (t.ex. hepato- eller hematotoxicitet), tillråds inte kombination med annat DMARD (t.ex. metotrexat).

Samtidig administrering av teriflunomid med leflunomid rekommenderas ej, då leflunomid är teriflunomids modersubstans.

Byte till andra behandlingar
Eftersom leflunomid kvarstår länge i kroppen, kan byte till ett annat DMARD (t.ex. metotrexat) utan att man genomför en wash-out period (se nedan) ytterligare öka risken även efter lång tid efter bytet (såsom kinetisk interaktion, organtoxicitet).

Tidigare behandling med hepatotoxiska eller hematotoxiska läkemedel (t.ex. metotrexat) kan resultera i ökade biverkningar. Därför måste nytta/risk aspekter noga beaktas vid start av leflunomid-behandling och tätare övervakning rekommenderas under den första tiden efter bytet.

Hudreaktioner
Vid ulcerös stomatit skall leflunomid-behandling avbrytas.

Mycket sällsynta fall av Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats hos patienter som behandlas med leflunomid. Så fort reaktioner i hud och/eller slemhinna, som väcker misstanke om sådana svåra reaktioner, observeras skall Leflunomide medac samt annan behandling som möjligen kan sammankopplas med reaktionen avbrytas. Wash-out procedur för leflunomid skall påbörjas omedelbart. En fullständig wash-out är nödvändig i sådana fall. Återexponering för leflunomid är i sådana fall kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Pustulös psoriasis och förvärrad psoriasis har rapporterats efter användning av leflunomid. Utsättning av behandling kan övervägas med hänsyn till patientens sjukdom och anamnes.

Infektioner
Det är känt att läkemedel med immunosuppressiva egenskaper - som leflunomid - kan göra patienter mer känsliga för infektioner, inklusive opportunistiska infektioner. Infektionerna kan vara av mer allvarlig natur och kan därför kräva tidig och intensiv behandling. I det fall då allvarlig, okontrollerad infektion inträffar, kan det vara nödvändigt att avbryta leflunomidbehandlingen och påbörja utsöndringsproceduren såsom beskrivs nedan.

Sällsynta fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter som fått leflunomid och andra immunsuppressiva läkemedel.

Innan behandling inleds bör alla patienter utvärderas avseende aktiv och inaktiv (latent) tuberkulos enligt lokala rekommendationer. Detta kan innefatta anamnes, möjlig tidigare kontakt med tuberkulos, och/eller lämplig screening såsom lungröntgen, tuberkulinprov och/eller IGRA-test (interferon gamma release assay) där tillämpligt. Förskrivare erinras om risken för falskt negativa resultat på tuberkulinprov, särskilt hos svårt sjuka eller immunsupprimerade patienter. Patienter med tuberkulos i anamnesen bör monitoreras noggrant på grund av risken för reaktivering av infektionen.

Reaktioner i andningsvägarna
Interstitiell lungsjukdom, liksom sällsynta fall av pulmonell hypertension har rapporterats vid behandling med leflunomid (se avsnitt 4.8). Risken för att de uppträder kan vara förhöjd hos patienter med en anamnes av interstitiell lungsjukdom. Interstitiell lungsjukdom kan vara fatal och den kan uppkomma akut under behandlingen. Lungsymtom som hosta och dyspné kan vara en anledning till att avbryta behandlingen och föranstalta om vidare utredning.

Perifer neuropati
Fall av perifer neuropati har rapporterats hos patienter som får leflunomid. Tillståndet förbättrades för de flesta patienter efter att behandlingen med Leflunomide medac avbrutits. Studieresultat visade dock stor spridning och vissa patienter hade ihållande symptom. Högre ålder än 60 år, samtidig behandling med neurotoxiska läkemedel och diabetes kan öka risken för perifer neuropati. Om en patient som tar Leflunomide medac utvecklar perifer neuropati, överväg att avbryta behandlingen med Leflunomide medac och överväg att utföra proceduren för läkemedelselimination (se avsnitt 4.4).

Blodtryck
Blodtrycket måste kontrolleras innan behandling med leflunomid påbörjas och fortsätta regelbundet därefter.

Kolit
Kolit, inräknat mikroskopisk kolit, har rapporterats hos patienter som behandlas med leflunomid. Patienter som behandlas med leflunomid och får oförklarlig kronisk diarré ska genomgå lämpliga diagnostiska förfaranden.

Reproduktivitet (rekommendationer för män)
Manliga patienter skall uppmärksammas på risken för manligt medierad fetal toxicitet. Tillförlitlig kontraception skall användas under behandling med leflunomid.

Det finns inga specifika data avseende risken för manligt medierad fetal toxicitet. Djurstudier för att undersöka denna specifika risk har ej utförts. För att minska en eventuell risk skall män som önskar skaffa barn överväga att avbryta behandling med leflunomid och ta kolestyramin 8 g 3 gånger dagligen under 11 dagar eller 50 g aktivt kolpulver 4 gånger dagligen under 11 dagar.

I båda fallen mäts därefter plasmakoncentrationen av A771726 första gången. Plasmakoncentrationen av A771726 mäts ytterligare en gång efter ett intervall av minst 14 dagar. Om båda mättillfällena ger plasmakoncentrationer under 0,02 mg/l, och efter att det har gått minst 3 månader, är risken för fetal toxicitet väldigt låg.

Wash-out procedur
8 g kolestyramin administreras tre gånger dagligen. Alternativt ges 50 g aktivt kolpulver fyra gånger dagligen. En fullständig wash-out period varar normalt 11 dagar. Periodens längd kan ändras beroende på kliniska eller laboratoriska variabler.

Laktos
Leflunomide medac innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, laktasbrist (hos samer) eller malabsorption av glukos-galaktos, skall inte använda detta läkemedel.

Sojalecitin
Leflunomide medac innehåller sojalecitin och skall därför inte användas av patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Ökad biverkningsfrekvens kan inträffa vid nyligen genomförd eller samtidig behandling med hepatotoxiska eller hematotoxiska läkemedel eller om behandlingen med leflunomid följs av sådana läkemedel utan wash out-period (se även råd angående kombinationer med andra behandlingar, avsnitt 4.4). Därför är tätare övervakning av leverenzymer och hematologiska parametrar att rekommendera under den första tiden efter bytet.

Metotrexat
I en liten studie (n = 30) med samtidig administration av leflunomid (10 till 20 mg per dag) och metotrexat (10 till 25 mg per vecka) sågs en två- till trefaldig ökning av leverenzymnivåerna bland 5 av 30 patienter. Förhöjningen gick tillbaka hos 2 patienter som fortsatte med behandling av båda läkemedlen och hos 3 efter att behandlingen med leflunomid avbröts. En mer än trefaldig ökning sågs hos 5 andra patienter. Även denna höjning gick tillbaka hos 2 patienter som fortsatte med behandling av båda läkemedlen och hos 3 efter att behandlingen med leflunomid avbröts.

Farmakokinetisk interaktion mellan leflunomid (10 till 20 mg per dag) och metotrexat (10 till 25 mg per vecka) har inte observerats hos patienter med reumatoid artrit.

Vaccinationer
Inga kliniska data avseende effekt och säkerhet av vaccinationer under leflunomidbehandling finns tillgängliga. Vaccinering med levande försvagat vaccin rekommenderas emellertid inte. Leflunomids långa halveringstid ska beaktas när administrering med levande försvagat vaccin efter avslutad

Leflunomide medac-behandling övervägs.

Warfarin och andra antikoagulantia av kumarintyp
Fall med ökad protrombintid har rapporterats när leflunomid och warfarin har administrerats samtidigt. En farmakodynamisk interaktion med warfarin observerades med A771726 i en klinisk farmakologisk studie (se nedan). Då warfarin och andra antikoagulantia av kumarintyp administreras samtidigt rekommenderas därför noggrann uppföljning och monitorering av INR (international normalised ratio).

NSAID-läkemedel/Kortikosteroider
Om patienten redan får NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) och/eller kortkosteroider kan denna behandling fortsätta efter att leflunomidbehandling inleds.

Andra läkemedels effekt på leflunomid:

Kolestyramin eller aktivt kol
Patienter som erhåller leflunomid bör ej behandlas med kolestyramin eller aktivt kolpulver, eftersom detta leder till en snabb och signifikant minskning av plasmakoncentrationen av A771726 (den aktiva metaboliten av leflunomid; se även avsnitt 5). Mekanismen antas bestå i att enterohepatisk recirkulation och/eller gastrointestinal dialys av A771726 avbrytes.

Hämmare och inducerare av CYP450
In vitro-studier på hämning av humana levermikrosomer antyder att cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 och 3A4 är involverade i leflunomids metabolism. En *in vivo* interaktionsstudie med leflunomid och cimetidin (icke-specifik svag cytokrom P450 [CYP] hämmare) visar avsaknad av signifikant påverkan på A771726-exponering. Efter samtidig administrering av en enkeldos av leflunomid till patienter som fick multipla doser av rifampicin (icke-specifik cytokrom P450 inducerare) ökade A771726 maxnivåer med ca 40 %, samtidigt som AUC inte ändrades signifikant. Mekanismen bakom denna effekt är oklar.

Leflunomids effekt på andra läkemedel:

Orala antikonceptionsmedel
I en studie där leflunomid gavs tillsammans med ett trefasiskt peroralt antikonceptionsmedel med 30 µg etinylöstradiol till friska kvinnor sågs ingen minskning av den antikonceptiva aktiviteten och farmakokinetiken för A771726 var inom förutsedda gränser. En farmakokinetisk interaktion med orala antikonceptionsmedel observerades med A771726 (se nedan).

Följande farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktionsstudier utfördes med A771726 (leflunomids aktiva huvudmetabolit). Då liknande interaktioner mellan läkemedel inte kan uteslutas för leflunomid vid rekommenderade doser ska följande studieresultat och rekommendationer beaktas hos patienter som behandlas med leflunomid.

Effekt på repaglinid (CYP2C8-substrat)
Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC (1,7- respektive 2,4-faldigt) för repaglinid, vilket antyder att A771726 är en hämmare av CYP2C8 *in vivo*. Monitorering av patienter med samtidig användning av läkemedel som metaboliseras av CYP2C8, såsom repaglinid, paclitaxel, pioglitazon eller rosiglitazon, rekommenderas därför, då de kan ha en högre exponering.

Effekt på koffein (CYP1A2-substrat)
Upprepade doser av A771726 minskade genomsnittligt C_{max} och AUC för koffein (CYP1A2-substrat) med 18 respektive 55 %, vilket antyder att A771726 kan vara en svar inducerare av CYP1A2 *in vivo*. Läkemedel som metaboliserad av CYP1A2 (såsom duloxetin, alosetron, teofyllin och tizanidin) ska därför användas med försiktighet under behandlingen, då det kan leda till minskad effekt av dessa läkemedel.

Effekt på OAT3-substrat (organic anion transporter 3)
Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC för cefaklor (1,43- respektive

1,54-faldigt), vilket antyder att A771726 är en hämmare av OAT3 *in vivo*. Försiktighet rekommenderas därför vid samtidig administrering med substrat till OAT3, såsom cefaklor, bensylpenicillin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotrexat och zidovudin.

Effekt på BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) och/eller OATP1B1/B3-substrat (organic anion transporting polypeptide B1 and B3)
Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC för rosuvastatin (2,65- respektive 2,51-faldigt), Denna ökade exponering av rosuvastatin i plasma hade emellertid ingen tydlig påverkan på aktiviteten hos HMG-CoA-reduktas. Om de används tillsammans bör dosen rosuvastatin inte överskrida 10 mg dagligen. För andra substrat för BCRP (t.ex. metotrexat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin) och OATP-familjen, i synnerhet HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotrexat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), bör samtidig användning också ske med försiktighet. Patienter ska följas noga för tecken och symtom på ökad exponering av läkemedlen och minskning av dosen av dessa läkemedel bör övervägas.

Effekt på orala antikonceptionsmedel (0,03 mg etinylestradiol och 015 mg levonorgestrel)
Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC för etinylestradiol (1,58- respektive 1,54-faldigt) och C_{max} and AUC_{0-24} för levonorgestrel (1,33- respektive 1,4-faldigt). Även om denna interaktion inte antas påverka effekten av orala antikonceptionsmedel negativt, bör hänsyn dock tas till typen av behandling med orala antikonceptionsmedel.

Effekt på warfarin (CYP2C9-substrat)
Upprepade doser av A771726 hade ingen effekt på S-warfarins farmakokinetik, vilket tyder på att A771726 inte är en hämmare eller inducerare av CYP2C9. En 25-procentig minskning av högsta INR (international normalised ratio) sågs dock när A771726 administrerades samtidigt med warfarin jämfört med warfarin enbart. Noggrann uppföljning och monitorering av INR rekommenderas därför när warfarin ges samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Den aktiva metaboliten av leflunomid, A771726, misstänks orsaka allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Leflunomide medac är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Fertila kvinnor måste använda tillförlitlig kontraception under och upp till 2 år efter behandling (se ”Vänteperiod” nedan) eller upp till 11 dagar efter behandling (se förkortad ”Wash-out procedur” nedan).

Patienten skall rådas att kontakta läkare för graviditetstest om menstruationen försenas eller vid annan anledning till misstänkt graviditet. Om testet är positivt bör läkaren och patienten diskutera riskerna med graviditeten. Det är möjligt att snabb sänkning av blodnivåerna av den aktiva metaboliten genom elimineringsproceduren som beskrivs nedan, på den första dagen då menstruationen är försenad, kan minska risken för leflunomidpåverkan på fostret.

I en liten prospektiv studie på kvinnor (n = 64) som oavsiktligt blev gravida medan de tog leflunomid maximalt 3 veckor efter konception och åtföljt av en läkemedelseliminations-procedur, observerades inga signifikanta skillnader (p = 0,13) i den totala frekvensen av stora strukturella defekter (5,4 %) jämfört med någon av jämförelsegrupperna (4,2 % i den sjukdomsanpassade gruppen [n = 108] och 4.2 % hos friska gravida kvinnor [n = 78]).

För kvinnor, som behandlas med leflunomid och som önskar bli gravida rekommenderas en av följande procedurer för att försäkra sig om att fostret inte utsätts för toxiska koncentrationer av A771726 (målkoncentration under 0,02 mg/l):

Vänteperiod
Plasmanivåer av A771726 kan förväntas vara högre än 0,02 mg/l under en längre tid. Koncentrationen kan förväntas sjunka under 0,02 mg/l cirka två år efter att behandlingen med leflunomid avbrutits.

Efter två års vänteperiod, mäts plasmakoncentrationen av A771726 första gången. Därefter mäts plasmakoncentrationen av A771726 ytterligare en gång efter ett intervall på minst 14 dagar. Om båda mättillfällena uppvisar plasmakoncentrationer på < 0,02 mg/l, förväntas ej teratogena skador.

För ytterligare information om provtagningar, vänligen kontakta innehavaren av marknadsföringstillståndet eller dess lokala representant (se avsnitt 7).

Wash-out procedur
Efter det att behandlingen med leflunomid avbrutits:

- Tillför 8 g kolestyramin 3 gånger dagligen under en 11-dagarsperiod.

- Alternativt 50 g aktivt kolpulver 4 gånger dagligen under en 11-dagarsperiod.

Oavsett vilken wash-out procedur som används krävs en verifikation med 2 separata prov med ett intervall av minst 14 dagar och en vänteperiod på en och en halv månad mellan den första plasmakoncentrationen under 0,02 mg/l och fertilisering.

Fertila kvinnor skall informeras om att det krävs en vänteperiod på cirka två år efter avbruten behandling innan de kan bli gravida. Om en vänteperiod på upp till cirka två år under tillförlitlig kontraception betraktas som opraktisk, kan profylaktisk initiering av en wash-out procedur tillrådas.

Både kolestyramin och aktivt kolpulver kan påverka absorptionen av östrogener och progesteroner på så sätt att tillförlitlig kontraception med orala antikonceptiva medel inte kan garanteras under wash-out proceduren med kolestyramin eller aktivt kolpulver. Alternativa kontraceptionsmetoder rekommenderas.

Amning
Djurstudier visar att leflunomid och dess metaboliter går över i bröstmjölk. Ammande kvinnor skall därför ej behandlas med leflunomid.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar såsom yrsel kan försämra patientens koncentrations- och reaktionsförmåga. I sådana fall skall patienterna låta bli att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
De mest frekvent rapporterade biverkningarna för leflunomid är: lätt förhöjning av blodtryck, leukopeni, parestesi, huvudvärk, yrsel, diarré, illamående, kräkning, påverkad munslemhinna (t.ex. aftös stomatit, munsår), buksmärta, ökat håravfall, eksem, utslag (inklusive makulopapulösa), klåda, torr hud, tenosynovit, förhöjt CK, anorexi, viktminskning (vanligen utan betydelse), asteni, milda allergiska reaktioner och förhöjda levervärden (transaminaser [speciellt ALAT], mindre ofta gamma-GT, alkaliska fosfataser, bilirubin).

Klassificering av förväntade frekvenser:
Mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna med fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer
Sällsynta: allvarliga infektioner inklusive sepsis som kan få dödlig utgång

Liksom andra immunosuppressiva medel kan leflunomid öka känsligheten för infektioner, inklusive opportunistiska infektioner (se även avsnitt 4.4). Den totala incidensen av infektioner kan öka (särskilt rinit, bronkit och pneumoni).

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)
Risken för malignitet, särskilt lymfoproliferativa sjukdomar, ökar vid användning av vissa immunosuppressiva medel.

Blodet och lymfsystemet
Vanliga: leukopeni (leukocyter $\geq 2 \times 10^9$/l)
Mindre vanliga: anemi, lätt trombocytopeni (trombocyter $< 100 \times 10^9$/l)
Sällsynta: pancytopeni (troligen genom antiproliferationsmekanism), leukopeni (leukocyter $< 2 \times 10^9$/l), eosinofili
Mycket sällsynta: agranulocytos

Nyligen genomgången, samtidig eller efterföljande användning av potentiellt myelotoxiska medel kan sammankopplas med en ökad risk för hematologiska effekter.

Immunsystemet
Vanliga: milda allergiska reaktioner
Mycket sällsynta: allvarliga anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, vaskulit, inklusive kutan nekrotiserande vaskulit

Metabolism och nutrition
Vanliga: förhöjt CK
Mindre vanliga: hypokalemi, hyperlipidemi, hypofosfatemi
Sällsynta: förhöjt LD
Ingen känd frekvens: hypouricemi

Psykiska störningar
Mindre vanliga: ångest

Centrala och perifera nervsystemet
Vanliga: parestesi, huvudvärk, yrsel, perifer neuropati

Hjärtat
Vanliga: lätt förhöjt blodtryck
Sällsynta: kraftigt förhöjt blodtryck

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum
Sällsynta: interstitiell lungsjukdom (inkluderande interstitiell pneumoni), vilken kan vara fatal.
Ingen känd frekvens: pulmonell hypertension

Magtarmkanalen
Vanliga: diarré, illamående, kräkning, påverkad munslemhinna (t.ex. aftös stomatit, munsår), buksmärta, kolit, inräknat mikroskopisk kolit såsom lymfocytär kolit, kollagen kolit
Mindre vanliga: smakrubbningar
Mycket sällsynta: pankreatit

Lever och gallvägar
Vanliga: förhöjda levervärden (transaminaser [speciellt ALAT], mindre ofta gamma-GT, alkaliska fosfataser, bilirubin)

Sällsynta: hepatit, gulsot/kolestas
Mycket sällsynta: allvarlig leverskada såsom leversvikt och akut levernekros vilka kan få dödlig utgång

Hud och subkutan vävnad
Vanliga: ökat håravfall, eksem, utslag (inklusive makulopapulösa), klåda, torr hud
Mindre vanliga: urtikaria
Mycket sällsynta: toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erytema multiforme
Ingen känd frekvens: kutan lupus erythematosus, pustulös psoriasis eller förvärrad psoriasis, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Muskuloskeletala systemet och bindväv
Vanliga: tenosynovit
Mindre vanliga: senruptur

Njurar och urinvägar
Ingen känd frekvens: njursvikt

Reproduktionsorgan och bröstkörtel
Ingen känd frekvens: marginell (reversibel) minskning av spermiekoncentration, totalt spermieantal och snabb progressiv motilitet

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället
Vanliga: anorexi, viktminskning (vanligen utan betydelse), asteni

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Symtom
Det har förekommit rapporter om kronisk överdosering hos patienter som dagligen tagit fem gånger den rekommenderade dosen och rapporter om akut överdos hos vuxna och barn. I de flesta rapporterna om överdosering förekom inga biverkningar. Biverkningar som var i överensstämmelse med leflunomids biverkningsprofil var: buksmärta, illamående, diarré, förhöjda levervärden, anemi, leukopeni, klåda och utslag.

Behandling
Vid överdosering eller intoxikation rekommenderas att kolestyramin eller aktivt kol ges för att påskynda elimineringen. Kolestyramin givet peroralt i en dos av 8 g tre gånger dagligen under 24 timmar till tre friska försökspersoner minskade plasmanivåerna av A771726 med ca 40 % på 24 timmar och med 49 till 65 % på 48 timmar.

Peroral administrering av aktivt kol (suspenderat pulver) eller via ventrikelsond (50 g var 6:e timme under 24 timmar) har visat sig kunna reducera plasmakoncentrationerna av den aktiva metaboliten A771726 med 37 % på 24 timmar och med 48 % på 48 timmar. Dessa wash out-procedurer kan upprepas om så är kliniskt nödvändigt.

Studier med både hemodialys och CAPD (kontinuerlig peritonealdialys) antyder att A771726, leflunomids primära metabolit, inte är dialyserbar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA13.

Humanfarmakologi
Leflunomid är ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt medel med antiproliferativa egenskaper.

Djurfarmakologi
Leflunomid är effektivt i djurmodeller på såväl artrit som andra autoimmuna sjukdomar, och transplantation, huvudsakligen om det administreras under sensibiliseringsfas. Leflunomid har immunmodulerande och immunsuppressiva egenskaper. Det verkar som ett antiproliferativt medel och uppvisar antiinflammatoriska egenskaper. Leflunomid utövar de bästa skyddseffekterna på djurmodeller vid autoimmuna sjukdomar när det administreras i tidig fas av sjukdomsförloppet.
In vivo metaboliseras leflunomid snabbt och nästan fullständigt till A771726, som är aktivt *in vitro* och som antas svara för den terapeutiska effekten.

Verkningsmekanism
A771726, den aktiva metaboliten av leflunomid, hämmar humanenzymet dihydrooratdehydrogenas (DHODH) och utövar antiproliferativ aktivitet.

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit
Effekten av Leflunomide medac vid behandling av reumatoid artrit visades i fyra kontrollerade studier (1 i fas II och 3 i fas III). I fas II studien, studie YU203, randomiserades 402 patienter med aktiv reumatoid artrit till placebo (n = 102), leflunomid 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) eller 25 mg/dag (n = 104). Behandlingens längd var 6 månader.
Alla leflunomidpatienter i fas III studierna fick en initialdos av 100 mg i tre dagar.
Studie MN301 randomiserade 358 patienter med aktiv reumatoid artrit till leflunomid 20 mg/dag (n = 133), sulfasalazin 2 g/dag (n = 133), eller placebo (n = 92). Behandlingens längd var 6 månader.
Studie MN303 var en frivillig sex-månaders blind fortsättning på MN301 utan placeboarmen, resulterande i en 12-månaders jämförelse av leflunomid och sulfasalazin.
Studie MN302 randomiserade 999 patienter med aktiv artrit till leflunomid 20 mg/dag (n = 501) eller metotrexat 7,5 mg/vecka ökande till 15 mg/vecka (n = 498). Tillägg av folsyra var frivilligt och användes endast av 10 % av patienterna. Behandlingstidens längd var 12 månader.
Studie US301 randomiserade 482 patienter med aktiv reumatoid artrit till leflunomid 20 mg/dag (n = 182), metotrexat 7,5 mg/vecka ökande till 15 mg/vecka (n = 182), eller placebo (n = 118). Alla patienter fick 1 mg folsyra två gånger dagligen. Behandlingstidens längd var 12 månader.

En daglig dos av åtminstone 10 mg leflunomid (10 till 25 mg i studie YU203, 20 mg i studierna MN301 och US301) var statistiskt signifikant bättre än placebo på att reducera tecken och symptom på reumatoid artrit i alla tre placebokontrollerade studierna. Svarsfrekvensen enligt ACR (American College of Rheumatology) var i studie YU203 27,7 % för placebo, 31,9 % för 5 mg, 50,5 % för 10 mg och 54,5 % för 25 mg/dag. I fas III-studierna var ACR svarsfrekvensen för leflunomid 20 mg/dag jämfört med placebo 54,6 % respektive 28,6 % (studie MN301) och 49,4 % respektive 26,3 % (studie US301). Efter 12 månader med aktiv behandling var ACR svarsfrekvensen hos leflunomidpatienter 52,3 % (studierna MN301/303), 50,5 % (studie MN302) och 49,4 % (studie US301), jämfört med 53,8 % (studierna MN301/303) hos sulfasalazinpatienterna, 64,8 % (studie MN302) och 43,9 % (studie US301) hos metotrexatpatienterna. I studie MN302 var leflunomid signifikant mindre effektivt än metotrexat. I studie US301 sågs dock inga signifikanta skillnader mellan leflunomid och metotrexat för de primära effektparametrarna. Ingen skillnad sågs mellan leflunomid och sulfasalazin (studie MN301). Effekten av leflunomidbehandlingen var tydlig efter 1 månad, stabiliserad efter tre till sex månader och fortsatte till slutet av behandlingen.

I en randomiserad, dubbelblind parallellgruppsstudie jämfördes den relativa effekten av två olika

underhållsdoser av leflunomid, 10 mg och 20 mg. Utifrån resultaten kan man dra slutsatsen att underhållsdosen 20 mg ger bättre effekt, men å andra sidan var säkerhetsresultaten mer gynnsamma för underhållsdosen 10 mg.

Pediatrisk population
Leflunomid studerades i en enkel multicenter, randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad studie med 94 patienter (47 per arm) med juvenil reumatoid artrit med polyartikulärt förlopp. Patienterna var 3 - 17 år gamla med aktiv polyartikulär förlöpande JRA, utan hänsyn tagen till typ av sjukdomsdebut samt ej tidigare behandlade med metotrexat och leflunomid. I denna studie, baserades laddningsdosen och underhållsdosen av leflunomid på tre viktkategorier: < 20 kg, 20 - 40 kg, och > 40 kg. Efter 16 veckors behandling var skillnaden i svarsfrekvens för JRA statistiskt signifikant med fördel för metotrexat. Definitionen för förbättring var (DFF) ≥ 30 % (p = 0,02). Hos dem som svarade på behandlingen kvarstod effekten i 48 veckor (se avsnitt 4.2).
Biverkningsmönstret för leflunomid och metotrexat verkar vara lika, men dosen som användes hos lättare försökspersoner resulterade i en relativt låg exponering (se avsnitt 5.2). Dessa data stöder inte en effektiv och säker dosrekommendation.

Psoriasisartrit
Effekten av leflunomid vid behandling av psoriasisartrit visades i en kontrollerad, randomiserad dubbelblind studie 3L01, hos 188 patienter med psoriasisartrit som behandlades med 20 mg/dag. Behandlingsperioden var 6 månader.

Leflunomid 20 mg/dag var signifikant bättre än placebo i att reducera artritsymptom hos patienter med psoriasisartrit: PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) svarsfrekvensen var 59 % i leflunomidgruppen och 29,7 % i placebogruppen vid 6 månader (p< 0,0001). Effekten av leflunomid på funktionsförbättring samt reduktion av hudlesioner var ringa.

Studier efter godkännandet
En randomiserad studie utvärderade den kliniska behandlingseffekten hos DMARD-naiva patienter (n = 121) med tidig RA, vilka under de första tre dagarnas dubbelblinda period fick 20 mg eller 100 mg leflunomid i två parallella grupper. Den initiala perioden följdes av en tre månader öppen period då båda grupperna erhöll underhållsbehandling med 20 mg leflunomid dagligen. Ingen övergripande nytta observerades hos den behandlade populationen vid användandet av startdos regim. Säkerhetsdata insamlade från båda behandlingsgrupperna var i enlighet med den kända säkerhetsprofilen för leflunomid, men incidensen av gastrointestinala biverkningar och förhöjda leverenzymvärden tenderade att vara högre hos patienter som fått startdos med 100 mg leflunomid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Leflunomid omvandlas snabbt till den aktiva metaboliten A771726 genom första passage-metabolism (ringöppning) i tarmväggen och levern. I en studie med radiomärkt ^{14}C-leflunomid på tre friska frivilliga detekterades inget oförändrat leflunomid i plasma, urin eller feces. I andra studier har man i enstaka fall påvisat oförändrade plasmanivåer av leflunomid, men då vid nivåer kring ng/ml. Den enda metaboliten i plasma som detekterades i radioaktivitetsstudien var A771726. Denna metabolit är ansvarig för i huvudsak all *in-vivo* aktivitet hos Leflunomide medac.

<u>Absorption</u>
Exkretionsdata från ^{14}C-studien visade att minst ca 82 - 95 % av dosen absorberas. Tiden till maximala plasmakoncentrationer av A771726 varierar avsevärt; maximala plasmakoncentrationer kan förekomma mellan 1 och 24 timmar efter enkeldosadministration. Leflunomid kan administreras med föda, eftersom absorptionsgraden är jämförbar vid samtidigt födointag och fastande. På grund av den långa halveringstiden för A771726 (ca 2 veckor), användes en laddningsdos på 100 mg under 3 dagar i de kliniska studierna för att snabbt uppnå steady-state plasmakoncentrationer av A771726. Utan en laddningsdos skulle steady-state plasmakoncentrationerna sannolikt nås först efter ca 2 månaders dosering. I multipeldosstudierna med patienter med reumatoid artrit var de farmakokinetiska parametrarna för A771726 linjära i doseringsintervallet 5 till 25 mg. I dessa studier var den kliniska effekten nära relaterad till plasmakoncentrationen för A771726 och till den dagliga dosen av

leflunomid. Vid en dosnivå på 20 mg/dag, var plasmanivån av A771726 vid steady-state i genomsnitt ca 35 µg/ml. Vid steady-state ackumuleras plasmanivåerna ca 33 till 35 gånger jämfört med vid en enkeldos.

Distribution
I humanplasma binds A771726 i hög grad till protein (albumin). Den obundna fraktionen av A771726 är ca 0,62 %. Bindningen av A771726 är linjär i dent terapeutiska koncentrationsområdet. Bindning av A771726 var något reducerad och mer variabel i plasma från patienter med reumatoid artrit eller kroniskt nedsatt njurfunktion. Den höggradiga proteinbindningen av A771726 kan leda till undanträngning av andra starkt proteinbundna läkemedel. *In vitro* interaktionsstudier av plasmaproteinbindning med warfarin vid kliniskt relevanta koncentrationer visade dock ingen interaktion. Liknande studier visade att ibuprofen och diklofenak inte trängde undan A771726, medan däremot den obundna fraktionen av A771726 ökade två- till trefaldigt vid närvaro av tolbutamid. A771726 trängde undan ibuprofen, diklofenak och tolbutamid men den obundna fraktionen av dessa läkemedel ökade endast med 10 % till 50 %. Det finns inget som tyder på att dessa effekter är kliniskt relevanta. I enlighet med höggradig proteinbindning har A771726 en liten distributionsvolym (ca 11 liter). Det sker inget upptag i erytrocyter.

Metabolism
Leflunomid metaboliseras till en huvudmetabolit (A771726) och flera sekundära metaboliter inklusive TFMA (4-trifluorometylanilin). Den metabola biotransformationen av leflunomid till A771726 och efterföljande metabolism av A771726 kontrolleras inte av endast ett enzym och har visats förekomma i mikrosomala och cytosola cellfraktioner. Interaktionsstudier med cimetidin (icke-specifik cytokrom P450 hämmare) och rifampicin (icke-specifik cytokrom P450 inducerare) i *in vivo* studier tyder på att CYP enzymer endast är involverade i metabolismen av leflunomid i liten utsträckning.

Eliminering
Eliminationen av A771726 är långsam och clearance efter oral administrering är ca 31 ml/timme. Eliminationshalveringstiden hos patienter är ca 2 veckor. Efter administrering av en radiomärkt dos leflunomid utsöndrades radioaktivitet i lika delar via feces (antagligen på grund av elimination via gallan) och urin. A771726 kunde fortfarande detekteras i urin och feces 36 dagar efter en enstaka administrering. Huvudmetaboliterna i urin var glukuronidprodukter av leflunomid (huvudsakligen i 0 till 24 timmars proverna) och en oxanilinsyraprodukt från A771726. Den huvudsakliga feceskomponenten var A771726.

Hos människa har visats att tillförsel av en peroral suspension av aktivt kolpulver eller kolestyramin leder till snabb och signifikant ökning av eliminationshastigheten för A771726 och minskning av plasmakoncentrationerna (se avsnitt 4.9). Man antar att detta sker med en gastrointestinal dialysmekanism och/eller genom att det enterohepatiska kretsloppet avbryts.

Njursvikt
100 mg leflunomid administrerades peroralt som enkeldos till tre patienter i hemodialys och tre patienter i kontinuerlig peritoneal dialys (CAPD). Farmakokinetiken för A771726 förefaller vara jämförbar för personer som genomgår kontinuerlig peritonealdialys och friska försökspersoner. En snabbare eliminering av A771726 sågs hos hemodialyspatienter, detta beror inte på övergång av läkemedlet till dialysatet.

Leversvikt
Data föreligger ej för patienter med nedsatt leverfunktion. Den aktiva metaboliten A771726 har hög proteinbindning och elimineras via metabolism i levern och biliär sekretion. Dessa processer kan påverkas av nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population
Farmakokinetiken för A771726 efter oral administrering av leflunomid har studerats hos 73 barn med polyartikulärt förlöpande juvenil reumatoid artrit (JRA) i åldrarna 3 - 17 år. Resultaten av populationskinetiska analyser av dessa studier har visat att barn med en kroppsvikt ≤ 40 kg har en reducerad systemisk exponering (mätt med C_{ss}) av A 771726 relativt vuxna patienter med reumatoid

artrit (se avsnitt 4.2).

Äldre
Farmakokinetiska data hos äldre (> 65 år) är begränsade men liknar farmakokinetiken hos yngre vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet av leflunomid vid peroral och intraperitoneal tillförsel har studerats på möss och råttor. Upprepad peroral tillförsel av leflunomid till möss upp till 3 månader, råttor och hundar upp till 6 månader och till apor upp till 1 månad visade att målorganen för toxicitet var benmärg, blod, magtarmkanalen, hud, mjälte, thymys och lymfkörtlar.
De huvudsakliga effekterna var anemi, leukopeni, minskat antal trombocyter och panmyelopati orsakad av leflunomids verkningsmekanism (hämning av DNA-syntes). Hos råttor och hundar påvisades Heinz kroppar och/eller Howell-Jolly kroppar. Andra observerade effekter på hjärta, lever, hornhinna och andningsvägarna kan förklaras av infektioner orsakade av immunosuppression. Toxicitet hos djur sågs vid doser motsvarande terapeutiska doser på människa.

Leflunomid var icke mutagent. Dock orsakade en av de mindre metaboliterna, TFMA (4-trifluorometylanilin) klastogenicitet och punktmutationer *in vitro*, medan informationen på dess potential att utöva denna effekt *in vivo* var otillräcklig.

I en carcinogenicitetsstudie på råtta, visade leflunomid ingen cancerogen potential. I en carcinogenicitetsstudie på möss ökade incidensen av malignt lymfom hos handjuren i högsta dosgruppen, vilket ansågs bero på den immunsuppresiva aktiviteten av leflunomid. Hos honmöss observerades en ökad dosberoende incidens av bronko-alveolära adenom samt lungcarcinom. Betydelsen av dessa fynd hos möss i relation till den kliniska användningen av leflunomid är oviss.

Leflunomid visade ingen antigen effekt i djurmodeller.
Leflunomid var embryotoxiskt och teratogent hos råtta och kanin vid doser inom det terapeutiska området för människa och utövade toxicitet på könsorganen hos handjur vid toxicitetsstudier med upprepad tillförsel. Fertiliteten minskade inte.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
laktosmonohydrat
lågsubstituerad hyroxypropylcellulosa
tartarsyra
natriumlaurylsulfat
magnesiumstearat

Filmdragering:
lecitin (sojabönor)
poly(vinylalkohol)
talk
titandioxid (E 171)
xantangummi

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

40 ml vidhalsad HDPE-burk, med skruvlock och torkbehållare (med vit kiselgel), innehållande antingen 30, 60, 90 eller 100 filmdragerade tabletter per behållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/637/001 (10 mg, 30 tabletter)
EU/1/10/637/002 (10 mg, 60 tabletter)
EU/1/10/637/003 (10 mg, 90 tabletter)
EU/1/10/637/004 (10 mg, 100 tabletter)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 27 juli 2010
Datum för den senaste förnyelsen: 23 mars 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leflunomide medac 15 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg leflunomid.

Hjälpämnen med känd effekt:
Varje filmdragerad tablett innehåller 114 mg laktos (som monohydrat) och 0,09 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.
Vit till nästan vit, rund filmdragerad tablett med en diameter på ca 7 mm. Ena sidan av tabletten är präglad med ”15”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Leflunomid är indicerat för behandling av vuxna patienter med:
- aktiv reumatoid artrit såsom ett ”sjukdomsmodifierande antireumatiskt medel” (s.k. DMARD),
- aktiv psoriasisartrit.

Nyligen genomförd eller samtidig behandling med hepatotoxiska eller hematotoxiska DMARD (t.ex. metotrexat) kan resultera i ökad risk för allvarliga biverkningar. Därför måste nytta/risk aspekter noga beaktas vid start av leflunomid-behandling.

Byte från leflunomid till annat DMARD utan att genomföra wash-out procedur (se avsnitt 4.4) kan medföra ökad risk för biverkningar även lång tid efter bytet.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen skall initieras och övervakas av specialister med erfarenhet av behandling av reumatoid artrit och psoriasisartrit.

Alaninaminotransferas (ALAT) (eller serum glutamopyruvattransferas SGPT) och en komplett blodstatus (inklusive differentialräkning av vita blodkroppar) måste utföras samtidigt och med samma frekvens:
- innan behandling med leflunomid insätts,
- varannan vecka under de första sex månaderna av behandlingen och
- därefter var åttonde vecka (se avsnitt 4.4).

Dosering
- Vid reumatoid artrit: Behandling med leflunomid inleds vanligen med en startdos på 100 mg en gång om dagen under 3 dagar. Uteslutande av startdosen kan minska risken för biverkningar (se avsnitt 5.1).
  Rekommenderad underhållsdos är 10 mg - 20 mg en gång dagligen beroende på sjukdomens svårighetsgrad (aktivitet).

- Vid psoriasisartrit: Behandling med leflunomid inleds med en startdos på 100 mg en gång

dagligen under 3 dagar.
Rekommenderad underhållsdos är 20 mg leflunomid en gång per dag (se avsnitt 5.1).

Behandlingseffekt ses vanligtvis efter 4 till 6 veckor och ytterligare effekt kan ses under 4 till 6 månader.

Dosjustering krävs ej för behandling av patienter med lätt nedsatt njurfunktion.

Dosjustering för äldre över 65 år är inte nödvändig.

Pediatrisk population
Leflunomide medac rekommenderas inte för användning hos patienter under 18 års ålder eftersom effekt och säkerhet inte har visats vid juvenil reumatoid artrit (JRA) (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt
Leflunomide medac tabletter skall sväljas hela med tillräcklig mängd vätska. Absorptionen av leflunomid påverkas ej av samtidigt födointag.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet (särskilt tidigare Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme) mot den aktiva substansen, mot den aktiva huvudmetaboliten teriflunomid, jordnötter, soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med försämrad leverfunktion.
- Patienter med allvarlig immundefekt, t.ex. AIDS.
- Patienter med signifikant försämrad benmärgsfunktion eller signifikant anemi, leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni av annan orsak än reumatoid- eller psoriasisartrit.
- Patienter med allvarliga infektioner (se avsnitt 4.4).
- Patienter med måttlig till allvarlig njursvikt, då data är otillräckliga för denna patientgrupp.
- Patienter med allvarlig hypoproteinemi, t.ex. vid nefrotiska syndrom.
- Gravida kvinnor eller fertila kvinnor som ej använder preventivmedel under behandling med leflunomid så länge som plasmanivåerna av den aktiva metaboliten är högre än 0,02 mg/l (se avsnitt 4.6). Graviditet skall uteslutas innan behandling med leflunomid startas.
- Ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig behandling med hepatotoxiska och hematotoxiska DMARDs (t.ex. metotrexat) kan ej tillrådas.

Den aktiva metaboliten av leflunomid, A771726, har lång halveringstid, vanligtvis 1 till 4 veckor. Allvarliga biverkningar kan inträffa (t.ex. hepatotoxicitet, hemotoxicitet eller allergiska reaktioner, se nedan), även om leflunomidbehandlingen har avslutats. Därför skall en wash-out procedur genomföras när sådan toxicitet inträffar eller när A771726 av någon annan anledning snabbt behöver elimineras ut ur kroppen. Proceduren kan upprepas om nödvändigt ur klinisk synpunkt.

För wash-out procedurer och andra rekommenderade åtgärder vid önskad eller oplanerad graviditet, se avsnitt 4.6.

Leverreaktioner
Sällsynta fall av allvarlig leverskada, även fall med dödlig utgång, har rapporterats i samband med användning av leflunomid. De flesta fallen inträffade under de första 6 månaderna av behandlingen. Samtidig behandling med andra hepatotoxiska läkemedel var vanligt förekommande. Det är därför viktigt att övervakningsrekommendationerna följs noga.

ALAT (SGPT) måste kontrolleras innan behandlingen med leflunomid sätts in och med samma intervall som blodstatus görs (varannan vecka) under de första sex månaderna av behandlingen och därefter var åttonde vecka.

För ALAT (SGPT)-stegringar mellan 2 och 3 gånger det övre normalvärdet, kan en dossänkning till 10 mg övervägas och en veckovis övervakning av laboratorievärden måste då utföras. Om ALAT (SGPT)-stegringarna fortsätter att överskrida den övre normalgränsen mer än tvåfaldigt eller om ALAT-stegringarna är mer än 3-faldiga den övre normalgränsen måste leflunomidbehandlingen avbrytas och en wash-out procedur påbörjas. Det rekommenderas att övervakning av leverenzymer fortsätter efter det att man avslutat leflunomidbehandlingen fram tills dess att levervärdena har normaliserats.

På grund av risk för additiva hepatotoxiska effekter rekommenderas att alkohol undviks under behandling med leflunomid.

Eftersom den aktiva metaboliten av leflunomid, A771726, har hög proteinbindningsgrad och elimineras via levermetabolism och biliär sekretion, förväntas plasmanivåer av A771726 öka hos patienter med hypoproteinemi. Leflunomide medac är kontraindicerat hos patienter med svår hypoproteinemi eller allvarlig försämring av leverfunktionen (se avsnitt 4.3).

Hematologiska reaktioner
Samtidigt som ALAT bestäms görs en komplett räkning av blodkroppar, inklusive räkning av vita blodkroppar med differentialräkning och trombocyter, detta måste utföras innan behandling med leflunomid påbörjas samt varannan vecka under de första sex månaderna av behandling och därefter var åttonde vecka.

Patienter med existerande anemi, leukopeni och/eller trombocytopeni samt patienter med nedsatt benmärgsfunktion eller risk för benmärgssuppression, har ökad risk för hematologiska rubbningar. Om sådana effekter förekommer, skall en wash-out (se nedan) för att reducera plasmanivåerna av A771726 övervägas.

I fall av svåra hematologiska reaktioner, inklusive pancytopeni, skall Leflunomide medac samt annan myelosuppressiv behandling som ges samtidigt avbrytas och wash-out procedur för leflunomid påbörjas.

Kombinationer med andra behandlingar
Användning av leflunomid tillsammans med antimalariamedel som används vid reumatiska sjukdomar (t.ex. klorokin och hydroxiklorokin), intramuskulärt eller oralt guld, D-penicillamin, azatioprin och andra immunosuppressiva medel inklusive tumörnekrosfaktor-alfa-hämmare har ännu inte studerats tillräckligt i randomiserade studier (med undantag av metotrexat, se avsnitt 4.5). Risken förenad med kombinationsbehandling, särskilt vid långtidsbehandling, är okänd. Eftersom sådan behandling kan leda till ökad eller till och med synergistisk toxicitet (t.ex. hepato- eller hematotoxicitet), tillråds inte kombination med annat DMARD (t.ex. metotrexat).

Samtidig administrering av teriflunomid med leflunomid rekommenderas ej, då leflunomid är teriflunomids modersubstans.

Byte till andra behandlingar
Eftersom leflunomid kvarstår länge i kroppen, kan byte till ett annat DMARD (t.ex. metotrexat) utan att man genomför en wash-out period (se nedan) ytterligare öka risken även efter lång tid efter bytet (såsom kinetisk interaktion, organtoxicitet).

Tidigare behandling med hepatotoxiska eller hematotoxiska läkemedel (t.ex. metotrexat) kan resultera i ökade biverkningar. Därför måste nytta/risk aspekter noga beaktas vid start av leflunomid-behandling och tätare övervakning rekommenderas under den första tiden efter bytet.

Hudreaktioner
Vid ulcerös stomatit skall leflunomid-behandling avbrytas.

Mycket sällsynta fall av Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats hos patienter som behandlas med leflunomid. Så fort reaktioner i hud och/eller slemhinna, som väcker misstanke om sådana svåra reaktioner, observeras skall Leflunomide medac samt annan behandling som möjligen kan sammankopplas med reaktionen avbrytas. Wash-out procedur för leflunomid skall påbörjas omedelbart. En fullständig wash-out är nödvändig i sådana fall. Återexponering för leflunomid är i sådana fall kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Pustulös psoriasis och förvärrad psoriasis har rapporterats efter användning av leflunomid. Utsättning av behandling kan övervägas med hänsyn till patientens sjukdom och anamnes.

Infektioner
Det är känt att läkemedel med immunosuppressiva egenskaper - som leflunomid - kan göra patienter mer känsliga för infektioner, inklusive opportunistiska infektioner. Infektionerna kan vara av mer allvarlig natur och kan därför kräva tidig och intensiv behandling. I det fall då allvarlig, okontrollerad infektion inträffar, kan det vara nödvändigt att avbryta leflunomidbehandlingen och påbörja utsöndringsproceduren såsom beskrivs nedan.

Sällsynta fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter som fått leflunomid och andra immunsuppressiva läkemedel.

Innan behandling inleds bör alla patienter utvärderas avseende aktiv och inaktiv (latent) tuberkulos enligt lokala rekommendationer. Detta kan innefatta anamnes, möjlig tidigare kontakt med tuberkulos, och/eller lämplig screening såsom lungröntgen, tuberkulinprov och/eller IGRA-test (interferon gamma release assay) där tillämpligt. Förskrivare erinras om risken för falskt negativa resultat på tuberkulinprov, särskilt hos svårt sjuka eller immunsupprimerade patienter. Patienter med tuberkulos i anamnesen bör monitoreras noggrant på grund av risken för reaktivering av infektionen.

Reaktioner i andningsvägarna
Interstitiell lungsjukdom, liksom sällsynta fall av pulmonell hypertension har rapporterats vid behandling med leflunomid (se avsnitt 4.8). Risken för att de uppträder kan vara förhöjd hos patienter med en anamnes av interstitiell lungsjukdom. Interstitiell lungsjukdom kan vara fatal och den kan uppkomma akut under behandlingen. Lungsymtom som hosta och dyspné kan vara en anledning till att avbryta behandlingen och föranstalta om vidare utredning.

Perifer neuropati
Fall av perifer neuropati har rapporterats hos patienter som får leflunomid. Tillståndet förbättrades för de flesta patienter efter att behandlingen med Leflunomide medac avbrutits. Studieresultat visade dock stor spridning och vissa patienter hade ihållande symptom. Högre ålder än 60 år, samtidig behandling med neurotoxiska läkemedel och diabetes kan öka risken för perifer neuropati. Om en patient som tar Leflunomide medac utvecklar perifer neuropati, överväg att avbryta behandlingen med Leflunomide medac och överväg att utföra proceduren för läkemedelselimination (se avsnitt 4.4).

Blodtryck
Blodtrycket måste kontrolleras innan behandling med leflunomid påbörjas och fortsätta regelbundet därefter.

Kolit
Kolit, inräknat mikroskopisk kolit, har rapporterats hos patienter som behandlas med leflunomid. Patienter som behandlas med leflunomid och får oförklarlig kronisk diarré ska genomgå lämpliga diagnostiska förfaranden.

Reproduktivitet (rekommendationer för män)
Manliga patienter skall uppmärksammas på risken för manligt medierad fetal toxicitet. Tillförlitlig kontraception skall användas under behandling med leflunomid.

Det finns inga specifika data avseende risken för manligt medierad fetal toxicitet. Djurstudier för att undersöka denna specifika risk har ej utförts. För att minska en eventuell risk skall män som önskar skaffa barn överväga att avbryta behandling med leflunomid och ta kolestyramin 8 g 3 gånger dagligen under 11 dagar eller 50 g aktivt kolpulver 4 gånger dagligen under 11 dagar.

I båda fallen mäts därefter plasmakoncentrationen av A771726 första gången. Plasmakoncentrationen av A771726 mäts ytterligare en gång efter ett intervall av minst 14 dagar. Om båda mättillfällena ger plasmakoncentrationer under 0,02 mg/l, och efter att det har gått minst 3 månader, är risken för fetal toxicitet väldigt låg.

Wash-out procedur
8 g kolestyramin administreras tre gånger dagligen. Alternativt ges 50 g aktivt kolpulver fyra gånger dagligen. En fullständig wash-out period varar normalt 11 dagar. Periodens längd kan ändras beroende på kliniska eller laboratoriska variabler.

Laktos
Leflunomide medac innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, laktasbrist (hos samer) eller malabsorption av glukos-galaktos, skall inte använda detta läkemedel.

Sojalecitin
Leflunomide medac innehåller sojalecitin och skall därför inte användas av patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Ökad biverkningsfrekvens kan inträffa vid nyligen genomförd eller samtidig behandling med hepatotoxiska eller hematotoxiska läkemedel eller om behandlingen med leflunomid följs av sådana läkemedel utan wash out-period (se även råd angående kombinationer med andra behandlingar, avsnitt 4.4). Därför är tätare övervakning av leverenzymer och hematologiska parametrar att rekommendera under den första tiden efter bytet.

Metotrexat
I en liten studie (n = 30) med samtidig administration av leflunomid (10 till 20 mg per dag) och metotrexat (10 till 25 mg per vecka) sågs en två- till trefaldig ökning av leverenzymnivåerna bland 5 av 30 patienter. Förhöjningen gick tillbaka hos 2 patienter som fortsatte med behandling av båda läkemedlen och hos 3 efter att behandlingen med leflunomid avbröts. En mer än trefaldig ökning sågs hos 5 andra patienter. Även denna höjning gick tillbaka hos 2 patienter som fortsatte med behandling av båda läkemedlen och hos 3 efter att behandlingen med leflunomid avbröts.

Farmakokinetisk interaktion mellan leflunomid (10 till 20 mg per dag) och metotrexat (10 till 25 mg per vecka) har inte observerats hos patienter med reumatoid artrit.

Vaccinationer
Inga kliniska data avseende effekt och säkerhet av vaccinationer under leflunomidbehandling finns tillgängliga. Vaccinering med levande försvagat vaccin rekommenderas emellertid inte. Leflunomids långa halveringstid ska beaktas när administrering med levande försvagat vaccin efter avslutad

Leflunomide medac-behandling övervägs.

Warfarin och andra antikoagulantia av kumarintyp
Fall med ökad protrombintid har rapporterats när leflunomid och warfarin har administrerats samtidigt. En farmakodynamisk interaktion med warfarin observerades med A771726 i en klinisk farmakologisk studie (se nedan). Då warfarin och andra antikoagulantia av kumarintyp administreras samtidigt rekommenderas därför noggrann uppföljning och monitorering av INR (international normalised ratio).

NSAID-läkemedel/Kortikosteroider
Om patienten redan får NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) och/eller kortkosteroider kan denna behandling fortsätta efter att leflunomidbehandling inleds.

Andra läkemedels effekt på leflunomid:

Kolestyramin eller aktivt kol
Patienter som erhåller leflunomid bör ej behandlas med kolestyramin eller aktivt kolpulver, eftersom detta leder till en snabb och signifikant minskning av plasmakoncentrationen av A771726 (den aktiva metaboliten av leflunomid; se även avsnitt 5). Mekanismen antas bestå i att enterohepatisk recirkulation och/eller gastrointestinal dialys av A771726 avbrytes.

Hämmare och inducerare av CYP450
In vitro-studier på hämning av humana levermikrosomer antyder att cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 och 3A4 är involverade i leflunomids metabolism. En *in vivo* interaktionsstudie med leflunomid och cimetidin (icke-specifik svag cytokrom P450 [CYP] hämmare) visar avsaknad av signifikant påverkan på A771726-exponering. Efter samtidig administrering av en enkeldos av leflunomid till patienter som fick multipla doser av rifampicin (icke-specifik cytokrom P450 inducerare) ökade A771726 maxnivåer med ca 40 %, samtidigt som AUC inte ändrades signifikant. Mekanismen bakom denna effekt är oklar.

Leflunomids effekt på andra läkemedel:

Orala antikonceptionsmedel
I en studie där leflunomid gavs tillsammans med ett trefasiskt peroralt antikonceptionsmedel med 30 µg etinylöstradiol till friska kvinnor sågs ingen minskning av den antikonceptiva aktiviteten och farmakokinetiken för A771726 var inom förutsedda gränser. En farmakokinetisk interaktion med orala antikonceptionsmedel observerades med A771726 (se nedan).

Följande farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktionsstudier utfördes med A771726 (leflunomids aktiva huvudmetabolit). Då liknande interaktioner mellan läkemedel inte kan uteslutas för leflunomid vid rekommenderade doser ska följande studieresultat och rekommendationer beaktas hos patienter som behandlas med leflunomid.

Effekt på repaglinid (CYP2C8-substrat)
Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC (1,7- respektive 2,4-faldigt) för repaglinid, vilket antyder att A771726 är en hämmare av CYP2C8 *in vivo*. Monitorering av patienter med samtidig användning av läkemedel som metaboliseras av CYP2C8, såsom repaglinid, paclitaxel, pioglitazon eller rosiglitazon, rekommenderas därför, då de kan ha en högre exponering.

Effekt på koffein (CYP1A2-substrat)
Upprepade doser av A771726 minskade genomsnittligt C_{max} och AUC för koffein (CYP1A2-substrat) med 18 respektive 55 %, vilket antyder att A771726 kan vara en svar inducerare av CYP1A2 *in vivo*. Läkemedel som metaboliserad av CYP1A2 (såsom duloxetin, alosetron, teofyllin och tizanidin) ska därför användas med försiktighet under behandlingen, då det kan leda till minskad effekt av dessa läkemedel.

Effekt på OAT3-substrat (organic anion transporter 3)
Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC för cefaklor (1,43- respektive

1,54-faldigt), vilket antyder att A771726 är en hämmare av OAT3 *in vivo*. Försiktighet rekommenderas därför vid samtidig administrering med substrat till OAT3, såsom cefaklor, bensylpenicillin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotrexat och zidovudin.

Effekt på BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) och/eller OATP1B1/B3-substrat (organic anion transporting polypeptide B1 and B3)
Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC för rosuvastatin (2,65- respektive 2,51-faldigt), Denna ökade exponering av rosuvastatin i plasma hade emellertid ingen tydlig påverkan på aktiviteten hos HMG-CoA-reduktas. Om de används tillsammans bör dosen rosuvastatin inte överskrida 10 mg dagligen. För andra substrat för BCRP (t.ex. metotrexat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin) och OATP-familjen, i synnerhet HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotrexat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), bör samtidig användning också ske med försiktighet. Patienter ska följas noga för tecken och symtom på ökad exponering av läkemedlen och minskning av dosen av dessa läkemedel bör övervägas.

Effekt på orala antikonceptionsmedel (0,03 mg etinylestradiol och 015 mg levonorgestrel)
Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC för etinylestradiol (1,58- respektive 1,54-faldigt) och C_{max} and AUC_{0-24} för levonorgestrel (1,33- respektive 1,4-faldigt). Även om denna interaktion inte antas påverka effekten av orala antikonceptionsmedel negativt, bör hänsyn dock tas till typen av behandling med orala antikonceptionsmedel.

Effekt på warfarin (CYP2C9-substrat)
Upprepade doser av A771726 hade ingen effekt på S-warfarins farmakokinetik, vilket tyder på att A771726 inte är en hämmare eller inducerare av CYP2C9. En 25-procentig minskning av högsta INR (international normalised ratio) sågs dock när A771726 administrerades samtidigt med warfarin jämfört med warfarin enbart. Noggrann uppföljning och monitorering av INR rekommenderas därför när warfarin ges samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Den aktiva metaboliten av leflunomid, A771726, misstänks orsaka allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Leflunomide medac är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Fertila kvinnor måste använda tillförlitlig kontraception under och upp till 2 år efter behandling (se ”Vänteperiod” nedan) eller upp till 11 dagar efter behandling (se förkortad ”Wash-out procedur” nedan).

Patienten skall rådas att kontakta läkare för graviditetstest om menstruationen försenas eller vid annan anledning till misstänkt graviditet. Om testet är positivt bör läkaren och patienten diskutera riskerna med graviditeten. Det är möjligt att snabb sänkning av blodnivåerna av den aktiva metaboliten genom elimineringsproceduren som beskrivs nedan, på den första dagen då menstruationen är försenad, kan minska risken för leflunomidpåverkan på fostret.

I en liten prospektiv studie på kvinnor (n = 64) som oavsiktligt blev gravida medan de tog leflunomid maximalt 3 veckor efter konception och åtföljt av en läkemedelseliminations-procedur, observerades inga signifikanta skillnader (p = 0,13) i den totala frekvensen av stora strukturella defekter (5,4 %) jämfört med någon av jämförelsegrupperna (4,2 % i den sjukdomsanpassade gruppen [n = 108] och 4.2 % hos friska gravida kvinnor [n = 78]).

För kvinnor, som behandlas med leflunomid och som önskar bli gravida rekommenderas en av följande procedurer för att försäkra sig om att fostret inte utsätts för toxiska koncentrationer av A771726 (målkoncentration under 0,02 mg/l):

Vänteperiod

Plasmanivåer av A771726 kan förväntas vara högre än 0,02 mg/l under en längre tid. Koncentrationen kan förväntas sjunka under 0,02 mg/l cirka två år efter att behandlingen med leflunomid avbrutits.

Efter två års vänteperiod, mäts plasmakoncentrationen av A771726 första gången. Därefter mäts plasmakoncentrationen av A771726 ytterligare en gång efter ett intervall på minst 14 dagar. Om båda mättillfällena uppvisar plasmakoncentrationer på < 0,02 mg/l, förväntas ej teratogena skador.

För ytterligare information om provtagningar, vänligen kontakta innehavaren av marknadsföringstillståndet eller dess lokala representant (se avsnitt 7).

Wash-out procedur
Efter det att behandlingen med leflunomid avbrutits:

- Tillför 8 g kolestyramin 3 gånger dagligen under en 11-dagarsperiod.
- Alternativt 50 g aktivt kolpulver 4 gånger dagligen under en 11-dagarsperiod.

Oavsett vilken wash-out procedur som används krävs en verifikation med 2 separata prov med ett intervall av minst 14 dagar och en vänteperiod på en och en halv månad mellan den första plasmakoncentrationen under 0,02 mg/l och fertilisering.

Fertila kvinnor skall informeras om att det krävs en vänteperiod på cirka två år efter avbruten behandling innan de kan bli gravida. Om en vänteperiod på upp till cirka två år under tillförlitlig kontraception betraktas som opraktisk, kan profylaktisk initiering av en wash-out procedur tillrådas.

Både kolestyramin och aktivt kolpulver kan påverka absorptionen av östrogener och progesteroner på så sätt att tillförlitlig kontraception med orala antikonceptiva medel inte kan garanteras under wash-out proceduren med kolestyramin eller aktivt kolpulver. Alternativa kontraceptionsmetoder rekommenderas.

Amning
Djurstudier visar att leflunomid och dess metaboliter går över i bröstmjölk. Ammande kvinnor skall därför ej behandlas med leflunomid.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar såsom yrsel kan försämra patientens koncentrations- och reaktionsförmåga. I sådana fall skall patienterna låta bli att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
De mest frekvent rapporterade biverkningarna för leflunomid är: lätt förhöjning av blodtryck, leukopeni, parestesi, huvudvärk, yrsel, diarré, illamående, kräkning, påverkad munslemhinna (t.ex. aftös stomatit, munsår), buksmärta, ökat håravfall, eksem, utslag (inklusive makulopapulösa), klåda, torr hud, tenosynovit, förhöjt CK, anorexi, viktminskning (vanligen utan betydelse), asteni, milda allergiska reaktioner och förhöjda levervärden (transaminaser [speciellt ALAT], mindre ofta gamma-GT, alkaliska fosfataser, bilirubin).

Klassificering av förväntade frekvenser:
Mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna med fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Sällsynta: allvarliga infektioner inklusive sepsis som kan få dödlig utgång

Liksom andra immunosuppressiva medel kan leflunomid öka känsligheten för infektioner, inklusive opportunistiska infektioner (se även avsnitt 4.4). Den totala incidensen av infektioner kan öka (särskilt rinit, bronkit och pneumoni).

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)
Risken för malignitet, särskilt lymfoproliferativa sjukdomar, ökar vid användning av vissa immunosuppressiva medel.

Blodet och lymfsystemet
Vanliga: leukopeni (leukocyter $\geq 2 \times 10^9$/l)
Mindre vanliga: anemi, lätt trombocytopeni (trombocyter $< 100 \times 10^9$/l)
Sällsynta: pancytopeni (troligen genom antiproliferationsmekanism), leukopeni (leukocyter $< 2 \times 10^9$/l), eosinofili
Mycket sällsynta: agranulocytos

Nyligen genomgången, samtidig eller efterföljande användning av potentiellt myelotoxiska medel kan sammankopplas med en ökad risk för hematologiska effekter.

Immunsystemet
Vanliga: milda allergiska reaktioner
Mycket sällsynta: allvarliga anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, vaskulit, inklusive kutan nekrotiserande vaskulit

Metabolism och nutrition
Vanliga: förhöjt CK
Mindre vanliga: hypokalemi, hyperlipidemi, hypofosfatemi
Sällsynta: förhöjt LD
Ingen känd frekvens: hypouricemi

Psykiska störningar
Mindre vanliga: ångest

Centrala och perifera nervsystemet
Vanliga: parestesi, huvudvärk, yrsel, perifer neuropati

Hjärtat
Vanliga: lätt förhöjt blodtryck
Sällsynta: kraftigt förhöjt blodtryck

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum
Sällsynta: interstitiell lungsjukdom (inkluderande interstitiell pneumoni), vilken kan vara fatal.
Ingen känd frekvens: pulmonell hypertension

Magtarmkanalen
Vanliga: diarré, illamående, kräkning, påverkad munslemhinna (t.ex. aftös stomatit, munsår), buksmärta, kolit, inräknat mikroskopisk kolit såsom lymfocytär kolit, kollagen kolit
Mindre vanliga: smakrubbningar
Mycket sällsynta: pankreatit

Lever och gallvägar
Vanliga: förhöjda levervärden (transaminaser [speciellt ALAT], mindre ofta gamma-GT, alkaliska fosfataser, bilirubin)
Sällsynta: hepatit, gulsot/kolestas

Mycket sällsynta: allvarlig leverskada såsom leversvikt och akut levernekros vilka kan få dödlig utgång

Hud och subkutan vävnad
Vanliga: ökat håravfall, eksem, utslag (inklusive makulopapulösa), klåda, torr hud
Mindre vanliga: urtikaria
Mycket sällsynta: toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erytema multiforme
Ingen känd frekvens: kutan lupus erythematosus, pustulös psoriasis eller förvärrad psoriasis, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Muskuloskeletala systemet och bindväv
Vanliga: tenosynovit
Mindre vanliga: senruptur

Njurar och urinvägar
Ingen känd frekvens: njursvikt

Reproduktionsorgan och bröstkörtel
Ingen känd frekvens: marginell (reversibel) minskning av spermiekoncentration, totalt spermieantal och snabb progressiv motilitet

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället
Vanliga: anorexi, viktminskning (vanligen utan betydelse), asteni

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Symtom
Det har förekommit rapporter om kronisk överdosering hos patienter som dagligen tagit fem gånger den rekommenderade dosen och rapporter om akut överdos hos vuxna och barn. I de flesta rapporterna om överdosering förekom inga biverkningar. Biverkningar som var i överensstämmelse med leflunomids biverkningsprofil var: buksmärta, illamående, diarré, förhöjda levervärden, anemi, leukopeni, klåda och utslag.

Behandling
Vid överdosering eller intoxikation rekommenderas att kolestyramin eller aktivt kol ges för att påskynda elimineringen. Kolestyramin givet peroralt i en dos av 8 g tre gånger dagligen under 24 timmar till tre friska försökspersoner minskade plasmanivåerna av A771726 med ca 40 % på 24 timmar och med 49 till 65 % på 48 timmar.

Peroral administrering av aktivt kol (suspenderat pulver) eller via ventrikelsond (50 g var 6:e timme under 24 timmar) har visat sig kunna reducera plasmakoncentrationerna av den aktiva metaboliten A771726 med 37 % på 24 timmar och med 48 % på 48 timmar. Dessa wash out-procedurer kan upprepas om så är kliniskt nödvändigt.

Studier med både hemodialys och CAPD (kontinuerlig peritonealdialys) antyder att A771726, leflunomids primära metabolit, inte är dialyserbar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA13.

Humanfarmakologi
Leflunomid är ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt medel med antiproliferativa egenskaper.

Djurfarmakologi
Leflunomid är effektivt i djurmodeller på såväl artrit som andra autoimmuna sjukdomar, och transplantation, huvudsakligen om det administreras under sensibiliseringsfas. Leflunomid har immunmodulerande och immunsuppressiva egenskaper. Det verkar som ett antiproliferativt medel och uppvisar antiinflammatoriska egenskaper. Leflunomid utövar de bästa skyddseffekterna på djurmodeller vid autoimmuna sjukdomar när det administreras i tidig fas av sjukdomsförloppet.
In vivo metaboliseras leflunomid snabbt och nästan fullständigt till A771726, som är aktivt *in vitro* och som antas svara för den terapeutiska effekten.

Verkningsmekanism
A771726, den aktiva metaboliten av leflunomid, hämmar humanenzymet dihydrooratdehydrogenas (DHODH) och utövar antiproliferativ aktivitet.

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit
Effekten av Leflunomide medac vid behandling av reumatoid artrit visades i fyra kontrollerade studier (1 i fas II och 3 i fas III). I fas II studien, studie YU203, randomiserades 402 patienter med aktiv reumatoid artrit till placebo (n = 102), leflunomid 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) eller 25 mg/dag (n = 104). Behandlingens längd var 6 månader.
Alla leflunomidpatienter i fas III studierna fick en initialdos av 100 mg i tre dagar.
Studie MN301 randomiserade 358 patienter med aktiv reumatoid artrit till leflunomid 20 mg/dag (n = 133), sulfasalazin 2 g/dag (n = 133), eller placebo (n = 92). Behandlingens längd var 6 månader.
Studie MN303 var en frivillig sex-månaders blind fortsättning på MN301 utan placeboarmen, resulterande i en 12-månaders jämförelse av leflunomid och sulfasalazin.
Studie MN302 randomiserade 999 patienter med aktiv artrit till leflunomid 20 mg/dag (n = 501) eller metotrexat 7,5 mg/vecka ökande till 15 mg/vecka (n = 498). Tillägg av folsyra var frivilligt och användes endast av 10 % av patienterna. Behandlingstidens längd var 12 månader.
Studie US301 randomiserade 482 patienter med aktiv reumatoid artrit till leflunomid 20 mg/dag (n = 182), metotrexat 7,5 mg/vecka ökande till 15 mg/vecka (n = 182), eller placebo (n = 118). Alla patienter fick 1 mg folsyra två gånger dagligen. Behandlingstidens längd var 12 månader.

En daglig dos av åtminstone 10 mg leflunomid (10 till 25 mg i studie YU203, 20 mg i studierna MN301 och US301) var statistiskt signifikant bättre än placebo på att reducera tecken och symptom på reumatoid artrit i alla tre placebokontrollerade studierna. Svarsfrekvensen enligt ACR (American College of Rheumatology) var i studie YU203 27,7 % för placebo, 31,9 % för 5 mg, 50,5 % för 10 mg och 54,5 % för 25 mg/dag. I fas III-studierna var ACR svarsfrekvensen för leflunomid 20 mg/dag jämfört med placebo 54,6 % respektive 28,6 % (studie MN301) och 49,4 % respektive 26,3 % (studie US301). Efter 12 månader med aktiv behandling var ACR svarsfrekvensen hos leflunomidpatienter 52,3 % (studierna MN301/303), 50,5 % (studie MN302) och 49,4 % (studie US301), jämfört med 53,8 % (studierna MN301/303) hos sulfasalazinpatienterna, 64,8 % (studie MN302) och 43,9 % (studie US301) hos metotrexatpatienterna. I studie MN302 var leflunomid signifikant mindre effektivt än metotrexat. I studie US301 sågs dock inga signifikanta skillnader mellan leflunomid och metotrexat för de primära effektparametrarna. Ingen skillnad sågs mellan leflunomid och sulfasalazin (studie MN301). Effekten av leflunomidbehandlingen var tydlig efter 1 månad, stabiliserad efter tre till sex månader och fortsatte till slutet av behandlingen.

I en randomiserad, dubbelblind parallellgruppsstudie jämfördes den relativa effekten av två olika underhållsdoser av leflunomid, 10 mg och 20 mg. Utifrån resultaten kan man dra slutsatsen att underhållsdosen 20 mg ger bättre effekt, men å andra sidan var säkerhetsresultaten mer gynnsamma för underhållsdosen 10 mg.

Pediatrisk population
Leflunomid studerades i en enkel multicenter, randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad studie med 94 patienter (47 per arm) med juvenil reumatoid artrit med polyartikulärt förlopp. Patienterna var 3 - 17 år gamla med aktiv polyartikulär förlöpande JRA, utan hänsyn tagen till typ av sjukdomsdebut samt ej tidigare behandlade med metotrexat och leflunomid. I denna studie, baserades laddningsdosen och underhållsdosen av leflunomid på tre viktkategorier: < 20 kg, 20 - 40 kg, och > 40 kg. Efter 16 veckors behandling var skillnaden i svarsfrekvens för JRA statistiskt signifikant med fördel för metotrexat. Definitionen för förbättring var (DFF) ≥ 30 % (p = 0,02). Hos dem som svarade på behandlingen kvarstod effekten i 48 veckor (se avsnitt 4.2).
Biverkningsmönstret för leflunomid och metotrexat verkar vara lika, men dosen som användes hos lättare försökspersoner resulterade i en relativt låg exponering (se avsnitt 5.2). Dessa data stöder inte en effektiv och säker dosrekommendation.

Psoriasisartrit
Effekten av leflunomid vid behandling av psoriasisartrit visades i en kontrollerad, randomiserad dubbelblind studie 3L01, hos 188 patienter med psoriasisartrit som behandlades med 20 mg/dag. Behandlingsperioden var 6 månader.

Leflunomid 20 mg/dag var signifikant bättre än placebo i att reducera artritsymptom hos patienter med psoriasisartrit: PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) svarsfrekvensen var 59 % i leflunomidgruppen och 29,7 % i placebogruppen vid 6 månader (p< 0,0001). Effekten av leflunomid på funktionsförbättring samt reduktion av hudlesioner var ringa.

Studier efter godkännandet
En randomiserad studie utvärderade den kliniska behandlingseffekten hos DMARD-naiva patienter (n = 121) med tidig RA, vilka under de första tre dagarnas dubbelblinda period fick 20 mg eller 100 mg leflunomid i två parallella grupper. Den initiala perioden följdes av en tre månader öppen period då båda grupperna erhöll underhållsbehandling med 20 mg leflunomid dagligen. Ingen övergripande nytta observerades hos den behandlade populationen vid användandet av startdos regim. Säkerhetsdata insamlade från båda behandlingsgrupperna var i enlighet med den kända säkerhetsprofilen för leflunomid, men incidensen av gastrointestinala biverkningar och förhöjda leverenzymvärden tenderade att vara högre hos patienter som fått startdos med 100 mg leflunomid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Leflunomid omvandlas snabbt till den aktiva metaboliten A771726 genom första passage-metabolism (ringöppning) i tarmväggen och levern. I en studie med radiomärkt ^{14}C-leflunomid på tre friska frivilliga detekterades inget oförändrat leflunomid i plasma, urin eller feces. I andra studier har man i enstaka fall påvisat oförändrade plasmanivåer av leflunomid, men då vid nivåer kring ng/ml. Den enda metaboliten i plasma som detekterades i radioaktivitetsstudien var A771726. Denna metabolit är ansvarig för i huvudsak all *in-vivo* aktivitet hos Leflunomide medac.

<u>Absorption</u>
Exkretionsdata från ^{14}C-studien visade att minst ca 82 - 95 % av dosen absorberas. Tiden till maximala plasmakoncentrationer av A771726 varierar avsevärt; maximala plasmakoncentrationer kan förekomma mellan 1 och 24 timmar efter enkeldosadministration. Leflunomid kan administreras med föda, eftersom absorptionsgraden är jämförbar vid samtidigt födointag och fastande. På grund av den långa halveringstiden för A771726 (ca 2 veckor), användes en laddningsdos på 100 mg under 3 dagar i de kliniska studierna för att snabbt uppnå steady-state plasmakoncentrationer av A771726. Utan en laddningsdos skulle steady-state plasmakoncentrationerna sannolikt nås först efter ca 2 månaders dosering. I multipeldosstudierna med patienter med reumatoid artrit var de farmakokinetiska parametrarna för A771726 linjära i doseringsintervallet 5 till 25 mg. I dessa studier var den kliniska effekten nära relaterad till plasmakoncentrationen för A771726 och till den dagliga dosen av leflunomid. Vid en dosnivå på 20 mg/dag, var plasmanivån av A771726 vid steady-state i genomsnitt ca 35 µg/ml. Vid steady-state ackumuleras plasmanivåerna ca 33 till 35 gånger jämfört med vid en enkeldos.

Distribution
I humanplasma binds A771726 i hög grad till protein (albumin). Den obundna fraktionen av A771726 är ca 0,62 %. Bindningen av A771726 är linjär i dent terapeutiska koncentrationsområdet. Bindning av A771726 var något reducerad och mer variabel i plasma från patienter med reumatoid artrit eller kroniskt nedsatt njurfunktion. Den höggradiga proteinbindningen av A771726 kan leda till undanträngning av andra starkt proteinbundna läkemedel. *In vitro* interaktionsstudier av plasmaproteinbindning med warfarin vid kliniskt relevanta koncentrationer visade dock ingen interaktion. Liknande studier visade att ibuprofen och diklofenak inte trängde undan A771726, medan däremot den obundna fraktionen av A771726 ökade två- till trefaldigt vid närvaro av tolbutamid. A771726 trängde undan ibuprofen, diklofenak och tolbutamid men den obundna fraktionen av dessa läkemedel ökade endast med 10 % till 50 %. Det finns inget som tyder på att dessa effekter är kliniskt relevanta. I enlighet med höggradig proteinbindning har A771726 en liten distributionsvolym (ca 11 liter). Det sker inget upptag i erytrocyter.

Metabolism
Leflunomid metaboliseras till en huvudmetabolit (A771726) och flera sekundära metaboliter inklusive TFMA (4-trifluorometylanilin). Den metabola biotransformationen av leflunomid till A771726 och efterföljande metabolism av A771726 kontrolleras inte av endast ett enzym och har visats förekomma i mikrosomala och cytosola cellfraktioner. Interaktionsstudier med cimetidin (icke-specifik cytokrom P450 hämmare) och rifampicin (icke-specifik cytokrom P450 inducerare) i *in vivo* studier tyder på att CYP enzymer endast är involverade i metabolismen av leflunomid i liten utsträckning.

Eliminering
Eliminationen av A771726 är långsam och clearance efter oral administrering är ca 31 ml/timme. Eliminationshalveringstiden hos patienter är ca 2 veckor. Efter administrering av en radiomärkt dos leflunomid utsöndrades radioaktivitet i lika delar via feces (antagligen på grund av elimination via gallan) och urin. A771726 kunde fortfarande detekteras i urin och feces 36 dagar efter en enstaka administrering. Huvudmetaboliterna i urin var glukuronidprodukter av leflunomid (huvudsakligen i 0 till 24 timmars proverna) och en oxanilinsyraprodukt från A771726. Den huvudsakliga feceskomponenten var A771726.

Hos människa har visats att tillförsel av en peroral suspension av aktivt kolpulver eller kolestyramin leder till snabb och signifikant ökning av eliminationshastigheten för A771726 och minskning av plasmakoncentrationerna (se avsnitt 4.9). Man antar att detta sker med en gastrointestinal dialysmekanism och/eller genom att det enterohepatiska kretsloppet avbryts.

Njursvikt
100 mg leflunomid administrerades peroralt som enkeldos till tre patienter i hemodialys och tre patienter i kontinuerlig peritoneal dialys (CAPD). Farmakokinetiken för A771726 förefaller vara jämförbar för personer som genomgår kontinuerlig peritonealdialys och friska försökspersoner. En snabbare eliminering av A771726 sågs hos hemodialyspatienter, detta beror inte på övergång av läkemedlet till dialysatet.

Leversvikt
Data föreligger ej för patienter med nedsatt leverfunktion. Den aktiva metaboliten A771726 har hög proteinbindning och elimineras via metabolism i levern och biliär sekretion. Dessa processer kan påverkas av nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population
Farmakokinetiken för A771726 efter oral administrering av leflunomid har studerats hos 73 barn med polyartikulärt förlöpande juvenil reumatoid artrit (JRA) i åldrarna 3 - 17 år. Resultaten av populationskinetiska analyser av dessa studier har visat att barn med en kroppsvikt ≤ 40 kg har en reducerad systemisk exponering (mätt med C_{ss}) av A 771726 relativt vuxna patienter med reumatoid artrit (se avsnitt 4.2).

Äldre
Farmakokinetiska data hos äldre (> 65 år) är begränsade men liknar farmakokinetiken hos yngre

vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet av leflunomid vid peroral och intraperitoneal tillförsel har studerats på möss och råttor. Upprepad peroral tillförsel av leflunomid till möss upp till 3 månader, råttor och hundar upp till 6 månader och till apor upp till 1 månad visade att målorganen för toxicitet var benmärg, blod, magtarmkanalen, hud, mjälte, thymys och lymfkörtlar.
De huvudsakliga effekterna var anemi, leukopeni, minskat antal trombocyter och panmyelopati orsakad av leflunomids verkningsmekanism (hämning av DNA-syntes). Hos råttor och hundar påvisades Heinz kroppar och/eller Howell-Jolly kroppar. Andra observerade effekter på hjärta, lever, hornhinna och andningsvägarna kan förklaras av infektioner orsakade av immunosuppression. Toxicitet hos djur sågs vid doser motsvarande terapeutiska doser på människa.

Leflunomid var icke mutagent. Dock orsakade en av de mindre metaboliterna, TFMA (4-trifluorometylanilin) klastogenicitet och punktmutationer *in vitro*, medan informationen på dess potential att utöva denna effekt *in vivo* var otillräcklig.

I en carcinogenicitetsstudie på råtta, visade leflunomid ingen cancerogen potential. I en carcinogenicitetsstudie på möss ökade incidensen av malignt lymfom hos handjuren i högsta dosgruppen, vilket ansågs bero på den immunsuppresiva aktiviteten av leflunomid. Hos honmöss observerades en ökad dosberoende incidens av bronko-alveolära adenom samt lungcarcinom. Betydelsen av dessa fynd hos möss i relation till den kliniska användningen av leflunomid är oviss.

Leflunomid visade ingen antigen effekt i djurmodeller.
Leflunomid var embryotoxiskt och teratogent hos råtta och kanin vid doser inom det terapeutiska området för människa och utövade toxicitet på könsorganen hos handjur vid toxicitetsstudier med upprepad tillförsel. Fertiliteten minskade inte.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
laktosmonohydrat
lågsubstituerad hyroxypropylcellulosa
tartarsyra
natriumlaurylsulfat
magnesiumstearat

Filmdragering:
lecitin (sojabönor)
poly(vinylalkohol)
talk
titandioxid (E 171)
xantangummi

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

40 ml vidhalsad HDPE-burk, med skruvlock och torkbehållare (med vit kiselgel), innehållande antingen 30, 60, 90 eller 100 filmdragerade tabletter per behållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/637/010 (15 mg, 30 tabletter)
EU/1/10/637/011 (15 mg, 60 tabletter)
EU/1/10/637/012 (15 mg, 90 tabletter)
EU/1/10/637/013 (15 mg, 100 tabletter)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 25 juli 2013
Datum för den senaste förnyelsen: 23 mars 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leflunomide medac 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg leflunomid.

Hjälpämnen med känd effekt:
Varje filmdragerad tablett innehåller 152 mg laktos (som monohydrat) och 0,12 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.
Vit till nästan vit, rund filmdragerad tablett med en diameter på ca 8 mm och en brytskåra på ena sidan av tabletten. Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Leflunomid är indicerat för behandling av vuxna patienter med:
- aktiv reumatoid artrit såsom ett ”sjukdomsmodifierande antireumatiskt medel” (s.k. DMARD),
- aktiv psoriasisartrit.

Nyligen genomförd eller samtidig behandling med hepatotoxiska eller hematotoxiska DMARD (t.ex. metotrexat) kan resultera i ökad risk för allvarliga biverkningar. Därför måste nytta/risk aspekter noga beaktas vid start av leflunomid-behandling.

Byte från leflunomid till annat DMARD utan att genomföra wash-out procedur (se avsnitt 4.4) kan medföra ökad risk för biverkningar även lång tid efter bytet.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen skall initieras och övervakas av specialister med erfarenhet av behandling av reumatoid artrit och psoriasisartrit.

Alaninaminotransferas (ALAT) (eller serum glutamopyruvattransferas SGPT) och en komplett blodstatus (inklusive differentialräkning av vita blodkroppar) måste utföras samtidigt och med samma frekvens:
- innan behandling med leflunomid insätts,
- varannan vecka under de första sex månaderna av behandlingen och
- därefter var åttonde vecka (se avsnitt 4.4).

Dosering
- Vid reumatoid artrit: Behandling med leflunomid inleds vanligen med en startdos på 100 mg en gång om dagen under 3 dagar. Uteslutande av startdosen kan minska risken för biverkningar (se avsnitt 5.1).
  Rekommenderad underhållsdos är 10 mg - 20 mg en gång dagligen beroende på sjukdomens svårighetsgrad (aktivitet).

- Vid psoriasisartrit: Behandling med leflunomid inleds med en startdos på 100 mg en gång

dagligen under 3 dagar.
Rekommenderad underhållsdos är 20 mg leflunomid en gång per dag (se avsnitt 5.1).

Behandlingseffekt ses vanligtvis efter 4 till 6 veckor och ytterligare effekt kan ses under 4 till 6 månader.

Dosjustering krävs ej för behandling av patienter med lätt nedsatt njurfunktion.

Dosjustering för äldre över 65 år är inte nödvändig.

Pediatrisk population
Leflunomide medac rekommenderas inte för användning hos patienter under 18 års ålder eftersom effekt och säkerhet inte har visats vid juvenil reumatoid artrit (JRA) (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt
Leflunomide medac tabletter skall sväljas hela med tillräcklig mängd vätska. Absorptionen av leflunomid påverkas ej av samtidigt födointag.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet (särskilt tidigare Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme) mot den aktiva substansen, mot den aktiva huvudmetaboliten teriflunomid, jordnötter, soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med försämrad leverfunktion.
- Patienter med allvarlig immundefekt, t.ex. AIDS.
- Patienter med signifikant försämrad benmärgsfunktion eller signifikant anemi, leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni av annan orsak än reumatoid- eller psoriasisartrit.
- Patienter med allvarliga infektioner (se avsnitt 4.4).
- Patienter med måttlig till allvarlig njursvikt, då data är otillräckliga för denna patientgrupp.
- Patienter med allvarlig hypoproteinemi, t.ex. vid nefrotiska syndrom.
- Gravida kvinnor eller fertila kvinnor som ej använder preventivmedel under behandling med leflunomid så länge som plasmanivåerna av den aktiva metaboliten är högre än 0,02 mg/l (se avsnitt 4.6). Graviditet skall uteslutas innan behandling med leflunomid startas.
- Ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig behandling med hepatotoxiska och hematotoxiska DMARDs (t.ex. metotrexat) kan ej tillrådas.

Den aktiva metaboliten av leflunomid, A771726, har lång halveringstid, vanligtvis 1 till 4 veckor. Allvarliga biverkningar kan inträffa (t.ex. hepatotoxicitet, hemotoxicitet eller allergiska reaktioner, se nedan), även om leflunomidbehandlingen har avslutats. Därför skall en wash-out procedur genomföras när sådan toxicitet inträffar eller när A771726 av någon annan anledning snabbt behöver elimineras ut ur kroppen. Proceduren kan upprepas om nödvändigt ur klinisk synpunkt.

För wash-out procedurer och andra rekommenderade åtgärder vid önskad eller oplanerad graviditet, se avsnitt 4.6.

Leverreaktioner
Sällsynta fall av allvarlig leverskada, även fall med dödlig utgång, har rapporterats i samband med användning av leflunomid. De flesta fallen inträffade under de första 6 månaderna av behandlingen. Samtidig behandling med andra hepatotoxiska läkemedel var vanligt förekommande. Det är därför viktigt att övervakningsrekommendationerna följs noga.

ALAT (SGPT) måste kontrolleras innan behandlingen med leflunomid sätts in och med samma intervall som blodstatus görs (varannan vecka) under de första sex månaderna av behandlingen och därefter var åttonde vecka.

För ALAT (SGPT)-stegringar mellan 2 och 3 gånger det övre normalvärdet, kan en dossänkning till 10 mg övervägas och en veckovis övervakning av laboratorievärden måste då utföras. Om ALAT (SGPT)-stegringarna fortsätter att överskrida den övre normalgränsen mer än tvåfaldigt eller om ALAT-stegringarna är mer än 3-faldiga den övre normalgränsen måste leflunomidbehandlingen avbrytas och en wash-out procedur påbörjas. Det rekommenderas att övervakning av leverenzymer fortsätter efter det att man avslutat leflunomidbehandlingen fram tills dess att levervärdena har normaliserats.

På grund av risk för additiva hepatotoxiska effekter rekommenderas att alkohol undviks under behandling med leflunomid.

Eftersom den aktiva metaboliten av leflunomid, A771726, har hög proteinbindningsgrad och elimineras via levermetabolism och biliär sekretion, förväntas plasmanivåer av A771726 öka hos patienter med hypoproteinemi. Leflunomide medac är kontraindicerat hos patienter med svår hypoproteinemi eller allvarlig försämring av leverfunktionen (se avsnitt 4.3).

Hematologiska reaktioner
Samtidigt som ALAT bestäms görs en komplett räkning av blodkroppar, inklusive räkning av vita blodkroppar med differentialräkning och trombocyter, detta måste utföras innan behandling med leflunomid påbörjas samt varannan vecka under de första sex månaderna av behandling och därefter var åttonde vecka.

Patienter med existerande anemi, leukopeni och/eller trombocytopeni samt patienter med nedsatt benmärgsfunktion eller risk för benmärgssuppression, har ökad risk för hematologiska rubbningar. Om sådana effekter förekommer, skall en wash-out (se nedan) för att reducera plasmanivåerna av A771726 övervägas.

I fall av svåra hematologiska reaktioner, inklusive pancytopeni, skall Leflunomide medac samt annan myelosuppressiv behandling som ges samtidigt avbrytas och wash-out procedur för leflunomid påbörjas.

Kombinationer med andra behandlingar
Användning av leflunomid tillsammans med antimalariamedel som används vid reumatiska sjukdomar (t.ex. klorokin och hydroxiklorokin), intramuskulärt eller oralt guld, D-penicillamin, azatioprin och andra immunosuppressiva medel inklusive tumörnekrosfaktor-alfa-hämmare har ännu inte studerats tillräckligt i randomiserade studier (med undantag av metotrexat, se avsnitt 4.5). Risken förenad med kombinationsbehandling, särskilt vid långtidsbehandling, är okänd. Eftersom sådan behandling kan leda till ökad eller till och med synergistisk toxicitet (t.ex. hepato- eller hematotoxicitet), tillråds inte kombination med annat DMARD (t.ex. metotrexat).

Samtidig administrering av teriflunomid med leflunomid rekommenderas ej, då leflunomid är teriflunomids modersubstans.

Byte till andra behandlingar
Eftersom leflunomid kvarstår länge i kroppen, kan byte till ett annat DMARD (t.ex. metotrexat) utan att man genomför en wash-out period (se nedan) ytterligare öka risken även efter lång tid efter bytet (såsom kinetisk interaktion, organtoxicitet).

Tidigare behandling med hepatotoxiska eller hematotoxiska läkemedel (t.ex. metotrexat) kan resultera i ökade biverkningar. Därför måste nytta/risk aspekter noga beaktas vid start av leflunomid-behandling och tätare övervakning rekommenderas under den första tiden efter bytet.

Hudreaktioner
Vid ulcerös stomatit skall leflunomid-behandling avbrytas.

Mycket sällsynta fall av Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats hos patienter som behandlas med leflunomid. Så fort reaktioner i hud och/eller slemhinna, som väcker misstanke om sådana svåra reaktioner, observeras skall Leflunomide medac samt annan behandling som möjligen kan sammankopplas med reaktionen avbrytas. Wash-out procedur för leflunomid skall påbörjas omedelbart. En fullständig wash-out är nödvändig i sådana fall. Återexponering för leflunomid är i sådana fall kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Pustulös psoriasis och förvärrad psoriasis har rapporterats efter användning av leflunomid. Utsättning av behandling kan övervägas med hänsyn till patientens sjukdom och anamnes.

Infektioner
Det är känt att läkemedel med immunosuppressiva egenskaper - som leflunomid - kan göra patienter mer känsliga för infektioner, inklusive opportunistiska infektioner. Infektionerna kan vara av mer allvarlig natur och kan därför kräva tidig och intensiv behandling. I det fall då allvarlig, okontrollerad infektion inträffar, kan det vara nödvändigt att avbryta leflunomidbehandlingen och påbörja utsöndringsproceduren såsom beskrivs nedan.

Sällsynta fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter som fått leflunomid och andra immunsuppressiva läkemedel.

Innan behandling inleds bör alla patienter utvärderas avseende aktiv och inaktiv (latent) tuberkulos enligt lokala rekommendationer. Detta kan innefatta anamnes, möjlig tidigare kontakt med tuberkulos, och/eller lämplig screening såsom lungröntgen, tuberkulinprov och/eller IGRA-test (interferon gamma release assay) där tillämpligt. Förskrivare erinras om risken för falskt negativa resultat på tuberkulinprov, särskilt hos svårt sjuka eller immunsupprimerade patienter. Patienter med tuberkulos i anamnesen bör monitoreras noggrant på grund av risken för reaktivering av infektionen.

Reaktioner i andningsvägarna
Interstitiell lungsjukdom, liksom sällsynta fall av pulmonell hypertension har rapporterats vid behandling med leflunomid (se avsnitt 4.8). Risken för att de uppträder kan vara förhöjd hos patienter med en anamnes av interstitiell lungsjukdom. Interstitiell lungsjukdom kan vara fatal och den kan uppkomma akut under behandlingen. Lungsymtom som hosta och dyspné kan vara en anledning till att avbryta behandlingen och föranstalta om vidare utredning.

Perifer neuropati
Fall av perifer neuropati har rapporterats hos patienter som får leflunomid. Tillståndet förbättrades för de flesta patienter efter att behandlingen med Leflunomide medac avbrutits. Studieresultat visade dock stor spridning och vissa patienter hade ihållande symptom. Högre ålder än 60 år, samtidig behandling med neurotoxiska läkemedel och diabetes kan öka risken för perifer neuropati. Om en patient som tar Leflunomide medac utvecklar perifer neuropati, överväg att avbryta behandlingen med Leflunomide medac och överväg att utföra proceduren för läkemedelselimination (se avsnitt 4.4).

Blodtryck
Blodtrycket måste kontrolleras innan behandling med leflunomid påbörjas och fortsätta regelbundet därefter.

Kolit
Kolit, inräknat mikroskopisk kolit, har rapporterats hos patienter som behandlas med leflunomid. Patienter som behandlas med leflunomid och får oförklarlig kronisk diarré ska genomgå lämpliga diagnostiska förfaranden.

Reproduktivitet (rekommendationer för män)
Manliga patienter skall uppmärksammas på risken för manligt medierad fetal toxicitet. Tillförlitlig kontraception skall användas under behandling med leflunomid.

Det finns inga specifika data avseende risken för manligt medierad fetal toxicitet. Djurstudier för att undersöka denna specifika risk har ej utförts. För att minska en eventuell risk skall män som önskar skaffa barn överväga att avbryta behandling med leflunomid och ta kolestyramin 8 g 3 gånger dagligen under 11 dagar eller 50 g aktivt kolpulver 4 gånger dagligen under 11 dagar.

I båda fallen mäts därefter plasmakoncentrationen av A771726 första gången. Plasmakoncentrationen av A771726 mäts ytterligare en gång efter ett intervall av minst 14 dagar. Om båda mättillfällena ger plasmakoncentrationer under 0,02 mg/l, och efter att det har gått minst 3 månader, är risken för fetal toxicitet väldigt låg.

Wash-out procedur
8 g kolestyramin administreras tre gånger dagligen. Alternativt ges 50 g aktivt kolpulver fyra gånger dagligen. En fullständig wash-out period varar normalt 11 dagar. Periodens längd kan ändras beroende på kliniska eller laboratoriska variabler.

Laktos
Leflunomide medac innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, laktasbrist (hos samer) eller malabsorption av glukos-galaktos, skall inte använda detta läkemedel.

Sojalecitin
Leflunomide medac innehåller sojalecitin och skall därför inte användas av patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Ökad biverkningsfrekvens kan inträffa vid nyligen genomförd eller samtidig behandling med hepatotoxiska eller hematotoxiska läkemedel eller om behandlingen med leflunomid följs av sådana läkemedel utan wash out-period (se även råd angående kombinationer med andra behandlingar, avsnitt 4.4). Därför är tätare övervakning av leverenzymer och hematologiska parametrar att rekommendera under den första tiden efter bytet.

Metotrexat
I en liten studie (n = 30) med samtidig administration av leflunomid (10 till 20 mg per dag) och metotrexat (10 till 25 mg per vecka) sågs en två- till trefaldig ökning av leverenzymnivåerna bland 5 av 30 patienter. Förhöjningen gick tillbaka hos 2 patienter som fortsatte med behandling av båda läkemedlen och hos 3 efter att behandlingen med leflunomid avbröts. En mer än trefaldig ökning sågs hos 5 andra patienter. Även denna höjning gick tillbaka hos 2 patienter som fortsatte med behandling av båda läkemedlen och hos 3 efter att behandlingen med leflunomid avbröts.

Farmakokinetisk interaktion mellan leflunomid (10 till 20 mg per dag) och metotrexat (10 till 25 mg per vecka) har inte observerats hos patienter med reumatoid artrit.

Vaccinationer
Inga kliniska data avseende effekt och säkerhet av vaccinationer under leflunomidbehandling finns tillgängliga. Vaccinering med levande försvagat vaccin rekommenderas emellertid inte. Leflunomids långa halveringstid ska beaktas när administrering med levande försvagat vaccin efter avslutad

Leflunomide medac-behandling övervägs.

Warfarin och andra antikoagulantia av kumarintyp
Fall med ökad protrombintid har rapporterats när leflunomid och warfarin har administrerats samtidigt. En farmakodynamisk interaktion med warfarin observerades med A771726 i en klinisk farmakologisk studie (se nedan). Då warfarin och andra antikoagulantia av kumarintyp administreras samtidigt rekommenderas därför noggrann uppföljning och monitorering av INR (international normalised ratio).

NSAID-läkemedel/Kortikosteroider
Om patienten redan får NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) och/eller kortkosteroider kan denna behandling fortsätta efter att leflunomidbehandling inleds.

Andra läkemedels effekt på leflunomid:

Kolestyramin eller aktivt kol
Patienter som erhåller leflunomid bör ej behandlas med kolestyramin eller aktivt kolpulver, eftersom detta leder till en snabb och signifikant minskning av plasmakoncentrationen av A771726 (den aktiva metaboliten av leflunomid; se även avsnitt 5). Mekanismen antas bestå i att enterohepatisk recirkulation och/eller gastrointestinal dialys av A771726 avbrytes.

Hämmare och inducerare av CYP450
In vitro-studier på hämning av humana levermikrosomer antyder att cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 och 3A4 är involverade i leflunomids metabolism. En *in vivo* interaktionsstudie med leflunomid och cimetidin (icke-specifik svag cytokrom P450 [CYP] hämmare) visar avsaknad av signifikant påverkan på A771726-exponering. Efter samtidig administrering av en enkeldos av leflunomid till patienter som fick multipla doser av rifampicin (icke-specifik cytokrom P450 inducerare) ökade A771726 maxnivåer med ca 40 %, samtidigt som AUC inte ändrades signifikant. Mekanismen bakom denna effekt är oklar.

Leflunomids effekt på andra läkemedel:

Orala antikonceptionsmedel
I en studie där leflunomid gavs tillsammans med ett trefasiskt peroralt antikonceptionsmedel med 30 µg etinylöstradiol till friska kvinnor sågs ingen minskning av den antikonceptiva aktiviteten och farmakokinetiken för A771726 var inom förutsedda gränser. En farmakokinetisk interaktion med orala antikonceptionsmedel observerades med A771726 (se nedan).

Följande farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktionsstudier utfördes med A771726 (leflunomids aktiva huvudmetabolit). Då liknande interaktioner mellan läkemedel inte kan uteslutas för leflunomid vid rekommenderade doser ska följande studieresultat och rekommendationer beaktas hos patienter som behandlas med leflunomid.

Effekt på repaglinid (CYP2C8-substrat)
Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC (1,7- respektive 2,4-faldigt) för repaglinid, vilket antyder att A771726 är en hämmare av CYP2C8 *in vivo*. Monitorering av patienter med samtidig användning av läkemedel som metaboliseras av CYP2C8, såsom repaglinid, paclitaxel, pioglitazon eller rosiglitazon, rekommenderas därför, då de kan ha en högre exponering.

Effekt på koffein (CYP1A2-substrat)
Upprepade doser av A771726 minskade genomsnittligt C_{max} och AUC för koffein (CYP1A2-substrat) med 18 respektive 55 %, vilket antyder att A771726 kan vara en svar inducerare av CYP1A2 *in vivo*. Läkemedel som metaboliserad av CYP1A2 (såsom duloxetin, alosetron, teofyllin och tizanidin) ska därför användas med försiktighet under behandlingen, då det kan leda till minskad effekt av dessa läkemedel.

Effekt på OAT3-substrat (organic anion transporter 3)
Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC för cefaklor (1,43- respektive

1,54-faldigt), vilket antyder att A771726 är en hämmare av OAT3 *in vivo*. Försiktighet rekommenderas därför vid samtidig administrering med substrat till OAT3, såsom cefaklor, bensylpenicillin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotrexat och zidovudin.

Effekt på BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) och/eller OATP1B1/B3-substrat (organic anion transporting polypeptide B1 and B3)
Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC för rosuvastatin (2,65- respektive 2,51-faldigt), Denna ökade exponering av rosuvastatin i plasma hade emellertid ingen tydlig påverkan på aktiviteten hos HMG-CoA-reduktas. Om de används tillsammans bör dosen rosuvastatin inte överskrida 10 mg dagligen. För andra substrat för BCRP (t.ex. metotrexat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin) och OATP-familjen, i synnerhet HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotrexat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), bör samtidig användning också ske med försiktighet. Patienter ska följas noga för tecken och symtom på ökad exponering av läkemedlen och minskning av dosen av dessa läkemedel bör övervägas.

Effekt på orala antikonceptionsmedel (0,03 mg etinylestradiol och 015 mg levonorgestrel)
Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC för etinylestradiol (1,58- respektive 1,54-faldigt) och C_{max} and AUC_{0-24} för levonorgestrel (1,33- respektive 1,4-faldigt). Även om denna interaktion inte antas påverka effekten av orala antikonceptionsmedel negativt, bör hänsyn dock tas till typen av behandling med orala antikonceptionsmedel.

Effekt på warfarin (CYP2C9-substrat)
Upprepade doser av A771726 hade ingen effekt på S-warfarins farmakokinetik, vilket tyder på att A771726 inte är en hämmare eller inducerare av CYP2C9. En 25-procentig minskning av högsta INR (international normalised ratio) sågs dock när A771726 administrerades samtidigt med warfarin jämfört med warfarin enbart. Noggrann uppföljning och monitorering av INR rekommenderas därför när warfarin ges samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Den aktiva metaboliten av leflunomid, A771726, misstänks orsaka allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Leflunomide medac är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Fertila kvinnor måste använda tillförlitlig kontraception under och upp till 2 år efter behandling (se ”Vänteperiod” nedan) eller upp till 11 dagar efter behandling (se förkortad ”Wash-out procedur” nedan).

Patienten skall rådas att kontakta läkare för graviditetstest om menstruationen försenas eller vid annan anledning till misstänkt graviditet. Om testet är positivt bör läkaren och patienten diskutera riskerna med graviditeten. Det är möjligt att snabb sänkning av blodnivåerna av den aktiva metaboliten genom elimineringsproceduren som beskrivs nedan, på den första dagen då menstruationen är försenad, kan minska risken för leflunomidpåverkan på fostret.

I en liten prospektiv studie på kvinnor (n = 64) som oavsiktligt blev gravida medan de tog leflunomid maximalt 3 veckor efter konception och åtföljt av en läkemedelseliminations-procedur, observerades inga signifikanta skillnader (p = 0,13) i den totala frekvensen av stora strukturella defekter (5,4 %) jämfört med någon av jämförelsegrupperna (4,2 % i den sjukdomsanpassade gruppen [n = 108] och 4.2 % hos friska gravida kvinnor [n = 78]).

För kvinnor, som behandlas med leflunomid och som önskar bli gravida rekommenderas en av följande procedurer för att försäkra sig om att fostret inte utsätts för toxiska koncentrationer av A771726 (målkoncentration under 0,02 mg/l):

Vänteperiod
Plasmanivåer av A771726 kan förväntas vara högre än 0,02 mg/l under en längre tid. Koncentrationen kan förväntas sjunka under 0,02 mg/l cirka två år efter att behandlingen med leflunomid avbrutits.

Efter två års vänteperiod, mäts plasmakoncentrationen av A771726 första gången. Därefter mäts plasmakoncentrationen av A771726 ytterligare en gång efter ett intervall på minst 14 dagar. Om båda mättillfällena uppvisar plasmakoncentrationer på < 0,02 mg/l, förväntas ej teratogena skador.

För ytterligare information om provtagningar, vänligen kontakta innehavaren av marknadsföringstillståndet eller dess lokala representant (se avsnitt 7).

Wash-out procedur
Efter det att behandlingen med leflunomid avbrutits:

- Tillför 8 g kolestyramin 3 gånger dagligen under en 11-dagarsperiod.

- Alternativt 50 g aktivt kolpulver 4 gånger dagligen under en 11-dagarsperiod.

Oavsett vilken wash-out procedur som används krävs en verifikation med 2 separata prov med ett intervall av minst 14 dagar och en vänteperiod på en och en halv månad mellan den första plasmakoncentrationen under 0,02 mg/l och fertilisering.

Fertila kvinnor skall informeras om att det krävs en vänteperiod på cirka två år efter avbruten behandling innan de kan bli gravida. Om en vänteperiod på upp till cirka två år under tillförlitlig kontraception betraktas som opraktisk, kan profylaktisk initiering av en wash-out procedur tillrådas.

Både kolestyramin och aktivt kolpulver kan påverka absorptionen av östrogener och progesteroner på så sätt att tillförlitlig kontraception med orala antikonceptiva medel inte kan garanteras under wash-out proceduren med kolestyramin eller aktivt kolpulver. Alternativa kontraceptionsmetoder rekommenderas.

Amning
Djurstudier visar att leflunomid och dess metaboliter går över i bröstmjölk. Ammande kvinnor skall därför ej behandlas med leflunomid.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar såsom yrsel kan försämra patientens koncentrations- och reaktionsförmåga. I sådana fall skall patienterna låta bli att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
De mest frekvent rapporterade biverkningarna för leflunomid är: lätt förhöjning av blodtryck, leukopeni, parestesi, huvudvärk, yrsel, diarré, illamående, kräkning, påverkad munslemhinna (t.ex. aftös stomatit, munsår), buksmärta, ökat håravfall, eksem, utslag (inklusive makulopapulösa), klåda, torr hud, tenosynovit, förhöjt CK, anorexi, viktminskning (vanligen utan betydelse), asteni, milda allergiska reaktioner och förhöjda levervärden (transaminaser [speciellt ALAT], mindre ofta gamma-GT, alkaliska fosfataser, bilirubin).

Klassificering av förväntade frekvenser:
Mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna med fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer
Sällsynta: allvarliga infektioner inklusive sepsis som kan få dödlig utgång

Liksom andra immunosuppressiva medel kan leflunomid öka känsligheten för infektioner, inklusive opportunistiska infektioner (se även avsnitt 4.4). Den totala incidensen av infektioner kan öka (särskilt rinit, bronkit och pneumoni).

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)
Risken för malignitet, särskilt lymfoproliferativa sjukdomar, ökar vid användning av vissa immunosuppressiva medel.

Blodet och lymfsystemet
Vanliga: leukopeni (leukocyter $\geq 2 \times 10^9$/l)
Mindre vanliga: anemi, lätt trombocytopeni (trombocyter $< 100 \times 10^9$/l)
Sällsynta: pancytopeni (troligen genom antiproliferationsmekanism), leukopeni (leukocyter $< 2 \times 10^9$/l), eosinofili
Mycket sällsynta: agranulocytos

Nyligen genomgången, samtidig eller efterföljande användning av potentiellt myelotoxiska medel kan sammankopplas med en ökad risk för hematologiska effekter.

Immunsystemet
Vanliga: milda allergiska reaktioner
Mycket sällsynta: allvarliga anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, vaskulit, inklusive kutan nekrotiserande vaskulit

Metabolism och nutrition
Vanliga: förhöjt CK
Mindre vanliga: hypokalemi, hyperlipidemi, hypofosfatemi
Sällsynta: förhöjt LD
Ingen känd frekvens: hypouricemi

Psykiska störningar
Mindre vanliga: ångest

Centrala och perifera nervsystemet
Vanliga: parestesi, huvudvärk, yrsel, perifer neuropati

Hjärtat
Vanliga: lätt förhöjt blodtryck
Sällsynta: kraftigt förhöjt blodtryck

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum
Sällsynta: interstitiell lungsjukdom (inkluderande interstitiell pneumoni), vilken kan vara fatal.
Ingen känd frekvens: pulmonell hypertension

Magtarmkanalen
Vanliga: diarré, illamående, kräkning, påverkad munslemhinna (t.ex. aftös stomatit, munsår), buksmärta, kolit, inräknat mikroskopisk kolit såsom lymfocytär kolit, kollagen kolit
Mindre vanliga: smakrubbningar
Mycket sällsynta: pankreatit

Lever och gallvägar
Vanliga: förhöjda levervärden (transaminaser [speciellt ALAT], mindre ofta gamma-GT, alkaliska fosfataser, bilirubin)

Sällsynta: hepatit, gulsot/kolestas
Mycket sällsynta: allvarlig leverskada såsom leversvikt och akut levernekros vilka kan få dödlig utgång

Hud och subkutan vävnad
Vanliga: ökat håravfall, eksem, utslag (inklusive makulopapulösa), klåda, torr hud
Mindre vanliga: urtikaria
Mycket sällsynta: toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erytema multiforme
Ingen känd frekvens: kutan lupus erythematosus, pustulös psoriasis eller förvärrad psoriasis, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Muskuloskeletala systemet och bindväv
Vanliga: tenosynovit
Mindre vanliga: senruptur

Njurar och urinvägar
Ingen känd frekvens: njursvikt

Reproduktionsorgan och bröstkörtel
Ingen känd frekvens: marginell (reversibel) minskning av spermiekoncentration, totalt spermieantal och snabb progressiv motilitet

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället
Vanliga: anorexi, viktminskning (vanligen utan betydelse), asteni

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Symtom
Det har förekommit rapporter om kronisk överdosering hos patienter som dagligen tagit fem gånger den rekommenderade dosen och rapporter om akut överdos hos vuxna och barn. I de flesta rapporterna om överdosering förekom inga biverkningar. Biverkningar som var i överensstämmelse med leflunomids biverkningsprofil var: buksmärta, illamående, diarré, förhöjda levervärden, anemi, leukopeni, klåda och utslag.

Behandling
Vid överdosering eller intoxikation rekommenderas att kolestyramin eller aktivt kol ges för att påskynda elimineringen. Kolestyramin givet peroralt i en dos av 8 g tre gånger dagligen under 24 timmar till tre friska försökspersoner minskade plasmanivåerna av A771726 med ca 40 % på 24 timmar och med 49 till 65 % på 48 timmar.

Peroral administrering av aktivt kol (suspenderat pulver) eller via ventrikelsond (50 g var 6:e timme under 24 timmar) har visat sig kunna reducera plasmakoncentrationerna av den aktiva metaboliten A771726 med 37 % på 24 timmar och med 48 % på 48 timmar. Dessa wash out-procedurer kan upprepas om så är kliniskt nödvändigt.

Studier med både hemodialys och CAPD (kontinuerlig peritonealdialys) antyder att A771726, leflunomids primära metabolit, inte är dialyserbar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA13.

Humanfarmakologi
Leflunomid är ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt medel med antiproliferativa egenskaper.

Djurfarmakologi
Leflunomid är effektivt i djurmodeller på såväl artrit som andra autoimmuna sjukdomar, och transplantation, huvudsakligen om det administreras under sensibiliseringsfas. Leflunomid har immunmodulerande och immunsuppressiva egenskaper. Det verkar som ett antiproliferativt medel och uppvisar antiinflammatoriska egenskaper. Leflunomid utövar de bästa skyddseffekterna på djurmodeller vid autoimmuna sjukdomar när det administreras i tidig fas av sjukdomsförloppet.
In vivo metaboliseras leflunomid snabbt och nästan fullständigt till A771726, som är aktivt *in vitro* och som antas svara för den terapeutiska effekten.

Verkningsmekanism
A771726, den aktiva metaboliten av leflunomid, hämmar humanenzymet dihydrooratdehydrogenas (DHODH) och utövar antiproliferativ aktivitet.

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit
Effekten av Leflunomide medac vid behandling av reumatoid artrit visades i fyra kontrollerade studier (1 i fas II och 3 i fas III). I fas II studien, studie YU203, randomiserades 402 patienter med aktiv reumatoid artrit till placebo (n = 102), leflunomid 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) eller 25 mg/dag (n = 104). Behandlingens längd var 6 månader.
Alla leflunomidpatienter i fas III studierna fick en initialdos av 100 mg i tre dagar.
Studie MN301 randomiserade 358 patienter med aktiv reumatoid artrit till leflunomid 20 mg/dag (n = 133), sulfasalazin 2 g/dag (n = 133), eller placebo (n = 92). Behandlingens längd var 6 månader.
Studie MN303 var en frivillig sex-månaders blind fortsättning på MN301 utan placeboarmen, resulterande i en 12-månaders jämförelse av leflunomid och sulfasalazin.
Studie MN302 randomiserade 999 patienter med aktiv artrit till leflunomid 20 mg/dag (n = 501) eller metotrexat 7,5 mg/vecka ökande till 15 mg/vecka (n = 498). Tillägg av folsyra var frivilligt och användes endast av 10 % av patienterna. Behandlingstidens längd var 12 månader.
Studie US301 randomiserade 482 patienter med aktiv reumatoid artrit till leflunomid 20 mg/dag (n = 182), metotrexat 7,5 mg/vecka ökande till 15 mg/vecka (n = 182), eller placebo (n = 118). Alla patienter fick 1 mg folsyra två gånger dagligen. Behandlingstidens längd var 12 månader.

En daglig dos av åtminstone 10 mg leflunomid (10 till 25 mg i studie YU203, 20 mg i studierna MN301 och US301) var statistiskt signifikant bättre än placebo på att reducera tecken och symptom på reumatoid artrit i alla tre placebokontrollerade studierna. Svarsfrekvensen enligt ACR (American College of Rheumatology) var i studie YU203 27,7 % för placebo, 31,9 % för 5 mg, 50,5 % för 10 mg och 54,5 % för 25 mg/dag. I fas III-studierna var ACR svarsfrekvensen för leflunomid 20 mg/dag jämfört med placebo 54,6 % respektive 28,6 % (studie MN301) och 49,4 % respektive 26,3 % (studie US301). Efter 12 månader med aktiv behandling var ACR svarsfrekvensen hos leflunomidpatienter 52,3 % (studierna MN301/303), 50,5 % (studie MN302) och 49,4 % (studie US301), jämfört med 53,8 % (studierna MN301/303) hos sulfasalazinpatienterna, 64,8 % (studie MN302) och 43,9 % (studie US301) hos metotrexatpatienterna. I studie MN302 var leflunomid signifikant mindre effektivt än metotrexat. I studie US301 sågs dock inga signifikanta skillnader mellan leflunomid och metotrexat för de primära effektparametrarna. Ingen skillnad sågs mellan leflunomid och sulfasalazin (studie MN301). Effekten av leflunomidbehandlingen var tydlig efter 1 månad, stabiliserad efter tre till sex månader och fortsatte till slutet av behandlingen.

I en randomiserad, dubbelblind parallellgruppsstudie jämfördes den relativa effekten av två olika underhållsdoser av leflunomid, 10 mg och 20 mg. Utifrån resultaten kan man dra slutsatsen att underhållsdosen 20 mg ger bättre effekt, men å andra sidan var säkerhetsresultaten mer gynnsamma för underhållsdosen 10 mg.

Pediatrisk population
Leflunomid studerades i en enkel multicenter, randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad studie med 94 patienter (47 per arm) med juvenil reumatoid artrit med polyartikulärt förlopp. Patienterna var 3 - 17 år gamla med aktiv polyartikulär förlöpande JRA, utan hänsyn tagen till typ av sjukdomsdebut samt ej tidigare behandlade med metotrexat och leflunomid. I denna studie, baserades laddningsdosen och underhållsdosen av leflunomid på tre viktkategorier: < 20 kg, 20 - 40 kg, och > 40 kg. Efter 16 veckors behandling var skillnaden i svarsfrekvens för JRA statistiskt signifikant med fördel för metotrexat. Definitionen för förbättring var (DFF) ≥ 30 % (p = 0,02). Hos dem som svarade på behandlingen kvarstod effekten i 48 veckor (se avsnitt 4.2).
Biverkningsmönstret för leflunomid och metotrexat verkar vara lika, men dosen som användes hos lättare försökspersoner resulterade i en relativt låg exponering (se avsnitt 5.2). Dessa data stöder inte en effektiv och säker dosrekommendation.

Psoriasisartrit
Effekten av leflunomid vid behandling av psoriasisartrit visades i en kontrollerad, randomiserad dubbelblind studie 3L01, hos 188 patienter med psoriasisartrit som behandlades med 20 mg/dag. Behandlingsperioden var 6 månader.

Leflunomid 20 mg/dag var signifikant bättre än placebo i att reducera artritsymptom hos patienter med psoriasisartrit: PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) svarsfrekvensen var 59 % i leflunomidgruppen och 29,7 % i placebogruppen vid 6 månader (p< 0,0001). Effekten av leflunomid på funktionsförbättring samt reduktion av hudlesioner var ringa.

Studier efter godkännandet
En randomiserad studie utvärderade den kliniska behandlingseffekten hos DMARD-naiva patienter (n = 121) med tidig RA, vilka under de första tre dagarnas dubbelblinda period fick 20 mg eller 100 mg leflunomid i två parallella grupper. Den initiala perioden följdes av en tre månader öppen period då båda grupperna erhöll underhållsbehandling med 20 mg leflunomid dagligen. Ingen övergripande nytta observerades hos den behandlade populationen vid användandet av startdos regim. Säkerhetsdata insamlade från båda behandlingsgrupperna var i enlighet med den kända säkerhetsprofilen för leflunomid, men incidensen av gastrointestinala biverkningar och förhöjda leverenzymvärden tenderade att vara högre hos patienter som fått startdos med 100 mg leflunomid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Leflunomid omvandlas snabbt till den aktiva metaboliten A771726 genom första passage-metabolism (ringöppning) i tarmväggen och levern. I en studie med radiomärkt ^{14}C-leflunomid på tre friska frivilliga detekterades inget oförändrat leflunomid i plasma, urin eller feces. I andra studier har man i enstaka fall påvisat oförändrade plasmanivåer av leflunomid, men då vid nivåer kring ng/ml. Den enda metaboliten i plasma som detekterades i radioaktivitetsstudien var A771726. Denna metabolit är ansvarig för i huvudsak all *in-vivo* aktivitet hos Leflunomide medac.

<u>Absorption</u>
Exkretionsdata från ^{14}C-studien visade att minst ca 82 - 95 % av dosen absorberas. Tiden till maximala plasmakoncentrationer av A771726 varierar avsevärt; maximala plasmakoncentrationer kan förekomma mellan 1 och 24 timmar efter enkeldosadministration. Leflunomid kan administreras med föda, eftersom absorptionsgraden är jämförbar vid samtidigt födointag och fastande. På grund av den långa halveringstiden för A771726 (ca 2 veckor), användes en laddningsdos på 100 mg under 3 dagar i de kliniska studierna för att snabbt uppnå steady-state plasmakoncentrationer av A771726. Utan en laddningsdos skulle steady-state plasmakoncentrationerna sannolikt nås först efter ca 2 månaders dosering. I multipeldosstudierna med patienter med reumatoid artrit var de farmakokinetiska parametrarna för A771726 linjära i doseringsintervallet 5 till 25 mg. I dessa studier var den kliniska effekten nära relaterad till plasmakoncentrationen för A771726 och till den dagliga dosen av leflunomid. Vid en dosnivå på 20 mg/dag, var plasmanivån av A771726 vid steady-state i genomsnitt ca 35 µg/ml. Vid steady-state ackumuleras plasmanivåerna ca 33 till 35 gånger jämfört med vid en enkeldos.

Distribution
I humanplasma binds A771726 i hög grad till protein (albumin). Den obundna fraktionen av A771726 är ca 0,62 %. Bindningen av A771726 är linjär i dent terapeutiska koncentrationsområdet. Bindning av A771726 var något reducerad och mer variabel i plasma från patienter med reumatoid artrit eller kroniskt nedsatt njurfunktion. Den höggradiga proteinbindningen av A771726 kan leda till undanträngning av andra starkt proteinbundna läkemedel. *In vitro* interaktionsstudier av plasmaproteinbindning med warfarin vid kliniskt relevanta koncentrationer visade dock ingen interaktion. Liknande studier visade att ibuprofen och diklofenak inte trängde undan A771726, medan däremot den obundna fraktionen av A771726 ökade två- till trefaldigt vid närvaro av tolbutamid. A771726 trängde undan ibuprofen, diklofenak och tolbutamid men den obundna fraktionen av dessa läkemedel ökade endast med 10 % till 50 %. Det finns inget som tyder på att dessa effekter är kliniskt relevanta. I enlighet med höggradig proteinbindning har A771726 en liten distributionsvolym (ca 11 liter). Det sker inget upptag i erytrocyter.

Metabolism
Leflunomid metaboliseras till en huvudmetabolit (A771726) och flera sekundära metaboliter inklusive TFMA (4-trifluorometylanilin). Den metabola biotransformationen av leflunomid till A771726 och efterföljande metabolism av A771726 kontrolleras inte av endast ett enzym och har visats förekomma i mikrosomala och cytosola cellfraktioner. Interaktionsstudier med cimetidin (icke-specifik cytokrom P450 hämmare) och rifampicin (icke-specifik cytokrom P450 inducerare) i *in vivo* studier tyder på att CYP enzymer endast är involverade i metabolismen av leflunomid i liten utsträckning.

Eliminering
Eliminationen av A771726 är långsam och clearance efter oral administrering är ca 31 ml/timme. Eliminationshalveringstiden hos patienter är ca 2 veckor. Efter administrering av en radiomärkt dos leflunomid utsöndrades radioaktivitet i lika delar via feces (antagligen på grund av elimination via gallan) och urin. A771726 kunde fortfarande detekteras i urin och feces 36 dagar efter en enstaka administrering. Huvudmetaboliterna i urin var glukuronidprodukter av leflunomid (huvudsakligen i 0 till 24 timmars proverna) och en oxanilinsyraprodukt från A771726. Den huvudsakliga feceskomponenten var A771726.

Hos människa har visats att tillförsel av en peroral suspension av aktivt kolpulver eller kolestyramin leder till snabb och signifikant ökning av eliminationshastigheten för A771726 och minskning av plasmakoncentrationerna (se avsnitt 4.9). Man antar att detta sker med en gastrointestinal dialysmekanism och/eller genom att det enterohepatiska kretsloppet avbryts.

Njursvikt
100 mg leflunomid administrerades peroralt som enkeldos till tre patienter i hemodialys och tre patienter i kontinuerlig peritoneal dialys (CAPD). Farmakokinetiken för A771726 förefaller vara jämförbar för personer som genomgår kontinuerlig peritonealdialys och friska försökspersoner. En snabbare eliminering av A771726 sågs hos hemodialyspatienter, detta beror inte på övergång av läkemedlet till dialysatet.

Leversvikt
Data föreligger ej för patienter med nedsatt leverfunktion. Den aktiva metaboliten A771726 har hög proteinbindning och elimineras via metabolism i levern och biliär sekretion. Dessa processer kan påverkas av nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population
Farmakokinetiken för A771726 efter oral administrering av leflunomid har studerats hos 73 barn med polyartikulärt förlöpande juvenil reumatoid artrit (JRA) i åldrarna 3 - 17 år. Resultaten av populationskinetiska analyser av dessa studier har visat att barn med en kroppsvikt ≤ 40 kg har en reducerad systemisk exponering (mätt med C_{ss}) av A 771726 relativt vuxna patienter med reumatoid artrit (se avsnitt 4.2).

Äldre

Farmakokinetiska data hos äldre (> 65 år) är begränsade men liknar farmakokinetiken hos yngre vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet av leflunomid vid peroral och intraperitoneal tillförsel har studerats på möss och råttor. Upprepad peroral tillförsel av leflunomid till möss upp till 3 månader, råttor och hundar upp till 6 månader och till apor upp till 1 månad visade att målorganen för toxicitet var benmärg, blod, magtarmkanalen, hud, mjälte, thymys och lymfkörtlar.
De huvudsakliga effekterna var anemi, leukopeni, minskat antal trombocyter och panmyelopati orsakad av leflunomids verkningsmekanism (hämning av DNA-syntes). Hos råttor och hundar påvisades Heinz kroppar och/eller Howell-Jolly kroppar. Andra observerade effekter på hjärta, lever, hornhinna och andningsvägarna kan förklaras av infektioner orsakade av immunosuppression. Toxicitet hos djur sågs vid doser motsvarande terapeutiska doser på människa.

Leflunomid var icke mutagent. Dock orsakade en av de mindre metaboliterna, TFMA (4-trifluorometylanilin) klastogenicitet och punktmutationer *in vitro*, medan informationen på dess potential att utöva denna effekt *in vivo* var otillräcklig.

I en carcinogenicitetsstudie på råtta, visade leflunomid ingen cancerogen potential. I en carcinogenicitetsstudie på möss ökade incidensen av malignt lymfom hos handjuren i högsta dosgruppen, vilket ansågs bero på den immunsuppresiva aktiviteten av leflunomid. Hos honmöss observerades en ökad dosberoende incidens av bronko-alveolära adenom samt lungcarcinom. Betydelsen av dessa fynd hos möss i relation till den kliniska användningen av leflunomid är oviss.

Leflunomid visade ingen antigen effekt i djurmodeller.
Leflunomid var embryotoxiskt och teratogent hos råtta och kanin vid doser inom det terapeutiska området för människa och utövade toxicitet på könsorganen hos handjur vid toxicitetsstudier med upprepad tillförsel. Fertiliteten minskade inte.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
laktosmonohydrat
lågsubstituerad hyroxypropylcellulosa
tartarsyra
natriumlaurylsulfat
magnesiumstearat

Filmdragering:
lecitin (sojabönor)
poly(vinylalkohol)
talk
titandioxid (E 171)
xantangummi

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

40 ml vidhalsad HDPE-burk, med skruvlock och torkbehållare (med vit kiselgel), innehållande antingen 15, 30, 60, 90 eller 100 filmdragerade tabletter per behållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/637/005 (20 mg, 15 tabletter)
EU/1/10/637/006 (20 mg, 30 tabletter)
EU/1/10/637/007 (20 mg, 60 tabletter)
EU/1/10/637/008 (20 mg, 90 tabletter)
EU/1/10/637/009 (20 mg, 100 tabletter)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 27 juli 2010
Datum för den senaste förnyelsen: 23 mars 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Tyskland

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverknings satsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller får de lämnas in samtidigt.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) ska säkerställa att alla läkare som förväntas förskriva/använda Leflunomide medac förses med ett utbildningspaket för läkare, vilket innehåller följande:

- Produktresumé
- Informationsfolder för läkare

Informationsfoldern för läkarna ska innehålla följande huvudbudskap:

- Att det finns en risk för allvarlig leverskada varför regelbundna mätningar av ALT (SGPT)-nivåer för att monitorera leverfunktion är viktiga. Informationen som ges i foldern för läkare ska innehålla information om dosreduktion, utsättande och wash-out-procedurer.
- Den identifierade risken för synergistisk hepato- eller hematotoxicitet associerad med kombinationsterapi med ett annat sjukdomsmodifierande läkemedel (t.ex. metotrexat)
- Att det finns en risk för teratogenicitet varför graviditet måste undvikas till dess plasmanivåerna av leflunomid är på en lämplig nivå. Läkare och patienter ska uppmärksammas på att det finns en ad hoc rådgivande service för att ge information om laboratorietester för leflunomidplasmanivåer
- Risken för infektioner, inklusive opportunistiska infektioner, och kontraindikationen för användning hos immunokomprimerade patienter.
- Behovet av att ge råd till patienter om viktiga risker associerade med leflunomidbehandling och lämpliga försiktighetsåtgärder vid användning av läkemedlet.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERFÖRPACKNING/BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leflunomide medac 10 mg filmdragerade tabletter
Leflunomide medac 15 mg filmdragerade tabletter
Leflunomide medac 20 mg filmdragerade tabletter

leflunomid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg leflunomid.
Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg leflunomid.
Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg leflunomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Detta läkemedel innehåller laktos och sojalecitin (se bipacksedeln för ytterligare information).

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

filmdragerad tablett
30 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter

15 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYNOCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/637/001 (10 mg, 30 tabletter)
EU/1/10/637/002 (10 mg, 60 tabletter)
EU/1/10/637/003 (10 mg, 90 tabletter)
EU/1/10/637/004 (10 mg, 100 tabletter)

EU/1/10/637/005 (20 mg, 15 tabletter)
EU/1/10/637/006 (20 mg, 30 tabletter)
EU/1/10/637/007 (20 mg, 60 tabletter)
EU/1/10/637/008 (20 mg, 90 tabletter)
EU/1/10/637/009 (20 mg, 100 tabletter)

EU/1/10/637/010 (15 mg, 30 tabletter)
EU/1/10/637/011 (15 mg, 60 tabletter)
EU/1/10/637/012 (15 mg, 90 tabletter)
EU/1/10/637/013 (15 mg, 100 tabletter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Leflunomide medac 10 mg
Leflunomide medac 15 mg
Leflunomide medac 20 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS DIREKT PÅ LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leflunomide medac 10 mg filmdragerade tabletter
Leflunomide medac 15 mg filmdragerade tabletter
Leflunomide medac 20 mg filmdragerade tabletter

leflunomid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg leflunomid.
Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg leflunomid.
Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg leflunomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Detta läkemedel innehåller laktos och sojalecitin (se bipacksedeln för ytterligare information).

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

filmdragerad tablett
30 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter

15 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYNOCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/637/001 (10 mg, 30 tabletter)
EU/1/10/637/002 (10 mg, 60 tabletter)
EU/1/10/637/003 (10 mg, 90 tabletter)
EU/1/10/637/004 (10 mg, 100 tabletter)

EU/1/10/637/005 (20 mg, 15 tabletter)
EU/1/10/637/006 (20 mg, 30 tabletter)
EU/1/10/637/007 (20 mg, 60 tabletter)
EU/1/10/637/008 (20 mg, 90 tabletter)
EU/1/10/637/009 (20 mg, 100 tabletter)

EU/1/10/637/010 (15 mg, 30 tabletter)
EU/1/10/637/011 (15 mg, 60 tabletter)
EU/1/10/637/012 (15 mg, 90 tabletter)
EU/1/10/637/013 (15 mg, 100 tabletter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Leflunomide medac 10 mg filmdragerade tabletter
leflunomid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Leflunomide medac är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Leflunomide medac
3. Hur du använder Leflunomide medac
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Leflunomide medac ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Leflunomide medac är och vad det används för

Leflunomide medac tillhör en grupp läkemedel som kallas anti-reumatiska läkemedel. Leflunomide medac innehåller den aktiva substansen leflunomid.

Leflunomide medac används för behandling av vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit eller med aktiv psoriasisartrit.

Symtom på reumatoid artrit inkluderar inflammation av leder, svullnad, svårighet att röra sig och smärta. Andra symtom som kan påverka hela kroppen inkluderar minskad aptit, feber, minskad energi och anemi (brist på röda blodkroppar).

Symtom på aktiv psoriasisartrit inkluderar inflammation av leder, svullnad, svårighet att röra sig och smärta samt röda och fjällande fläckar på huden (hudskada).

2. Vad du behöver veta innan du använder Leflunomide medac

Använd inte Leflunomide medac:
- om du någon gång fått en **allergisk** reaktion av leflunomid (särskilt en allvarlig hudreaktion, ofta tillsammans med feber, ledsmärta, röda prickar på huden eller blåsor, t.ex. Stevens-Johnsons syndrom), jordnötter, soja eller av något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har **leverproblem**,
- om du har måttligt till svårt nedsatt **njurfunktion**,
- om du har en kraftig sänkning av **blodprotein(äggvite)koncentrationen** (hypoproteinemi),
- om du lider av någon sjukdom som försämrar ditt **immunförsvar** (ex AIDS),
- om du har försämrad **benmärgsfunktion** eller om antalet röda eller vita blodkroppar eller antalet blodplättar är lågt,
- om du lider av en allvarlig infektion,
- om du är **gravid**, tror att du kan vara gravid eller ammar.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Leflunomide medac

- om du någon gång haft **interstitiell lungsjukdom**.
- om du någon gång haft **tuberkulos** eller om du har varit i nära kontakt med någon som har eller har haft turberkulos. Din läkare kan komma att ta prover för att se om du har tuberkulos.
- om du är **man** och önskar skaffa barn. Eftersom det inte kan uteslutas att Leflunomide medac passerar över till sädesvätskan ska tillförlitligt preventivmedel användas under behandling med Leflunomide medac. Män som önskar skaffa barn bör kontakta sin läkare som kanske kommer råda dem att avbryta behandlingen med Leflunomide medac och ta vissa mediciner för att snabbt avlägsna Leflunomide medac från kroppen. Ett blodprov kommer bekräfta att Leflunomide medac har utsöndrats tillräckligt. Därefter bör du vänta i åtminstone ytterligare 3 månader innan du försöker skaffa barn.

Tala om för din läkare om du har diarré som pågår länge utan särskild orsak. Din läkare kan behöva utföra ytterligare tester för att undersöka vad det beror på.

Leflunomide medac kan påverka ditt blod, din lever, dina lungor eller nerver i dina armar eller ben. Leflunomide medac kan även orsaka allvarliga allergiska reaktioner (innefattande läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom [DRESS]), eller öka risken för att insjukna i allvarliga infektioner. För ytterligare information läs avsnitt 4 (Eventuella biverkningar).

DRESS uppträder till en början med influensaliknande symtom och utslag i ansiktet, följt av utbredda utslag och hög feber, ökade leverenzymnivåer som ses i blodprov och en ökning av en typ av vita blodkroppar (eosinofili) samt förstorade lymfknutor.

Din läkare kommer regelbundet ta **blodprover**, innan och under behandlingen med Leflunomide medac för att kontrollera ditt blod och din lever. Din läkare kommer även regelbundet att kontrollera ditt blodtryck eftersom Leflunomide medac kan orsaka förhöjt blodtryck.

Barn och ungdomar
Leflunomide medac rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Leflunomide medac
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel.

Detta är särskilt viktigt om du använder:
- andra läkemedel mot **reumatoid artrit** så som antimalariamedel (t.ex. klorokin och hydroxiklorokin); intramuskulärt eller oralt guld, D-penicillamin, azatioprin och andra immunosuppressiva läkemedel (t.ex. metotrexat) eftersom dessa kombinationer ej rekommenderas.
- warfarin och andra blodförtunnande läkemedel som tas via munnen, då kontroller är nödvändiga för att minska risken för biverkningar av det här läkemedlet
- teriflunomid vid multipel skleros
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid eller rosiglitazon vid diabetes
- daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel eller topotekan vid cancer
- duloxetin vid depression, urininkontinens eller njursjukdom hos diabetiker
- alosetron vid behandling av svår diarré
- teofyllin vid astma
- tizanidin, ett muskelavslappnande läkemedel
- orala antikonceptionsmedel (som innehåller etinylestradiol och levonorgestrel)
- cefaklor, bensylpenicillin (penicillin G), ciprofloxacin vid infektioner
- indometacin, ketoprofen vid smärta eller inflammation
- furosemid vid hjärtsjukdom (diuretikum, vätskedrivande)
- zidovudin vid HIV-infektion
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin vid hyperkolesterolemi (högt kolesterol)
- sulfasalazin vid inflammatorisk tarmsjukdom eller reumatoid artrit
- ett läkemedel som heter kolestyramin (används vid behandling av ökade blodfettvärden) och aktivt kol då dessa läkemedel kan minska kroppens upptag av Leflunomide medac.

Om du redan använder **icke-steroida antiinflammatoriska** läkemedel (NSAID) och/eller **kortikosteroider** kan du fortsätta ta dessa efter påbörjad behandling med Leflunomide medac.

Vaccinationer
Om du måste vaccineras be din läkare om råd. Vissa vacciner skall inte ges under behandling med Leflunomide medac, och under en period efter att behandlingen avslutats.

Leflunomide medac med mat, dryck och alkohol
Leflunomide medac kan tas oberoende av födointag. Intag av alkohol bör undvikas under behandling med Leflunomide medac. Konsumtion av alkohol under behandling kan öka risken för leverskada.

Graviditet och amning

Använd **inte** Leflunomide medac om du är eller tror att du kan vara **gravid**. Om du är gravid eller blir gravid under tiden du tar Leflunomide medac så ökar risken att få ett barn med allvarliga fosterskador. Fertila kvinnor skall inte använda Leflunomide medac utan att använda tillförlitligt preventivmedel.

Tala om för din läkare om du planerar att bli gravid efter avslutad behandling med Leflunomide medac eftersom du måste försäkra dig om att Leflunomide medac fullständigt utsöndrats från din kropp innan du försöker bli gravid. Detta kan ta upp till 2 år, men denna period kan kortas ned till några veckor om du tar särskilda läkemedel som påskyndar utsöndringen av Leflunomide medac från din kropp.
I båda fallen skall det bekräftas med ett blodprov att Leflunomide medac utsöndrats tillräckligt från din kropp. Därefter måste du vänta åtminstone ytterligare en månad innan du blir gravid.

För ytterligare information om laboratorietester, vänligen kontakta din läkare.

Om du misstänker att du är gravid under behandlingen med Leflunomide medac eller under de två följande åren efter avslutad behandling måste du kontakta din läkare **omedelbart** för ett graviditetstest. Om testet bekräftar att du är gravid, kan din läkare föreslå behandling med särskilda läkemedel för att snabbt avlägsna Leflunomide medac från din kropp eftersom detta kan minska risken för ditt barn.

Använd **inte** Leflunomide medac om du **ammar** eftersom Leflunomide medac kan utsöndras i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner
Leflunomide medac kan orsaka yrsel vilket kan försämra din koncentrations- och reaktionsförmåga. Om du känner dig påverkad skall du inte köra bil eller manövrera maskiner.

Leflunomide medac innehåller laktos.
Om din läkare har informerat dig om att du inte tål vissa sockerarter kontakta läkaren innan du börjar använda detta läkemedel.

Leflunomide medac innehåller sojalecitin.
Om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du inte använda detta läkemedel.

3. Hur du använder Leflunomide medac

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den vanliga startdosen är 100 mg Leflunomide medac en gång dagligen de första tre dagarna. Därefter, behöver de flesta:

- Vid reumatoid artrit: 10 till 20 mg Leflunomide medac en gång per dag, beroende på sjukdomens svårighetsgrad.

- Vid psoriasisartrit: 20 mg Leflunomide medac en gång per dag.

Svälj tabletten **hel** med riklig mängd **vatten**.

Det kan ta ca 4 veckor eller längre innan du känner en förbättring av ditt tillstånd. Vissa patienter kan t.o.m. känna ytterligare förbättring efter 4 till 6 månaders behandling.
Behandling med Leflunomide medac sker vanligtvis under längre tidsperioder.

Om du har tagit för stor mängd av Leflunomide medac
Om du tar mera Leflunomide medac än vad du borde, kontakta din läkare eller sök annan medicinsk rådgivning. Om så är möjligt, ta med dina tabletter eller förpackningen till läkaren.

Om du har glömt att ta Leflunomide medac
Om du glömmer att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg, om det inte snart är dags för nästa dos. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta **omedelbart** din läkare och sluta använd Leflunomide medac:
- om du känner dig **svag**, yr eller har **svårigheter att andas**, eftersom detta kan vara symtom på en allvarlig allergisk reaktion.
- om du får **hudutslag** eller **slemhinneskador i munnen**, eftersom detta kan vara symtom på svåra, ibland livshotande, reaktioner (t.ex. Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom [DRESS]), se avsnitt 2.

Kontakta **omedelbart** din läkare om du upplever:
- **blekhet, trötthet** eller **ökad benägenhet för blåmärken**, eftersom detta kan tyda på blodsjukdom orsakad av en obalans mellan olika sorters blodkroppar i blodet.
- **trötthet, magsmärta** eller gulsot (gulfärgning av ögon och hud), eftersom detta kan tyda på allvarliga tillstånd såsom leverproblem som kan vara livshotande.
- symtom på **infektion** såsom **feber**, **ont i halsen** eller **hosta**, eftersom detta läkemedel kan öka risken för allvarliga infektioner som kan vara livshotande.
- **hosta** eller **andningssvårigheter** eftersom detta kan tyda på problem i lungorna (interstitiell lungsjukdom eller pulmonell hypertension).
- ovanliga **stickningar**, **svaghet** eller **smärta** i dina händer eller fötter eftersom dessa kan tyda på problem med dina nerver (perifer neuropati).

Vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 personer)
- en marginell sänkning av antalet vita blodkroppar (leukopeni),
- milda allergiska reaktioner,
- förlorad aptit, viktminskning (vanligen utan betydelse),
- trötthet (asteni),
- huvudvärk, yrsel,
- onormala hudförnimmelser såsom stickningar (parestesi),
- lindrigt ökat blodtryck,
- kolit (tarminflammation),
- diarré,
- illamående, kräkning,
- inflammation i munnen eller påverkad munslemhinna,
- buksmärta,

- förhöjning av vissa levervärden,
- håravfall,
- eksem, torr hud, utslag och klåda,
- seninflammation (smärta orsakad av inflammation i membranet som omger senan, vanligtvis i fötter eller händer),
- en ökning av vissa blodenzymer (kreatinkinas),
- perifer nervpåverkan i armar och ben (perifer neuropati).

Mindre vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 100 personer)
- en sänkning av antalet röda blodkroppar (anemi) och en sänkning av antalet blodplättar
- (trombocytopeni),
- en sänkning av kaliumnivån i blodet,
- ångest,
- smakförändringar,
- nässelfeber,
- senbristning,
- en ökning av fetthalterna i blodet (kolesterol och triglycerider),
- en minskning av fosfathalten i blodet.

Sällsynta biverkningar (kan drabba upp till 1 av 1 000 personer)
- ökning av antalet eosinofila blodkroppar (eosinofili); en lindrig sänkning av antalet vita blodkroppar (leukopeni); och en sänkning av antalet blodkroppar (pancytopeni),
- kraftigt ökat blodtryck,
- inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom),
- en ökning av vissa levervärden som kan utvecklas till allvarliga tillstånd som hepatit och gulsot,
- allvarliga infektioner så kallad sepsis, vilken kan vara livshotande,
- en ökning av vissa enzymer i blodet (laktatdehydrogenas).

Mycket sällsynta biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 000 personer)
- en markerad minskning av vissa vita blodkroppar (agranulocytos),
- svåra och möjligen allvarliga allergiska reaktioner,
- inflammation i de små blodkärlen (vaskulit, inklusive kutan nekrotiserande vaskulit),
- inflammation i bukspottkörteln (pankreatit),
- allvarlig leverskada så som leversvikt eller nekros, vilket kan få dödlig utgång,
- svåra, ibland livshotande, reaktioner (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme).

Andra biverkningar såsom njursvikt, en sänkning av urinsyra i blodet, pulmonell hypertension, manlig infertilitet (denna biverkan går tillbaka när behandlingen med detta läkemedel avslutas), kutan lupus (kännetecknas av utslag/rodnad på hudområden som utsätts för ljus), psoriasis (ny eller förvärrad) och DRESS kan också förekomma med okänd frekvens.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Leflunomide medac ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och burken efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är leflunomid.
  En tablett av Leflunomide medac 10 mg filmdragerade tabletter innehåller 10 mg leflunomid.
- Övriga innehållsämnen är: laktosmonohydrat, lågsubstituerad hyroxypropylcellulosa, tartarsyra, natriumlaurylsulfat och magnesiumstearat i tablettkärnan, såväl som lecitin (sojabönor), poly(vinylalkohol), talk, titandioxid (E171) och xantangummi i filmdrageringen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Leflunomide medac 10 mg filmdragerade tabletter är vita till nästan vita och runda med en diameter på ca 6 mm.

Tabletterna är förpackade i burkar.
Leflunomide medac 10 mg filmdragerade tabletter: Förpackningar om 30, 60, 90 eller 100 tabletter per burk är tillgängliga.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

Tillverkare

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Tyskland

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
Lamepro B.V.
Tél/Tel: +31 162 51 49 04
Leflunomide@medac.eu

Κύπρος
Gidamed Medical Supplies Ltd.
Τηλ: +357-257 510 30
Leflunomide@medac.eu

България

Luxembourg/Luxemburg

medac GmbH
Тел.:+49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Česká republika / Slovenská republika
medac GmbH organizacni slozka
Tel: +420 543 233 857
Leflunomid@medac.eu

Danmark / Norge / Sverige
medac
Tlf: +46 340 64 54 70
Leflunomid@medac.eu

Deutschland
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomid@medac.eu

Eesti / Latvija / Lietuva
ViaSana
Tel: +370 5 2788 414
Leflunomide@medac.eu

Ελλάδα
medac GmbH
Τηλ: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

España
Laboratorios Gebro Pharma, S.A.
Tel: +34 93 205 86 86
Leflunomida@medac.eu

France
medac s.a.s.
Tél: +33 437 66 14 70
Leflunomide@medac.eu

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46
Leflunomid@medac.eu

Ireland
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Ísland
Williams & Halls ehf.
Sími: +354 499 01 68
Leflunomide@medac.eu

Italia
medac Pharma S.r.l.
Tel: +39 06 515912 1

medac GmbH
Tél/Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Magyarország
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Malta
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Nederland
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Österreich
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Polska
medac GmbH Sp. z.o.o.
Tel: +48 22 430 00 30
Leflunomid@medac.eu

Portugal
medac GmbH - Sucursal em Portugal
Tel: +351 21 410 75 83
Leflunomida@medac.eu

România
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Slovenija
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomid@medac.eu

Suomi/Finland
medac GmbH sivuliike suomessa
Puh/Tel: +358 10 420 4000
Leflunomide@medac.eu

United Kingdom
medac UK
Tel: +44 (0)1786458086
Leflunomide@medac.eu

Leflunomide@medac.eu

Denna bipacksedel ändragodkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

Bipacksedel: Information till användaren

Leflunomide medac 15 mg filmdragerade tabletter
leflunomid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Leflunomide medac är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Leflunomide medac
3. Hur du använder Leflunomide medac
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Leflunomide medac ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Leflunomide medac är och vad det används för

Leflunomide medac tillhör en grupp läkemedel som kallas anti-reumatiska läkemedel. Leflunomide medac innehåller den aktiva substansen leflunomid.

Leflunomide medac används för behandling av vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit eller med aktiv psoriasisartrit.

Symtom på reumatoid artrit inkluderar inflammation av leder, svullnad, svårighet att röra sig och smärta. Andra symtom som kan påverka hela kroppen inkluderar minskad aptit, feber, minskad energi och anemi (brist på röda blodkroppar).

Symtom på aktiv psoriasisartrit inkluderar inflammation av leder, svullnad, svårighet att röra sig och smärta samt röda och fjällande fläckar på huden (hudskada).

2. Vad du behöver veta innan du använder Leflunomide medac

Använd inte Leflunomide medac:
- om du någon gång fått en **allergisk** reaktion av leflunomid (särskilt en allvarlig hudreaktion, ofta tillsammans med feber, ledsmärta, röda prickar på huden eller blåsor, t.ex. Stevens-Johnsons syndrom), jordnötter, soja eller av något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har **leverproblem**,
- om du har måttligt till svårt nedsatt **njurfunktion**,
- om du har en kraftig sänkning av **blodprotein(äggvite)koncentrationen** (hypoproteinemi),
- om du lider av någon sjukdom som försämrar ditt **immunförsvar** (ex AIDS),
- om du har försämrad **benmärgsfunktion** eller om antalet röda eller vita blodkroppar eller antalet blodplättar är lågt,
- om du lider av en allvarlig infektion,
- om du är **gravid**, tror att du kan vara gravid eller ammar.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Leflunomide medac

- om du någon gång haft **interstitiell lungsjukdom**.
- om du någon gång haft **tuberkulos** eller om du har varit i nära kontakt med någon som har eller har haft turberkulos. Din läkare kan komma att ta prover för att se om du har tuberkulos.
- om du är **man** och önskar skaffa barn. Eftersom det inte kan uteslutas att Leflunomide medac passerar över till sädesvätskan ska tillförlitligt preventivmedel användas under behandling med Leflunomide medac. Män som önskar skaffa barn bör kontakta sin läkare som kanske kommer råda dem att avbryta behandlingen med Leflunomide medac och ta vissa mediciner för att snabbt avlägsna Leflunomide medac från kroppen. Ett blodprov kommer bekräfta att Leflunomide medac har utsöndrats tillräckligt. Därefter bör du vänta i åtminstone ytterligare 3 månader innan du försöker skaffa barn.

Tala om för din läkare om du har diarré som pågår länge utan särskild orsak. Din läkare kan behöva utföra ytterligare tester för att undersöka vad det beror på.

Leflunomide medac kan påverka ditt blod, din lever, dina lungor eller nerver i dina armar eller ben. Leflunomide medac kan även orsaka allvarliga allergiska reaktioner (innefattande läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom [DRESS]), eller öka risken för att insjukna i allvarliga infektioner. För ytterligare information läs avsnitt 4 (Eventuella biverkningar).

DRESS uppträder till en början med influensaliknande symtom och utslag i ansiktet, följt av utbredda utslag och hög feber, ökade leverenzymnivåer som ses i blodprov och en ökning av en typ av vita blodkroppar (eosinofili) samt förstorade lymfknutor.

Din läkare kommer regelbundet ta **blodprover**, innan och under behandlingen med Leflunomide medac för att kontrollera ditt blod och din lever. Din läkare kommer även regelbundet att kontrollera ditt blodtryck eftersom Leflunomide medac kan orsaka förhöjt blodtryck.

Barn och ungdomar
Leflunomide medac rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Leflunomide medac
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel.

Detta är särskilt viktigt om du använder:
- andra läkemedel mot **reumatoid artrit** så som antimalariamedel (t.ex. klorokin och hydroxiklorokin); intramuskulärt eller oralt guld, D-penicillamin, azatioprin och andra immunosuppressiva läkemedel (t.ex. metotrexat) eftersom dessa kombinationer ej rekommenderas.
- warfarin och andra blodförtunnande läkemedel som tas via munnen, då kontroller är nödvändiga för att minska risken för biverkningar av det här läkemedlet
- teriflunomid vid multipel skleros
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid eller rosiglitazon vid diabetes
- daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel eller topotekan vid cancer
- duloxetin vid depression, urininkontinens eller njursjukdom hos diabetiker
- alosetron vid behandling av svår diarré
- teofyllin vid astma
- tizanidin, ett muskelavslappnande läkemedel
- orala antikonceptionsmedel (som innehåller etinylestradiol och levonorgestrel)
- cefaklor, bensylpenicillin (penicillin G), ciprofloxacin vid infektioner
- indometacin, ketoprofen vid smärta eller inflammation
- furosemid vid hjärtsjukdom (diuretikum, vätskedrivande)
- zidovudin vid HIV-infektion
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin vid hyperkolesterolemi (högt kolesterol)
- sulfasalazin vid inflammatorisk tarmsjukdom eller reumatoid artrit
- ett läkemedel som heter kolestyramin (används vid behandling av ökade blodfettvärden) och aktivt kol då dessa läkemedel kan minska kroppens upptag av Leflunomide medac.

Om du redan använder **icke-steroida antiinflammatoriska** läkemedel (NSAID) och/eller **kortikosteroider** kan du fortsätta ta dessa efter påbörjad behandling med Leflunomide medac.

Vaccinationer
Om du måste vaccineras be din läkare om råd. Vissa vacciner skall inte ges under behandling med Leflunomide medac, och under en period efter att behandlingen avslutats.

Leflunomide medac med mat, dryck och alkohol
Leflunomide medac kan tas oberoende av födointag. Intag av alkohol bör undvikas under behandling med Leflunomide medac. Konsumtion av alkohol under behandling kan öka risken för leverskada.

Graviditet och amning

Använd **inte** Leflunomide medac om du är eller tror att du kan vara **gravid**. Om du är gravid eller blir gravid under tiden du tar Leflunomide medac så ökar risken att få ett barn med allvarliga fosterskador. Fertila kvinnor skall inte använda Leflunomide medac utan att använda tillförlitligt preventivmedel.

Tala om för din läkare om du planerar att bli gravid efter avslutad behandling med Leflunomide medac eftersom du måste försäkra dig om att Leflunomide medac fullständigt utsöndrats från din kropp innan du försöker bli gravid. Detta kan ta upp till 2 år, men denna period kan kortas ned till några veckor om du tar särskilda läkemedel som påskyndar utsöndringen av Leflunomide medac från din kropp.
I båda fallen skall det bekräftas med ett blodprov att Leflunomide medac utsöndrats tillräckligt från din kropp. Därefter måste du vänta åtminstone ytterligare en månad innan du blir gravid.

För ytterligare information om laboratorietester, vänligen kontakta din läkare.

Om du misstänker att du är gravid under behandlingen med Leflunomide medac eller under de två följande åren efter avslutad behandling måste du kontakta din läkare **omedelbart** för ett graviditetstest. Om testet bekräftar att du är gravid, kan din läkare föreslå behandling med särskilda läkemedel för att snabbt avlägsna Leflunomide medac från din kropp eftersom detta kan minska risken för ditt barn.

Använd **inte** Leflunomide medac om du **ammar** eftersom Leflunomide medac kan utsöndras i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner
Leflunomide medac kan orsaka yrsel vilket kan försämra din koncentrations- och reaktionsförmåga. Om du känner dig påverkad skall du inte köra bil eller manövrera maskiner.

Leflunomide medac innehåller laktos.
Om din läkare har informerat dig om att du inte tål vissa sockerarter kontakta läkaren innan du börjar använda detta läkemedel.

Leflunomide medac innehåller sojalecitin.
Om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du inte använda detta läkemedel.

3. Hur du använder Leflunomide medac

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den vanliga startdosen är 100 mg Leflunomide medac en gång dagligen de första tre dagarna. Därefter, behöver de flesta:

- Vid reumatoid artrit: 10 till 20 mg Leflunomide medac en gång per dag, beroende på sjukdomens svårighetsgrad.

- Vid psoriasisartrit: 20 mg Leflunomide medac en gång per dag.

Svälj tabletten **hel** med riklig mängd **vatten**.

Det kan ta ca 4 veckor eller längre innan du känner en förbättring av ditt tillstånd. Vissa patienter kan t.o.m. känna ytterligare förbättring efter 4 till 6 månaders behandling.
Behandling med Leflunomide medac sker vanligtvis under längre tidsperioder.

Om du har tagit för stor mängd av Leflunomide medac
Om du tar mera Leflunomide medac än vad du borde, kontakta din läkare eller sök annan medicinsk rådgivning. Om så är möjligt, ta med dina tabletter eller förpackningen till läkaren.

Om du har glömt att ta Leflunomide medac
Om du glömmer att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg, om det inte snart är dags för nästa dos. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta **omedelbart** din läkare och sluta använd Leflunomide medac:
- om du känner dig **svag**, yr eller har **svårigheter att andas**, eftersom detta kan vara symtom på en allvarlig allergisk reaktion.
- om du får **hudutslag** eller **slemhinneskador i munnen**, eftersom detta kan vara symtom på svåra, ibland livshotande, reaktioner (t.ex. Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom [DRESS]), se avsnitt 2.

Kontakta **omedelbart** din läkare om du upplever:
- **blekhet, trötthet** eller **ökad benägenhet för blåmärken**, eftersom detta kan tyda på blodsjukdom orsakad av en obalans mellan olika sorters blodkroppar i blodet.
- **trötthet, magsmärta** eller gulsot (gulfärgning av ögon och hud), eftersom detta kan tyda på allvarliga tillstånd såsom leverproblem som kan vara livshotande.
- symtom på **infektion** såsom **feber**, **ont i halsen** eller **hosta**, eftersom detta läkemedel kan öka risken för allvarliga infektioner som kan vara livshotande.
- **hosta** eller **andningssvårigheter** eftersom detta kan tyda på problem i lungorna (interstitiell lungsjukdom eller pulmonell hypertension).
- ovanliga **stickningar**, **svaghet** eller **smärta** i dina händer eller fötter eftersom dessa kan tyda på problem med dina nerver (perifer neuropati).

Vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 personer)
- en marginell sänkning av antalet vita blodkroppar (leukopeni),
- milda allergiska reaktioner,
- förlorad aptit, viktminskning (vanligen utan betydelse),
- trötthet (asteni),
- huvudvärk, yrsel,
- onormala hudförnimmelser såsom stickningar (parestesi),
- lindrigt ökat blodtryck,
- kolit (tarminflammation),
- diarré,
- illamående, kräkning,
- inflammation i munnen eller påverkad munslemhinna,
- buksmärta,

- förhöjning av vissa levervärden,
- håravfall,
- eksem, torr hud, utslag och klåda,
- seninflammation (smärta orsakad av inflammation i membranet som omger senan, vanligtvis i fötter eller händer),
- en ökning av vissa blodenzymer (kreatinkinas),
- perifer nervpåverkan i armar och ben (perifer neuropati).

Mindre vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 100 personer)
- en sänkning av antalet röda blodkroppar (anemi) och en sänkning av antalet blodplättar
- (trombocytopeni),
- en sänkning av kaliumnivån i blodet,
- ångest,
- smakförändringar,
- nässelfeber,
- senbristning,
- en ökning av fetthalterna i blodet (kolesterol och triglycerider),
- en minskning av fosfathalten i blodet.

Sällsynta biverkningar (kan drabba upp till 1 av 1 000 personer)
- ökning av antalet eosinofila blodkroppar (eosinofili); en lindrig sänkning av antalet vita blodkroppar (leukopeni); och en sänkning av antalet blodkroppar (pancytopeni),
- kraftigt ökat blodtryck,
- inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom),
- en ökning av vissa levervärden som kan utvecklas till allvarliga tillstånd som hepatit och gulsot,
- allvarliga infektioner så kallad sepsis, vilken kan vara livshotande,
- en ökning av vissa enzymer i blodet (laktatdehydrogenas).

Mycket sällsynta biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 000 personer)
- en markerad minskning av vissa vita blodkroppar (agranulocytos),
- svåra och möjligen allvarliga allergiska reaktioner,
- inflammation i de små blodkärlen (vaskulit, inklusive kutan nekrotiserande vaskulit),
- inflammation i bukspottkörteln (pankreatit),
- allvarlig leverskada så som leversvikt eller nekros, vilket kan få dödlig utgång,
- svåra, ibland livshotande, reaktioner (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme).

Andra biverkningar såsom njursvikt, en sänkning av urinsyra i blodet, pulmonell hypertension, manlig infertilitet (denna biverkan går tillbaka när behandlingen med detta läkemedel avslutas), kutan lupus (kännetecknas av utslag/rodnad på hudområden som utsätts för ljus), psoriasis (ny eller förvärrad) och DRESS kan också förekomma med okänd frekvens.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Leflunomide medac ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och burken efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är leflunomid.
  En tablett av Leflunomide medac 15 mg filmdragerade tabletter innehåller 15 mg leflunomid.
- Övriga innehållsämnen är: laktosmonohydrat, lågsubstituerad hyroxypropylcellulosa, tartarsyra, natriumlaurylsulfat och magnesiumstearat i tablettkärnan, såväl som lecitin (sojabönor), poly(vinylalkohol), talk, titandioxid (E171) och xantangummi i filmdrageringen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Leflunomide medac 15 mg filmdragerade tabletter är vita till nästan vita och runda med en diameter på ca 7 mm. Ena sidan av tabletten är präglad med ”15”.

Tabletterna är förpackade i burkar.
Leflunomide medac 15 mg filmdragerade tabletter: Förpackningar om 30, 60, 90 eller 100 tabletter per burk är tillgängliga.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

Tillverkare

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Tyskland

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
Lamepro B.V.
Tél/Tel: +31 162 51 49 04
Leflunomide@medac.eu

Κύπρος
Gidamed Medical Supplies Ltd.
Τηλ: +357-257 510 30
Leflunomide@medac.eu

България

Luxembourg/Luxemburg

medac GmbH
Тел.:+49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Česká republika / Slovenská republika
medac GmbH organizacni slozka
Tel: +420 543 233 857
Leflunomid@medac.eu

Danmark / Norge / Sverige
medac
Tlf: +46 340 64 54 70
Leflunomid@medac.eu

Deutschland
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomid@medac.eu

Eesti / Latvija / Lietuva
ViaSana
Tel: +370 5 2788 414
Leflunomide@medac.eu

Ελλάδα
medac GmbH
Τηλ: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

España
Laboratorios Gebro Pharma, S.A.
Tel: +34 93 205 86 86
Leflunomida@medac.eu

France
medac s.a.s.
Tél: +33 437 66 14 70
Leflunomide@medac.eu

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46
Leflunomid@medac.eu

Ireland
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Ísland
Williams & Halls ehf.
Sími: +354 499 01 68
Leflunomide@medac.eu

Italia
medac Pharma S.r.l.
Tel: +39 06 515912 1

medac GmbH
Tél/Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Magyarország
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Malta
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Nederland
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Österreich
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Polska
medac GmbH Sp. z.o.o.
Tel: +48 22 430 00 30
Leflunomid@medac.eu

Portugal
medac GmbH - Sucursal em Portugal
Tel: +351 21 410 75 83
Leflunomida@medac.eu

România
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Slovenija
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomid@medac.eu

Suomi/Finland
medac GmbH sivuliike suomessa
Puh/Tel: +358 10 420 4000
Leflunomide@medac.eu

United Kingdom
medac UK
Tel: +44 (0)1786458086
Leflunomide@medac.eu

Leflunomide@medac.eu

Denna bipacksedel ändragodkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

Bipacksedel: Information till användaren

Leflunomide medac 20 mg filmdragerade tabletter
leflunomid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Leflunomide medac är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Leflunomide medac
3. Hur du använder Leflunomide medac
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Leflunomide medac ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Leflunomide medac är och vad det används för

Leflunomide medac tillhör en grupp läkemedel som kallas anti-reumatiska läkemedel. Leflunomide medac innehåller den aktiva substansen leflunomid.

Leflunomide medac används för behandling av vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit eller med aktiv psoriasisartrit.

Symtom på reumatoid artrit inkluderar inflammation av leder, svullnad, svårighet att röra sig och smärta. Andra symtom som kan påverka hela kroppen inkluderar minskad aptit, feber, minskad energi och anemi (brist på röda blodkroppar).

Symtom på aktiv psoriasisartrit inkluderar inflammation av leder, svullnad, svårighet att röra sig och smärta samt röda och fjällande fläckar på huden (hudskada).

2. Vad du behöver veta innan du använder Leflunomide medac

Använd inte Leflunomide medac:
- om du någon gång fått en **allergisk** reaktion av leflunomid (särskilt en allvarlig hudreaktion, ofta tillsammans med feber, ledsmärta, röda prickar på huden eller blåsor, t.ex. Stevens-Johnsons syndrom), jordnötter, soja eller av något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har **leverproblem**,
- om du har måttligt till svårt nedsatt **njurfunktion**,
- om du har en kraftig sänkning av **blodprotein(äggvite)koncentrationen** (hypoproteinemi),
- om du lider av någon sjukdom som försämrar ditt **immunförsvar** (ex AIDS),
- om du har försämrad **benmärgsfunktion** eller om antalet röda eller vita blodkroppar eller antalet blodplättar är lågt,
- om du lider av en allvarlig infektion,
- om du är **gravid**, tror att du kan vara gravid eller ammar.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Leflunomide medac

- om du någon gång haft **interstitiell lungsjukdom**.
- om du någon gång haft **tuberkulos** eller om du har varit i nära kontakt med någon som har eller har haft turberkulos. Din läkare kan komma att ta prover för att se om du har tuberkulos.
- om du är **man** och önskar skaffa barn. Eftersom det inte kan uteslutas att Leflunomide medac passerar över till sädesvätskan ska tillförlitligt preventivmedel användas under behandling med Leflunomide medac. Män som önskar skaffa barn bör kontakta sin läkare som kanske kommer råda dem att avbryta behandlingen med Leflunomide medac och ta vissa mediciner för att snabbt avlägsna Leflunomide medac från kroppen. Ett blodprov kommer bekräfta att Leflunomide medac har utsöndrats tillräckligt. Därefter bör du vänta i åtminstone ytterligare 3 månader innan du försöker skaffa barn.

Tala om för din läkare om du har diarré som pågår länge utan särskild orsak. Din läkare kan behöva utföra ytterligare tester för att undersöka vad det beror på.

Leflunomide medac kan påverka ditt blod, din lever, dina lungor eller nerver i dina armar eller ben. Leflunomide medac kan även orsaka allvarliga allergiska reaktioner (innefattande läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom [DRESS]), eller öka risken för att insjukna i allvarliga infektioner. För ytterligare information läs avsnitt 4 (Eventuella biverkningar).

DRESS uppträder till en början med influensaliknande symtom och utslag i ansiktet, följt av utbredda utslag och hög feber, ökade leverenzymnivåer som ses i blodprov och en ökning av en typ av vita blodkroppar (eosinofili) samt förstorade lymfknutor.

Din läkare kommer regelbundet ta **blodprover**, innan och under behandlingen med Leflunomide medac för att kontrollera ditt blod och din lever. Din läkare kommer även regelbundet att kontrollera ditt blodtryck eftersom Leflunomide medac kan orsaka förhöjt blodtryck.

Barn och ungdomar
Leflunomide medac rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Leflunomide medac
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel.

Detta är särskilt viktigt om du använder:
- andra läkemedel mot **reumatoid artrit** så som antimalariamedel (t.ex. klorokin och hydroxiklorokin); intramuskulärt eller oralt guld, D-penicillamin, azatioprin och andra immunosuppressiva läkemedel (t.ex. metotrexat) eftersom dessa kombinationer ej rekommenderas.
- warfarin och andra blodförtunnande läkemedel som tas via munnen, då kontroller är nödvändiga för att minska risken för biverkningar av det här läkemedlet
- teriflunomid vid multipel skleros
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid eller rosiglitazon vid diabetes
- daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel eller topotekan vid cancer
- duloxetin vid depression, urininkontinens eller njursjukdom hos diabetiker
- alosetron vid behandling av svår diarré
- teofyllin vid astma
- tizanidin, ett muskelavslappnande läkemedel
- orala antikonceptionsmedel (som innehåller etinylestradiol och levonorgestrel)
- cefaklor, bensylpenicillin (penicillin G), ciprofloxacin vid infektioner
- indometacin, ketoprofen vid smärta eller inflammation
- furosemid vid hjärtsjukdom (diuretikum, vätskedrivande)
- zidovudin vid HIV-infektion
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin vid hyperkolesterolemi (högt kolesterol)
- sulfasalazin vid inflammatorisk tarmsjukdom eller reumatoid artrit
- ett läkemedel som heter kolestyramin (används vid behandling av ökade blodfettvärden) och aktivt kol då dessa läkemedel kan minska kroppens upptag av Leflunomide medac.

Om du redan använder **icke-steroida antiinflammatoriska** läkemedel (NSAID) och/eller **kortikosteroider** kan du fortsätta ta dessa efter påbörjad behandling med Leflunomide medac.

Vaccinationer
Om du måste vaccineras be din läkare om råd. Vissa vacciner skall inte ges under behandling med Leflunomide medac, och under en period efter att behandlingen avslutats.

Leflunomide medac med mat, dryck och alkohol
Leflunomide medac kan tas oberoende av födointag. Intag av alkohol bör undvikas under behandling med Leflunomide medac. Konsumtion av alkohol under behandling kan öka risken för leverskada.

Graviditet och amning

Använd **inte** Leflunomide medac om du är eller tror att du kan vara **gravid**. Om du är gravid eller blir gravid under tiden du tar Leflunomide medac så ökar risken att få ett barn med allvarliga fosterskador. Fertila kvinnor skall inte använda Leflunomide medac utan att använda tillförlitligt preventivmedel.

Tala om för din läkare om du planerar att bli gravid efter avslutad behandling med Leflunomide medac eftersom du måste försäkra dig om att Leflunomide medac fullständigt utsöndrats från din kropp innan du försöker bli gravid. Detta kan ta upp till 2 år, men denna period kan kortas ned till några veckor om du tar särskilda läkemedel som påskyndar utsöndringen av Leflunomide medac från din kropp.
I båda fallen skall det bekräftas med ett blodprov att Leflunomide medac utsöndrats tillräckligt från din kropp. Därefter måste du vänta åtminstone ytterligare en månad innan du blir gravid.

För ytterligare information om laboratorietester, vänligen kontakta din läkare.

Om du misstänker att du är gravid under behandlingen med Leflunomide medac eller under de två följande åren efter avslutad behandling måste du kontakta din läkare **omedelbart** för ett graviditetstest. Om testet bekräftar att du är gravid, kan din läkare föreslå behandling med särskilda läkemedel för att snabbt avlägsna Leflunomide medac från din kropp eftersom detta kan minska risken för ditt barn.

Använd **inte** Leflunomide medac om du **ammar** eftersom Leflunomide medac kan utsöndras i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner
Leflunomide medac kan orsaka yrsel vilket kan försämra din koncentrations- och reaktionsförmåga. Om du känner dig påverkad skall du inte köra bil eller manövrera maskiner.

Leflunomide medac innehåller laktos.
Om din läkare har informerat dig om att du inte tål vissa sockerarter kontakta läkaren innan du börjar använda detta läkemedel.

Leflunomide medac innehåller sojalecitin.
Om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du inte använda detta läkemedel.

3. Hur du använder Leflunomide medac

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den vanliga startdosen är 100 mg Leflunomide medac en gång dagligen de första tre dagarna. Därefter, behöver de flesta:

- Vid reumatoid artrit: 10 till 20 mg Leflunomide medac en gång per dag, beroende på sjukdomens svårighetsgrad.

- Vid psoriasisartrit: 20 mg Leflunomide medac en gång per dag.

Svälj tabletten **hel** med riklig mängd **vatten**.

Det kan ta ca 4 veckor eller längre innan du känner en förbättring av ditt tillstånd. Vissa patienter kan t.o.m. känna ytterligare förbättring efter 4 till 6 månaders behandling.
Behandling med Leflunomide medac sker vanligtvis under längre tidsperioder.

Om du har tagit för stor mängd av Leflunomide medac
Om du tar mera Leflunomide medac än vad du borde, kontakta din läkare eller sök annan medicinsk rådgivning. Om så är möjligt, ta med dina tabletter eller förpackningen till läkaren.

Om du har glömt att ta Leflunomide medac
Om du glömmer att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg, om det inte snart är dags för nästa dos. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta **omedelbart** din läkare och sluta använd Leflunomide medac:
- om du känner dig **svag**, yr eller har **svårigheter att andas**, eftersom detta kan vara symtom på en allvarlig allergisk reaktion.
- om du får **hudutslag** eller **slemhinneskador i munnen**, eftersom detta kan vara symtom på svåra, ibland livshotande, reaktioner (t.ex. Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom [DRESS]), se avsnitt 2.

Kontakta **omedelbart** din läkare om du upplever:
- **blekhet, trötthet** eller **ökad benägenhet för blåmärken**, eftersom detta kan tyda på blodsjukdom orsakad av en obalans mellan olika sorters blodkroppar i blodet.
- **trötthet, magsmärta** eller gulsot (gulfärgning av ögon och hud), eftersom detta kan tyda på allvarliga tillstånd såsom leverproblem som kan vara livshotande.
- symtom på **infektion** såsom **feber**, **ont i halsen** eller **hosta**, eftersom detta läkemedel kan öka risken för allvarliga infektioner som kan vara livshotande.
- **hosta** eller **andningssvårigheter** eftersom detta kan tyda på problem i lungorna (interstitiell lungsjukdom eller pulmonell hypertension).
- ovanliga **stickningar**, **svaghet** eller **smärta** i dina händer eller fötter eftersom dessa kan tyda på problem med dina nerver (perifer neuropati).

Vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 personer)
- en marginell sänkning av antalet vita blodkroppar (leukopeni),
- milda allergiska reaktioner,
- förlorad aptit, viktminskning (vanligen utan betydelse),
- trötthet (asteni),
- huvudvärk, yrsel,
- onormala hudförnimmelser såsom stickningar (parestesi),
- lindrigt ökat blodtryck,
- kolit (tarminflammation),
- diarré,
- illamående, kräkning,
- inflammation i munnen eller påverkad munslemhinna,
- buksmärta,

- förhöjning av vissa levervärden,
- håravfall,
- eksem, torr hud, utslag och klåda,
- seninflammation (smärta orsakad av inflammation i membranet som omger senan, vanligtvis i fötter eller händer),
- en ökning av vissa blodenzymer (kreatinkinas),
- perifer nervpåverkan i armar och ben (perifer neuropati).

Mindre vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 100 personer)
- en sänkning av antalet röda blodkroppar (anemi) och en sänkning av antalet blodplättar
- (trombocytopeni),
- en sänkning av kaliumnivån i blodet,
- ångest,
- smakförändringar,
- nässelfeber,
- senbristning,
- en ökning av fetthalterna i blodet (kolesterol och triglycerider),
- en minskning av fosfathalten i blodet.

Sällsynta biverkningar (kan drabba upp till 1 av 1 000 personer)
- ökning av antalet eosinofila blodkroppar (eosinofili); en lindrig sänkning av antalet vita blodkroppar (leukopeni); och en sänkning av antalet blodkroppar (pancytopeni),
- kraftigt ökat blodtryck,
- inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom),
- en ökning av vissa levervärden som kan utvecklas till allvarliga tillstånd som hepatit och gulsot,
- allvarliga infektioner så kallad sepsis, vilken kan vara livshotande,
- en ökning av vissa enzymer i blodet (laktatdehydrogenas).

Mycket sällsynta biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 000 personer)
- en markerad minskning av vissa vita blodkroppar (agranulocytos),
- svåra och möjligen allvarliga allergiska reaktioner,
- inflammation i de små blodkärlen (vaskulit, inklusive kutan nekrotiserande vaskulit),
- inflammation i bukspottkörteln (pankreatit),
- allvarlig leverskada så som leversvikt eller nekros, vilket kan få dödlig utgång,
- svåra, ibland livshotande, reaktioner (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme).

Andra biverkningar såsom njursvikt, en sänkning av urinsyra i blodet, pulmonell hypertension, manlig infertilitet (denna biverkan går tillbaka när behandlingen med detta läkemedel avslutas), kutan lupus (kännetecknas av utslag/rodnad på hudområden som utsätts för ljus), psoriasis (ny eller förvärrad) och DRESS kan också förekomma med okänd frekvens.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Leflunomide medac ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och burken efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är leflunomid.
  En tablett av Leflunomide medac 20 mg filmdragerade tabletter innehåller 20 mg leflunomid.
- Övriga innehållsämnen är: laktosmonohydrat, lågsubstituerad hyroxypropylcellulosa, tartarsyra, natriumlaurylsulfat och magnesiumstearat i tablettkärnan, såväl som lecitin (sojabönor), poly(vinylalkohol), talk, titandioxid (E171) och xantangummi i filmdrageringen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Leflunomide medac 20 mg filmdragerade tabletter är vita till nästan vita med en diameter på ca 8 mm och en brytskåra på ena sidan av tabletten. Tabletten kan delas i två lika stora delar.

Tabletterna är förpackade i burkar.
Leflunomide medac 20 mg filmdragerade tabletter: Förpackningar om 15, 30, 60, 90 eller 100 tabletter per burk är tillgängliga.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

Tillverkare

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Tyskland

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
Lamepro B.V.
Tél/Tel: +31 162 51 49 04
Leflunomide@medac.eu

Κύπρος
Gidamed Medical Supplies Ltd.
Τηλ: +357-257 510 30
Leflunomide@medac.eu

България

Luxembourg/Luxemburg

medac GmbH
Тел.:+49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Česká republika / Slovenská republika
medac GmbH organizacni slozka
Tel: +420 543 233 857
Leflunomid@medac.eu

Danmark / Norge / Sverige
medac
Tlf: +46 340 64 54 70
Leflunomid@medac.eu

Deutschland
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomid@medac.eu

Eesti / Latvija / Lietuva
ViaSana
Tel: +370 5 2788 414
Leflunomide@medac.eu

Ελλάδα
medac GmbH
Τηλ: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

España
Laboratorios Gebro Pharma, S.A.
Tel: +34 93 205 86 86
Leflunomida@medac.eu

France
medac s.a.s.
Tél: +33 437 66 14 70
Leflunomide@medac.eu

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46
Leflunomid@medac.eu

Ireland
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Ísland
Williams & Halls ehf.
Sími: +354 499 01 68
Leflunomide@medac.eu

Italia
medac Pharma S.r.l.
Tel: +39 06 515912 1

medac GmbH
Tél/Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Magyarország
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Malta
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Nederland
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Österreich
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Polska
medac GmbH Sp. z.o.o.
Tel: +48 22 430 00 30
Leflunomid@medac.eu

Portugal
medac GmbH - Sucursal em Portugal
Tel: +351 21 410 75 83
Leflunomida@medac.eu

România
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomide@medac.eu

Slovenija
medac GmbH
Tel: +49 4103 8006-0
Leflunomid@medac.eu

Suomi/Finland
medac GmbH sivuliike suomessa
Puh/Tel: +358 10 420 4000
Leflunomide@medac.eu

United Kingdom
medac UK
Tel: +44 (0)1786458086
Leflunomide@medac.eu

Leflunomide@medac.eu

Denna bipacksedel ändragodkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.