

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Leflunomide Teva 10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg leflunomid.

Hjelpestoffer *med kjent effekt*:

Hver tablett inneholder 97,25 mg laktosemonohydrat og 3,125 mg vannfri laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Hvite, runde filmdrasjerte tabletter, preget med "10" på den ene siden og "L" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Leflunomid er indisert for behandling av voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt som et sykdomsmodifiserende antirevmatisk middel (DMARD).

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

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

Dosering

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

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

Ingen dosejusteringer er anbefalt for pasienter med mild nyreinsuffisiens.

Ingen dosejusteringer er nødvendig for pasienter over 65 år.

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Leflunomide Teva tabletter bør svelges hele med en tilstrekkelig mengde væske. Absorpsjonsgraden av leflunomid påvirkes ikke av samtidig inntak av mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet (spesielt ved tidligere Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme) eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. .

- Pasienter med nedsatt leverfunksjon.
- Pasienter med alvorlig immunsvikt, f.eks. AIDS.
- Pasienter med signifikant nedsatt benmargsfunksjon eller signifikant anemi, leukopeni, nøytropeni eller trombocytopeni av andre grunner enn revmatoid artritt.
- Pasienter med alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).
- Pasienter med moderat til alvorlig nyreinsuffisiens, da det ikke foreligger tilstrekkelig klinisk erfaring for denne pasientgruppen.
- Pasienter med alvorlig hypoproteinemi, f.eks. nefrotisk syndrom.
- Gravide eller fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon under behandling med leflunomid, og deretter så lenge plasmanivåene av den aktive metabolitten er over 0,02 mg/l (se pkt. 4.6). Graviditet må utelukkes før initiering av leflunomidbehandling.
- Ammende kvinner (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

For utvaskningsprosedyre og andre anbefalinger i tilfelle ønske om graviditet, eller dersom utilsiktet graviditet skulle oppstå, se pkt. 4.6.

Leverpåvirkninger

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

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

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

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

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

Hematologiske reaksjoner

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

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

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

Kombinasjon med andre behandlingsregimer

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

Forsiktighet må utvises når leflunomid gis sammen med legemidler som metaboliseres av CYP2C9, slik som fenytoin, warfarin, fenpropukonon og tolbutamid. Unntatt fra dette er ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Bytte til annen behandling

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

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

Hudreaksjoner

Ved ulcerøs stomatitt bør behandling med leflunomid seponeres.

Svært sjeldne tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert hos pasienter behandlet med leflunomid. Så snart hud- og/eller slimhinnereaksjoner observeres, noe som styrker mistanken om slike alvorlige reaksjoner, skal behandlingen med Leflunomide Teva og annen mulig assosiert behandling avbrytes, og utvaskingsprosedyre av leflunomid straks initieres. I slike tilfeller er en fullstendig utvasking meget viktig, og ny behandling med leflunomid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

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

Infeksjoner

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

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

Risikoen for tuberkulose bør vurderes. En tuberkulinreaksjonstest bør overveies hos pasienter med andre tuberkuloserisikofaktorer

Respiratoriske reaksjoner

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

Perifer nevropati

Tilfeller av perifer nevropati har blitt rapportert hos pasienter som tar Leflunomide Teva. Seponering av Leflunomide Teva førte til bedring hos de fleste pasientene. Imidlertid var det stor variasjon i endelig utfall, dvs. hos noen pasienter gikk nevropatien helt tilbake, mens andre pasienter fikk vedvarende symptomer. Alder over 60 år, samtidig bruk av nevrotoksiske legemidler og diabetes kan øke risikoen for perifer nevropati. Hvis en pasient som tar Leflunomide Teva utvikler perifer nevropati, bør seponering og utvaskingsprosedyre vurderes (se pkt. 4.4).

Blodtrykk

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

Reproduksjon (anbefalinger for menn)

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

Det finnes ingen spesifikke data vedrørende risikoen for føtal toksisitet overført fra far til foster. Dyrestudier har ikke blitt utført for å evaluere denne spesifikke risikoen. For å minimalisere eventuell risiko, bør menn som ønsker å bli far vurdere å seponere leflunomid samt ta 8 g kolestyramin 3 ganger daglig i 11 dager eller 50 g aktivt kull 4 ganger daglig i 11 dager.

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

Utvaskingsprosedyre

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

Laktose

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

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

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

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

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

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

Enzymene som er involvert i metabolismen av leflunomid og dets metabolitter er ikke nøyaktig klarlagt. En *in vivo* interaksjonsstudie med cimetidin (uspesifikk cytokrom P450-hemmer) har ikke vist signifikant interaksjon. Etter samtidig administrering av en enkelt dose leflunomid til personer som fikk flere doser av rifampicin (uspesifikk cytokrom P450-aktivator), økte maksimumnivåene av A771726 med ca. 40 %, mens AUC ikke ble endret signifikant. Virkningsmekanismen er ukjent.

In vitro-studier tyder på at A771726 hemmer aktiviteten av cytokrom P450C9 (CYP2C9). Det ble ikke observert sikkerhetsproblemer i kliniske studier hvor leflunomid og NSAID-preparater med CYP2C9-metabolisering ble gitt samtidig. Forsiktighet bør utvises når leflunomid gis sammen med legemidler (med unntak av NSAIDs) som metaboliseres via CYP2C9, slik som fenytoin, warfarin, fenpropion og tolbutamid.

I en studie hvor leflunomid ble gitt samtidig med en trifasisk p-pille inneholdende 30 mikrogram etinyløstradiol til friske frivillige kvinner, ble ikke antikonsepsjonseffekten redusert, og A771726-farmakokinetikken var innenfor de forventede områdene.

Vaksinasjoner

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

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

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

Behandlingspause

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

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

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

Utvaskingsprosedyre

Etter seponering av leflunomid gis:

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

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

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

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

Amming

Dyrestudier indikerer at leflunomid og dets metabolitter passerer over i brystmelk. Ammende skal derfor ikke bruke leflunomid.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

Klassifisering av forventede bivirkningsfrekvenser:

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

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Sjeldne: alvorlige infeksjoner, inklusive sepsis som kan være fatal

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

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

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

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

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

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

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: angst

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: parestesi, hodepine, svimmelhet, perifer nevropati

Hjertesykdommer

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

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: interstitiell lungesykdom (inkl. interstitiell pneumoni) som kan være livstruende

Gastrointestinale sykdommer

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

Sykdommer i lever og galleveier

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

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: økt hårtap, eksem, utslett (inkludert makulopapuløst utslett), pruritus, tørr hud

Mindre vanlige: urtikaria
Svært sjeldne: toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erytema multiforme
Ikke kjent: kutan lupus erythematosus, pustuløs psoriasis eller forverret psoriasis

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: tenosynovitt
Mindre vanlige: seneruptur

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent: nyresvikt

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Ikke kjent: marginal (reversibel) reduksjon av sædkonsentrasjon, totalt sædantall og hurtig progressiv bevegelighet

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlig: anoreksi, vekttap (vanligvis ubetydelig), asteni

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

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

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

Disse utvaskingsprosedyrene kan gjentas hvis klinisk nødvendig.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Humanfarmakologi

Leflunomid er et sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel med antiproliferative egenskaper.

Dyrefarmakologi

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

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Revmatoid artritt

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

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

Studier etter markedsføringstidspunkt

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

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

steady-state ca. 35 mikrogram/ml. Ved steady-state akkumulerer plasmakonsentrasjonene 33 - 35 ganger sammenlignet med enkeltdose.

Distribusjon

I humant plasma er A771726 i uttalt grad proteinbundet (albumin). Den ubundne fraksjonen av A771726 er ca. 0,62 %. Bindingen av A771726 er lineær i det terapeutiske konsentrasjonsområdet. Binding av A771726 syntes å være litt redusert og mer variabel i plasma fra pasienter med revmatoid artritt eller kronisk nyreinsuffisiens. Den uttalte proteinbindingen av A771726 kan føre til fortregning av andre legemidler med høy proteinbinding. *In vitro*-studier på plasmaproteinbindingsinteraksjoner med warfarin ved klinisk relevante konsentrasjoner, viste imidlertid ingen interaksjoner. Tilsvarende studier viste at ibuprofen og diklofenak ikke fortregte A771726, mens den ubundne fraksjonen av A771726 økte 2 - 3 ganger ved tilstedeværelse av tolbutamid. A771726 fortregte ibuprofen, diklofenak og tolbutamid, men den ubundne fraksjonen av disse legemidlene økte kun med 10 % - 50 %. Det finnes ingen indikasjoner på at disse effektene er klinisk relevante. I overensstemmelse med den uttalte proteinbindingen, har A771726 et lite distribusjonsvolum (ca. 11 liter). Det skjer ikke fortrinnsberettiget opptak i erytrocytter.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

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

Eldre

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

I en karsinogenisitetsstudie på rotter viste leflunomid ikke karsinogent potensiale. I en karsinogenisitetsstudie på mus ble det observert økt forekomst av malignt lymfom hos hanner i den gruppen som fikk høyeste dose. Dette ble antatt å være på grunn av den immunsuppressive aktivitet av leflunomid. Hos hunnmus ble det observert en doseavhengig økt forekomst av bronkiolære adenomer og lungekarsinomer. Betydningen av disse funnene hos mus for den kliniske bruken av leflunomid er usikker.

Leflunomid er ikke antigen i dyremodeller.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Povidon

Krysspovidon type A

Pregelatinisert maisstivelse

Talkum

Silika, kolloidal vannfri

Laktose, vannfri

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Titandioksid (E171)

Polydekstrose (E1200)

Hypromellose (E464)
Trietylsitrat (E1505)
Makrogol 8000

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

HDPE bokser: 2 år
Blisterpakninger: 2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

HDPE bokser: Oppbevares ved høyst 30 °C.
Blisterpakninger: Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE bokser med polypropylen skrukork. Pakningsstørrelser á 30 og 100 filmdrasjerte tabletter.

OPA/Alu/PVC – Aluminium blisterpakninger. Pakningsstørrelser á 28, 30 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/675/001-005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10 Mars 2011

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Leflunomide Teva 20 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg leflunomid.

Hjelpestoffer *med kjent effekt*:

Hver tablett inneholder 194,5 mg laktosemonohydrat og 6,25 mg vannfri laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Mørk beige, trekantede filmdrasjerte tabletter, preget med "20" på den ene siden og "L" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Leflunomid er indisert for behandling av voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt som et sykdomsmodifiserende antirevmatisk middel (DMARD).

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

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

Dosering

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

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

Ingen dosejusteringer er anbefalt for pasienter med mild nyreinsuffisiens.

Ingen dosejusteringer er nødvendig for pasienter over 65 år.

Pediatrik populasjon

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

Administrasjonsmåte

Leflunomide Teva tabletter bør svelges hele med en tilstrekkelig mengde væske. Absorpsjonsgraden av leflunomid påvirkes ikke av samtidig inntak av mat.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Den aktive metabolitten til leflunomid, A771726, har lang halveringstid, vanligvis 1 - 4 uker.

Alvorlige bivirkninger kan oppstå (f.eks. hepatotoksisitet, hematotoksisitet eller allergiske reaksjoner, se nedenfor), selv om behandlingen med leflunomid er avsluttet. Dersom slike tilstander inntreffer, eller dersom A771726 av andre grunner raskt må fjernes fra kroppen, må utvaskningsprosedyren følges. Prosedyren kan gjentas når det er klinisk nødvendig.

For utvaskningsprosedyre og andre anbefalinger i tilfelle ønske om graviditet, eller dersom utilsiktet graviditet skulle oppstå, se pkt. 4.6.

Leverpåvirkninger

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

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

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

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

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

Hematologiske reaksjoner

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

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

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

Kombinasjon med andre behandlingsregimer

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

Forsiktighet må utvises når leflunomid gis sammen med legemidler som metaboliseres av CYP2C9, slik som fenytoin, warfarin, fenpropukon og tolbutamid. Unntatt fra dette er ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Bytte til annen behandling

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

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

Hudreaksjoner

Ved ulcerøs stomatitt bør behandling med leflunomid seponeres.

Svært sjeldne tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert hos pasienter behandlet med leflunomid. Så snart hud- og/eller slimhinnereaksjoner observeres, noe som styrker mistanken om slike alvorlige reaksjoner, skal behandlingen med Leflunomide Teva og annen mulig assosiert behandling avbrytes, og utvaskingsprosedyre av leflunomid straks initieres. I slike tilfeller er en fullstendig utvasking meget viktig, og ny behandling med leflunomid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

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

Infeksjoner

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

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

Risikoen for tuberkulose bør vurderes. En tuberkulinreaksjonstest bør overveies hos pasienter med andre tuberkuloserisikofaktorer.

Respiratoriske reaksjoner

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

Perifer nevropati

Tilfeller av perifer nevropati har blitt rapportert hos pasienter som tar Leflunomide Teva. Seponering av Leflunomide Teva førte til bedring hos de fleste pasientene. Imidlertid var det stor variasjon i endelig utfall, dvs. hos noen pasienter gikk nevropatien helt tilbake, mens andre pasienter fikk vedvarende symptomer. Alder over 60 år, samtidig bruk av nevrotoksiske legemidler og diabetes kan øke risikoen for perifer nevropati. Hvis en pasient som tar Leflunomide Teva utvikler perifer nevropati, bør seponering og utvaskingsprosedyre vurderes (se pkt. 4.4).

Blodtrykk

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

Reproduksjon (anbefalinger for menn)

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

Det finnes ingen spesifikke data vedrørende risikoen for føtal toksisitet overført fra far til foster. Dyrestudier har ikke blitt utført for å evaluere denne spesifikke risikoen. For å minimalisere eventuell risiko, bør menn som ønsker å bli far vurdere å seponere leflunomid samt ta 8 g kolestyramin 3 ganger daglig i 11 dager eller 50 g aktivt kull 4 ganger daglig i 11 dager.

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

Utvaskingsprosedyre

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

Laktose

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

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

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

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

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

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

Enzymene som er involvert i metabolismeringen av leflunomid og dets metabolitter er ikke nøyaktig klarlagt. En *in vivo* interaksjonsstudie med cimetidin (uspesifikk cytokrom P450-hemmer) har ikke vist signifikant interaksjon. Etter samtidig administrering av en enkelt dose leflunomid til personer som fikk flere doser av rifampicin (uspesifikk cytokrom P450-aktivator), økte maksimumnivåene av A771726 med ca. 40 %, mens AUC ikke ble endret signifikant. Virkningsmekanismen er ukjent.

In vitro-studier tyder på at A771726 hemmer aktiviteten av cytokrom P4502C9 (CYP2C9). Det ble ikke observert sikkerhetsproblemer i kliniske studier hvor leflunomid og NSAID-preparater med CYP2C9-metabolisering ble gitt samtidig. Forsiktighet bør utvises når leflunomid gis sammen med legemidler (med unntak av NSAIDs) som metaboliseres via CYP2C9, slik som fenytoin, warfarin, fenpropukonon og tolbutamid.

I en studie hvor leflunomid ble gitt samtidig med en trifasisk p-pille inneholdende 30 mikrogram etinyløstradiol til friske frivillige kvinner, ble ikke antikonsepsjonseffekten redusert, og A771726-farmakokinetikken var innenfor de forventede områdene.

Vaksinasjoner

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

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

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

Behandlingspause

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

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

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

Utvaskingsprosedyre

Etter seponering av leflunomid gis:

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

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

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

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

Amming

Dyrestudier indikerer at leflunomid og dets metabolitter passerer over i brystmelk. Ammende skal derfor ikke bruke leflunomid.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

Klassifisering av forventede bivirkningsfrekvenser:

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

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Sjeldne: alvorlige infeksjoner, inklusive sepsis som kan være fatal

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

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

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

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

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

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

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: angst

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: parestesi, hodepine, svimmelhet, perifer nevropati

Hjertesykdommer

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

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: interstitiell lungesykdom (inkl. interstitiell pneumoni) som kan være livstruende

Gastrointestinale sykdommer

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

Sykdommer i lever og galleveier

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

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige:	økt hårtap, eksem, utslett (inkludert makulopapuløst utslett), pruritus, tørr hud
Mindre vanlige:	urtikaria
Svært sjeldne:	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erytema multiforme
Ikke kjent:	kutan lupus erythematosus, pustuløs psoriasis eller forverret psoriasis

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige:	tenosynovitt
Mindre vanlige:	seneruptur

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent:	nyresvikt
-------------	-----------

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Ikke kjent:	marginal (reversibel) reduksjon av sædkonsentrasjon, totalt sædantall og hurtig progressiv bevegelighet
-------------	---

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlig:	anoreksi, vekttap (vanligvis ubetydelig), asteni
---------	--

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

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

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

Disse utvaskingsprosedyrene kan gjentas hvis klinisk nødvendig.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Humanfarmakologi

Leflunomid er et sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel med antiproliferative egenskaper.

Dyrefarmakologi

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

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Revmatoid artritt

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

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

Studier etter markedsføringstidspunkt

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

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

steady-state ca. 35 mikrogram/ml. Ved steady-state akkumulerer plasmakonsentrasjonene 33 - 35 ganger sammenlignet med enkeltdose.

Distribusjon

I humant plasma er A771726 i uttalt grad proteinbundet (albumin). Den ubundne fraksjonen av A771726 er ca. 0,62 %. Bindingen av A771726 er lineær i det terapeutiske konsentrasjonsområdet. Binding av A771726 syntes å være litt redusert og mer variabel i plasma fra pasienter med revmatoid artritt eller kronisk nyreinsuffisiens. Den uttalte proteinbindingen av A771726 kan føre til fortregning av andre legemidler med høy proteinbinding. *In vitro*-studier på plasmaproteinbindingsinteraksjoner med warfarin ved klinisk relevante konsentrasjoner, viste imidlertid ingen interaksjoner. Tilsvarende studier viste at ibuprofen og diklofenak ikke fortregte A771726, mens den ubundne fraksjonen av A771726 økte 2 - 3 ganger ved tilstedeværelse av tolbutamid. A771726 fortregte ibuprofen, diklofenak og tolbutamid, men den ubundne fraksjonen av disse legemidlene økte kun med 10 % - 50 %. Det finnes ingen indikasjoner på at disse effektene er klinisk relevante. I overensstemmelse med den uttalte proteinbindingen, har A771726 et lite distribusjonsvolum (ca. 11 liter). Det skjer ikke fortrinnsberettiget opptak i erytrocytter.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

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

Eldre

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

Leflunomid er ikke antigen i dyremodeller.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Povidon

Krysspovidon type A

Pregelatinisert maisstivelse

Talkum

Silika, kolloidal vannfri

Laktose, vannfri

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Titandioksid (E171)

Hypromellose (E464)

Makrogol 400

Gult jernoksid (E172)
Polysorbat (E433)
Kinolingult (E104)
Indigokarmin (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

HDPE bokser: 2 år
Blisterpakninger: 18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

HDPE bokser: Oppbevares ved høyst 30 °C.
Blisterpakninger: Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE bokser med polypropylen skrukork. Pakningsstørrelser á 30 og 100 filmdrasjerte tabletter.

OPA/Alu/PVC – Aluminium blisterpakninger. Pakningsstørrelser á 28, 30 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/675/006-010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10 Mars 2011

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSER OG BRUK.**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Frankrike

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen (MT-innehaver) skal sørge for at alle endringer i sikkerhetsprofilen til referanselegemidlet som krever endringer i risikohåndteringsplanen eller produktinformasjonen, også implementeres umiddelbart i Repso.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at et legemiddelovervåkningssystem, som presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelse, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre studier og ytterligere aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning slik det er beskrevet i legemiddelovervåkningsplanen, som er en del av den omfrente risikohåndteringsplanen, RMPversjon, presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelse samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal enhver oppdatert RMP sendes inn på samme tidspunkt som den påfølgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkingsplanen eller risikominimeringsaktiviteter
- innen 60 dager etter at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd
- på forespørsel fra det europeiske legemiddelkontoret

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter ("PSURs")

PSUR-syklusen til Repso vil samsvare med PSUR-syklusen til referanseproduktet Arava, inntil annet er spesifisert.

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

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

- Preparatomtale
- Brosjyre til leger

Brosjyren til leger skal inneholde følgende hovedbudskap:

- At det er en risiko for alvorlig leverskade og derfor viktig at ALAT måles regelmessig for å overvåke leverfunksjonen. Brosjyren til leger skal inneholde informasjon om dosereduksjon, seponering og utvaskingsprosedyre.
- Det er identifisert risiko for synergistisk hepato- eller hematotoksisitet forbundet med kombinasjonsterapi med andre DMARDs (f.eks. metotreksat).
- Det er en risiko for teratogene effekter og at svangerskap derfor skal unngås inntil leflunomid i plasma har nådd et passende nivå. Leger og pasienter skal gjøres oppmerksomme på at det finnes en ad hoc informasjonsservice som kan gi råd om laboratorietesting av leflunomidnivå i plasma.
- Risikoen for infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner, og kontraindikasjonen for bruk hos immunsupprimerte pasienter.
- Det er nødvendig å informere pasienter om viktige risikoer forbundet med leflunomidbehandling og nødvendige tiltak under behandlingen.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG/BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Leflunomide Teva 10 mg filmdrasjerte tabletter
leflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelg tablettene hele.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/675/003 28 film-coated tablets
EU/1/11/675/004 30 film-coated tablets
EU/1/11/675/005 100 film-coated tablets

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKØDER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Leflunomide Teva 10 mg filmdrasjerte tabletter

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Leflunomide Teva 10 mg filmdrasjerte tabletter
leflunomid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Pharma B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANNET

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG/BOKSPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Leflunomide Teva 10 mg filmdrasjerte tabletter
leflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelg tablettene hele.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/675/001 30 film-coated tablets
EU/1/11/675/002 100 film-coated tablets

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Leflunomide Teva 10 mg filmdrasjerte tabletter

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Leflunomide Teva 10 mg tabletter
leflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 tabletter
100 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Pharma B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/675/001 30 film-coated tablets

EU/1/11/675/002 100 film-coated tablets

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG/BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Leflunomide Teva 20 mg filmdrasjerte tabletter
leflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 20 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelg tablettene hele.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/675/008 28 film-coated tablets
EU/1/11/675/009 30 film-coated tablets
EU/1/11/675/010 100 film-coated tablets

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKØDER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Leflunomide Teva 20 mg filmdrasjerte tabletter

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Leflunomide Teva 20 mg filmdrasjerte tabletter
leflunomid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Pharma B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG/BOKSPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Leflunomide Teva 20 mg filmdrasjerte tabletter
leflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 20 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelg tablettene hele.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/675/006 30 film-coated tablets
EU/1/11/675/007 100 film-coated tablets

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Leflunomide Teva 20 mg filmdrasjerte tabletter

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Leflunomide Teva 20 mg tabletter
leflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 20 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 tabletter
100 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Pharma B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/675/006 30 film-coated tablets

EU/1/11/675/007 100 film-coated tablets

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Leflunomide Teva 10 mg filmdrasjerte tabletter leflunomid

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. HVA LEFLUNOMIDE TEVA ER, OG HVA DET BRUKES MOT

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

Leflunomide Teva brukes til å behandle voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt.

Revmatoid artritt er invalidiserende form for artritt. Symptomer på revmatoid artritt inkluderer betennelse i leddene, hevelse, bevegelsesbesvær og smerter. Andre symptomer som omfatter hele kroppen inkluderer appetittløshet, feber, energimangel og anemi (mangel på røde blodceller).

2. HVA DU VITEFØR DU BRUKER LEFLUNOMIDE TEVA

Bruk ikke Leflunomide Teva

- Hvis du er **allergisk** overfor leflunomid (spesielt en form for alvorlig hudreaksjon som ofte er ledsaget av feber, leddsmerter, røde flekker på huden eller blemmer, f.eks. Stevens-Johnsons syndrom) eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- Hvis du har **leverproblemer**.
- Hvis du lider av en alvorlig sykdom som påvirker **immunsystemet** ditt, f.eks. AIDS.
- Hvis du har noen problemer med **beinmargen** din, eller hvis du har lavt antall røde eller hvite blodceller eller redusert antall blodplater, forårsaket av andre årsaker enn revmatoid artritt eller psoriasisartritt.
- Hvis du har en **alvorlig infeksjon**.
- Hvis du har **moderate til alvorlige nyreproblemer**.
- Hvis du har **svært lavt proteinnivå i blodet** (hypoproteinemi).
- Hvis du er **gravid**, mistenker at du kan være gravid eller **ammer**.

Advarsler og forsiktighetsregler

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

- Hvis du allerede har **lave nivåer av røde eller hvite blodceller** (anemi eller leukopeni), **lave blodplatenivåer**, som kan medføre at du lettere begynner å blø eller får blåmerker

(trombocytopeni), **reduert benmargsfunksjon** eller hvis du har økt risiko for å ha redusert benmargsfunksjon, kan legen din råde deg til å ta spesifikke legemidler for å øke utskillelsen av Leflunomide Teva fra kroppen din.

- Hvis du får **hovent, svampete tannkjøtt, sår og løse tenner** (en smittsom munnsykdom kjent som ulcerøs stomatitt) bør du kontakte legen din som kan anbefale deg å avslutte behandlingen med Leflunomide Teva.
- Hvis du **byter til et annet legemiddel** for behandling av revmatoid artritt eller hvis du nylig har brukt andre legemidler som kan være skadelige for leveren eller blodet, kan legen din råde deg til å ta spesifikke legemidler for å øke utskillelsen av Leflunomide Teva fra kroppen din eller eventuelt holde deg under nøye overvåking når du starter behandling med Leflunomide Teva.
- Hvis du noen gang har hatt **tuberkulose** eller **interstitiell lungesykdom** (en lungesykdom),
- Hvis du er **mann** og ønsker å bli far. Da det ikke kan utelukkes at Leflunomide Teva går over i sædvæsken skal sikker prevensjon benyttes under behandling med Leflunomide Teva. Menn som ønsker å bli far skal kontakte legen sin, som kan anbefale dem å slutte med Leflunomide Teva og ta andre legemidler som fjerner Leflunomide Teva raskt og i tilstrekkelig grad from kroppen. Du vil så måtte ta en blodprøve for å være sikker på at Leflunomide Teva er tilstrekkelig fjernet fra kroppen din, og deretter bør du vente i minst 3 måneder før du forsøker å gjøre en kvinne gravid.

Leflunomide Teva kan av og til forårsake problemer med blod, lever, lunger eller nerver i armar eller ben. Leflunomide Teva kan også forårsake alvorlige allergiske reaksjoner eller øke sjansen for en alvorlig infeksjon. For mer informasjon om dette, les avsnitt. 4 (Mulige bivirkninger).

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

Barn og ungdom

Leflunomide Teva anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år.

7 Andre legemidler og Leflunomide Teva

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Dette er spesielt viktig dersom du tar:

- **Andre legemidler brukt til behandling av revmatoid artritt**, f.eks. metotreksat og azatioprin (immunsuppressive legemidler), klorokin og hydroksyklorokin (antimalariamidler), gull (via munnen eller som injeksjon) og D-penicillamin. Det anbefales ikke å bruke disse legemidlene mens du bruker Leflunomide Teva da du kan få økte bivirkninger.
- **Kolestyramin** (brukes til å redusere høyt kolesterol og behandle kløe forbundet med gulsott) eller aktivt kull da disse legemidlene kan redusere mengden Leflunomide Teva som blir tatt opp av kroppen.
- Andre legemidler som nedbrytes av et enzym kalt CYP2C9 f.eks. **fenytonin** (brukes til behandling av epilepsi), **warfarin** og **fenprokumon** (brukes til fortykning av blodet) eller **tolbutamid** (brukes til behandling type 2 diabetes). Rådfør deg med legen din for å finne ut om noen av legemidlene du bruker, nedbrytes av CYP2C9.

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

Vaksinasjoner

Spør legen din om råd dersom du må vaksineres. Visse typer vaksinasjoner bør ikke gis mens du tar Leflunomide Teva og i en bestemt periode etter at behandlingen er avsluttet.

Inntak av Leflunomide Teva sammen med mat, drikke og alkohol

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

Graviditet og amming

Ta ikke Leflunomide Teva dersom du er, eller tror du kan være gravid. Hvis du er gravid eller blir gravid mens du bruker Leflunomide Teva, er risikoen for å føde et barn med alvorlige fødselsskader økt.

Fertile kvinner **må ikke ta Leflunomide Teva uten å bruke sikre prevensjonsmidler i minst 2 år etter behandling.** Disse 2 årene kan reduseres til noen få uker hvis du tar en behandling anbefalt av legen din som fjerner Leflunomide Teva raskere fra kroppen din.

Hvis du **tror at du er gravid** mens du tar Leflunomide Teva må du kontakte legen din **umiddelbart** for å ta en graviditetstest. Hvis du er gravid vil legen din diskutere risikoen ved graviditeten med deg. Legen din kan foreslå en behandling for å fjerne Leflunomide Teva raskt og tilstrekkelig fra kroppen din og dermed redusere risikoen for skader på barnet.

Hvis du planlegger å bli gravid etter at du har avsluttet behandling med Leflunomide Teva, må du forsikre deg om at Leflunomide Teva har blitt utskilt fra kroppen din før du prøver å bli gravid. Dette bør bekreftes ved hjelp av en blodprøve. Etter at Leflunomide Teva har blitt utskilt fra kroppen din bør du vente i ytterligere 6 uker med å bli gravid.

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

Leflunomide Teva går over i morsmelk. **Du må ikke amme** under behandling med Leflunomide Teva.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Leflunomide Teva inneholder laktose.

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

3. HVORDAN DU BRUKER LEFLUNOMIDE TEVA

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

Legen som forskriver Leflunomide Teva til deg og overvåker deg under behandlingen, bør ha erfaring med behandling med revmatoid artritt.

Vanlig startdose er 100 mg én gang daglig de tre første dagene. Etter dette er dosen 10 mg eller 20 mg Leflunomide Teva en gang daglig avhengig av hvor alvorlig sykdommen er.

Leflunomide Teva tabletter bør **svelges hele** sammen med mye **vann**. Leflunomide Teva tabletter kan tas med eller uten mat.

Det kan ta cirka 4-6 uker før du merker en forbedring i din tilstand. Noen pasienter kan merke ytterligere bedring etter 4 til 6 måneders behandling.

Du vil vanligvis bruke Leflunomide Teva over en lang periode.

Dersom du tar for mye av Leflunomide Teva

Kontakt nærmeste legevakt eller legen din umiddelbart hvis du eller noen andre har svelget mange tabletter på en gang, eller hvis du tror et barn har svelget noen av tablettene. Ta med deg dette pakningsvedlegget, eventuelt gjenværende tabletter og beholderen til sykehuset eller legen slik at de kan se hvilke tabletter som har blitt inntatt.

Dersom du har glemt å ta Leflunomide Teva

Hvis du glemmer å ta en dose, skal du ta den så fort du husker det. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

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

4. MULIGE BIVIRKNINGER

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

Fortell legen umiddelbart og avbryt behandlingen med Leflunomide Teva:

- Hvis du føler deg **svak**, ør eller svimmel eller har **pusteproblemer**, da dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon.
- Hvis du får **hudutslett** eller **sår i munnen**, da dette kan være tegn på alvorlige reaksjoner som kan være livstruende (f.eks. Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erytema multiforme).

Fortell legen umiddelbart dersom du opplever:

- **Blek hud, tretthet** eller **blåmerker**, da dette kan være tegn på blodforandringer forårsaket av ubalanse mellom de forskjellige blodcellene som blodet består av.
- **Tretthet, magesmerter** eller **gulsott** (gulfarging av øyne eller hud), da dette kan være tegn på alvorlige tilstander som leversvikt, som kan være dødelig.
- Tegn på **infeksjon** som **feber, sår hals** eller **hoste**, da Leflunomide Teva kan øke sjansen for alvorlig infeksjon som kan være livstruende.
- **Hoste** eller **pusteproblemer**, da dette kan være tegn på betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom).
- uvanlig kribling, svakhet eller smerter i hender eller føtter, da dette kan være tegn på problemer med nerver (perifer nevropati).

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- Liten blodtrykksøkning
- Reduksjon av antall hvite blodceller som øker risikoen for infeksjoner (leukopeni)
- Brennende, prikkende, kløende eller kriblende følelse i huden (parestesi)
- Hodepine
- Svimmelhet
- Diaré
- Kvalme
- Oppkast
- Munnsår eller betennelse i munnen
- Magesmerter
- Økt hårtap
- Eksem
- Utslett
- Kløe
- Tørr hud
- Smerte, hevelse og ømhet, vanligvis i hender eller håndledd
- Økning av enkelte enzymer i blodet (kreatininfosfokinase)
- Appetittløshet
- Vekttap (vanligvis ubetydelig)
- Mangel på eller tap av styrke (svakhet)
- Milde allergiske reaksjoner

- Økning av noen leververdier
- Problems in the nerves of the arms or legs (peripheral neuropathy).

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 til 10 av 1000 personer):

- Reduksjon av antall røde blodceller som kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller kortpustethet (anemi)
- Liten reduksjon av antall blodplater som øker risikoen for blødninger eller blåmerker
- Smaksforstyrrelser
- Elveblest (urtikaria)
- Seneskader
- Lave kaliumverdier i blodet som kan forårsake muskelsvakhet, rykninger eller unormal puls
- Økning av fettverdier i blodet (kolesterol og triglycider)
- Reduksjon av fosfatverdier i blodet.
- Angst

Sjeldne bivirkninger ((kan påvirke opptil 1 til 10 av 10 000 personer):

- Kraftig blodtrykksøkning
- Kraftig reduksjon av blodceller som kan forårsake svakhet, blåmerker eller øke risikoen for infeksjoner
- Kraftig reduksjon i antallet hvite blodceller som kan øke risikoen for infeksjoner (leukopeni)
- Blodsykdom
- Betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom), som kan være dødelig
- Økning av laktatdehydrogenase (et enzym i blodet)
- Alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning) som kan være dødelige
- Hepatitt (leverbetennelse)
- Gulning av huden eller det hvite i øynene forårsaket av problemer med leveren eller blodet (gulstott)

Svært sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 000 personer):

- En infeksjon karakterisert ved høy feber, sår hals, hudsår og ekstrem reduksjon av hvite blodceller (agranulocytose)
- Lidelse i nervene som kan forårsake svakhet, kribling eller nummenhet
- Betennelse i bukspyttkjertelen som forårsaker kraftig smerte i magen og ryggen
- Alvorlige, noen ganger livstruende reaksjoner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal - nekrolyse, erythema multiforme)
- Kraftige allergiske reaksjoner
- Betennelse i små blodårer (vaskulitt, inkludert kutan nekrotiserende vaskulitt)
- Alvorlig leverskade (dvs. leversvikt, levernekrose) som kan være dødelig

Ikke kjente bivirkninger (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Nyresvikt
- Unormal reduksjon i urinsyrenivået i blodet
- Reversibel mannlig ufruktbarhet
- Kutan lupus (karakterisert ved utslett/erytem der huden utsettes for lys)
- Psoriasis (nyoppstått eller forverret)

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER LEFLUNOMIDE TEVA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterkartongen etter "Utløpsdato" eller på folien etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

For tabletter som oppbevares i bokser: Oppbevares ved høyst 30 °C.
For tabletter som oppbevares i blisterpakninger: Oppbevares ved høyst 25 °C.

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

6. INNHOLDET I PAKNINGEN OG YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Leflunomide Teva

- Virkestoffet er leflunomid.
- Hver Leflunomide Teva 10 mg filmdrasjert tablett inneholder 10 mg leflunomid.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: Laktosemonohydrat, povidon, krysspovidon type A, pregelatinisert maisstivelse, talkum, kolloidal vannfri silika, vannfri laktose og magnesiumstearat.
 - Filmdrasjering: Titandioksid, polydektrose, hypromellose, trietylsitrat og makrogol 8000.

Hvordan Leflunomide Teva ser ut og innholdet i pakningen

Leflunomide Teva 10 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, runde filmdrasjerte tabletter, preget med "10" på den ene siden og "L" på den andre.

Leflunomide Teva oppbevart i bokser er tilgjengelig i pakningsstørrelser á 30 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Leflunomide Teva oppbevart i blisterpakninger er tilgjengelig i pakningsstørrelser á 28, 30 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirkere:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungarn

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

TEVA Santé

Rue Bellocier
89107 Sens
Frankrike

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tel: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/ÅÅÅÅ}

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Leflunomide Teva 20 mg filmdrasjerte tabletter leflunomid

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. HVA LEFLUNOMIDE TEVA ER, OG HVA DET BRUKES MOT

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

Leflunomide Teva brukes til å behandle voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt.

Revmatoid artritt er invalidiserende form for artritt. Symptomer på revmatoid artritt inkluderer betennelse i leddene, hevelse, bevegelsesbesvær og smerter. Andre symptomer som omfatter hele kroppen inkluderer appetittløshet, feber, energimangel og anemi (mangel på røde blodceller).

2. HVA DU MÅ VITE FØR DU BRUKER LEFLUNOMIDE TEVA

Bruk ikke Leflunomide Teva

- Hvis du er **allergisk** overfor leflunomid (spesielt en form for alvorlig hudreaksjon som ofte er ledsaget av feber, leddsmerter, røde flekker på huden eller blemmer, f.eks. Stevens-Johnsons syndrom) eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- Hvis du har **leverproblemer**.
- Hvis du lider av en alvorlig sykdom som påvirker **immunsystemet** ditt, f.eks. AIDS.
- Hvis du har noen problemer med **beinmargen** din, eller hvis du har lavt antall røde eller hvite blodceller eller redusert antall blodplater, forårsaket av andre årsaker enn revmatoid artritt eller psoriasisartritt.
- Hvis du har en **alvorlig infeksjon**.
- Hvis du har **moderate til alvorlige nyreproblemer**.
- Hvis du har **svært lavt proteinnivå i blodet** (hypoproteinemi).
- Hvis du er **gravid**, mistenker at du kan være gravid eller ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

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

- Hvis du allerede har **lave nivåer av røde eller hvite blodceller** (anemi eller leukopeni), **lave blodplatenivåer**, som kan medføre at du lettere begynner å blø eller får blåmerker

(trombocytopeni), **reduert benmargsfunksjon** eller hvis du har økt risiko for å ha redusert benmargsfunksjon, kan legen din råde deg til å ta spesifikke legemidler for å øke utskillelsen av Leflunomide Teva fra kroppen din.

- Hvis du får **hovent, svampete tannkjøtt, sår og løse tenner** (en smittsom munnsykdom kjent som ulcerøs stomatitt) bør du kontakte legen din som kan anbefale deg å avslutte behandlingen med Leflunomide Teva.
- Hvis du **byter til et annet legemiddel** for behandling av revmatoid artritt eller hvis du nylig har brukt andre legemidler som kan være skadelige for leveren eller blodet, kan legen din råde deg til å ta spesifikke legemidler for å øke utskillelsen av Leflunomide Teva fra kroppen din eller eventuelt holde deg under nøye overvåking når du starter behandling med Leflunomide Teva.
- Hvis du noen gang har hatt **tuberkulose** eller **interstitiell lungesykdom** (en lungesykdom),
- Hvis du er **mann** og ønsker å bli far. Da det ikke kan utelukkes at Leflunomide Teva går over i sædvæsken skal sikker prevensjon benyttes under behandling med Leflunomide Teva. Menn som ønsker å bli far skal kontakte legen sin som kan anbefale dem å slutte med Leflunomide Teva og ta andre legemidler som fjerner Leflunomide Teva raskt og i tilstrekkelig grad from kroppen. Du vil så måtte ta en blodprøve for å være sikker på at Leflunomide Teva er tilstrekkelig fjernet fra kroppen din, og deretter bør du vente i minst 3 måneder før du forsøker å gjøre en kvinne gravid.

Leflunomide Teva kan av og til forårsake problemer med blod, lever, lunger eller nerver i armar eller ben. Leflunomide Teva kan også forårsake alvorlige allergiske reaksjoner eller øke sjansen for en alvorlig infeksjon. For mer informasjon om dette, les avsnitt. 4 (Mulige bivirkninger).

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

Barn og ungdom

Leflunomide Teva anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Leflunomide Teva

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Dette er spesielt viktig dersom du tar:

- **Andre legemidler brukt til behandling av revmatoid artritt**, f.eks. metotreksat og azatioprin (immunsuppressive legemidler), klorokin og hydroksyklorokin (antimalariamidler), gull (via munnen eller som injeksjon) og D-penicillamin. Det anbefales ikke å bruke disse legemidlene mens du bruker Leflunomide Teva da du kan få økte bivirkninger.
- **Kolestyramin** (brukes til å redusere høyt kolesterol og behandle kløe forbundet med gulsott) eller aktivt kull da disse legemidlene kan redusere mengden Leflunomide Teva som blir tatt opp av kroppen.
- Andre legemidler som nedbrytes av et enzym kalt CYP2C9 f.eks. **fenytonin** (brukes til behandling av epilepsi), **warfarin** og **fenprokumon** (brukes til fortykning av blodet) eller **tolbutamid** (brukes til behandling type 2 diabetes). Rådfør deg med legen din for å finne ut om noen av legemidlene du bruker, nedbrytes av CYP2C9.

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

Vaksinasjoner

Spør legen din om råd dersom du må vaksineres. Visse typer vaksinasjoner bør ikke gis mens du tar Leflunomide Teva og i en bestemt periode etter at behandlingen er avsluttet.

Inntak av Leflunomide Teva sammen med mat, drikke og alkohol

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

Graviditet og amming

Ta ikke Leflunomide Teva dersom du er, eller tror du kan være gravid. Hvis du er gravid eller blir gravid mens du bruker Leflunomide Teva, er risikoen for å føde et barn med alvorlig fødselsskader økt.

Fertile kvinner **må ikke ta Leflunomide Teva uten å bruke sikre prevensjonsmidler i minst 2 år etter behandling.** Disse 2 årene kan reduseres til noen få uker hvis du tar en behandling anbefalt av legen din som fjerner Leflunomide Teva raskere fra kroppen din.

Hvis du **tror at du er gravid** mens du tar Leflunomide Teva må du kontakte legen din **umiddelbart** for å ta en graviditetstest. Hvis du er gravid vil legen din diskutere risikoen ved graviditeten med deg. Legen din kan foreslå behandling med visse legemidler for å fjerne Leflunomide Teva raskt og tilstrekkelig fra kroppen din og dermed redusere risikoen for skader på barnet.

Hvis du planlegger å bli gravid etter at du har avsluttet behandling med Leflunomide Teva, må du forsikre deg om at Leflunomide Teva har blitt utskilt fra kroppen din før du prøver å bli gravid. Dette bør bekreftes ved hjelp av en blodprøve. Etter at Leflunomide Teva har blitt utskilt fra kroppen din bør du vente i ytterligere 6 uker med å bli gravid.

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

Leflunomide Teva går over i morsmelk. **Du må ikke amme** under behandling med Leflunomide Teva.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Leflunomide Teva inneholder laktose.

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

3. HVORDAN DU BRUKER LEFLUNOMIDE TEVA

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

Legen som forskriver Leflunomide Teva til deg og overvåker deg under behandlingen, bør ha erfaring med behandling med revmatoid artritt.

Vanlig startdose er 100 mg én gang daglig de tre første dagene. Etter dette er dosen 10 mg eller 20 mg Leflunomide Teva en gang daglig avhengig av hvor alvorlig sykdommen er.

Leflunomide Teva tabletter bør **svelges hele** sammen med mye **vann**. Leflunomide Teva tabletter kan tas med eller uten mat.

Det kan ta cirka 4-6 uker før du merker en forbedring i din tilstand. Noen pasienter kan merke ytterligere bedring etter 4 til 6 måneders behandling.

Du vil vanligvis bruke Leflunomide Teva over en lang periode.

Dersom du tar for mye av Leflunomide Teva

Kontakt nærmeste legevakt eller legen din umiddelbart hvis du eller noen andre har svelget mange tabletter på en gang, eller hvis du tror et barn har svelget noen av tablettene. Ta med deg dette pakningsvedlegget, eventuelt gjenværende tabletter og beholderen til sykehuset eller legen slik at de kan se hvilke tabletter som har blitt inntatt.

Dersom du har glemt å ta Leflunomide Teva

Hvis du glemmer å ta en dose, skal du ta den så fort du husker det. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

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

4. MULIGE BIVIRKNINGER

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

Fortell legen umiddelbart og avbryt behandlingen med Leflunomide Teva:

- Hvis du føler deg **svak**, ør eller svimmel eller har **pusteproblemer**, da dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon.
- Hvis du får **hudutslett** eller **sår i munnen**, da dette kan være tegn på alvorlige reaksjoner som kan være livstruende (f.eks. Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erytema multiforme).

Fortell legen umiddelbart dersom du opplever:

- **Blek hud, tretthet** eller **blåmerker**, da dette kan være tegn på blodforandringer forårsaket av ubalanse mellom de forskjellige blodcellene som blodet består av.
- **Tretthet, magesmerter** eller **gulsott** (gulfarging av øyne eller hud), da dette kan være tegn på alvorlige tilstander som leversvikt, som kan være dødelig.
- Tegn på **infeksjon** som **feber, sår hals** eller **hoste**, da Leflunomide Teva kan øke sjansen for alvorlig infeksjon som kan være livstruende.
- **Hoste** eller **pusteproblemer**, da dette kan være tegn på betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom).
- uvanlig kribling, svakhet eller smerter i hender eller føtter, da dette kan være tegn på problemer med nerver (perifer nevropati).

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- Liten blodtrykksøkning
- Reduksjon av antall hvite blodceller som øker risikoen for infeksjoner (leukopeni)
- Brennende, prikkende, kløende eller kriblende følelse i huden (parestesi)
- Hodepine
- Svimmelhet
- Diaré
- Kvalme
- Oppkast
- Munnsår eller betennelse i munnen
- Magesmerter
- Økt hårtap
- Eksem
- Utslett
- Kløe
- Tørr hud
- Smerte, hevelse og ømhet, vanligvis i hender eller håndledd
- Økning av enkelte enzymer i blodet (kreatininfosfokinase)
- Appetittløshet
- Vekttap (vanligvis ubetydelig)
- Mangel på eller tap av styrke (svakhet)

- Milde allergiske reaksjoner
- Økning av noen leververdier
- problemer med nervene i armer eller ben (perifer nevropati)..

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 til 10 av 1000 personer):

- Reduksjon av antall røde blodceller som kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller kortpustethet (anemi)
- Liten reduksjon av antall blodplater som øker risikoen for blødninger eller blåmerker
- Smaksforstyrrelser
- Elveblest (urtikaria)
- Seneskader
- Lave kaliumverdier i blodet som kan forårsake muskelsvakhet, rykninger eller unormal puls
- Økning av fettverdier i blodet (kolesterol og triglycider)
- Reduksjon av fosfatverdier i blodet.
- Angst

Sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 til 10 av 10 000 personer):

- Kraftig blodtrykksøkning
- Kraftig reduksjon av blodceller som kan forårsake svakhet, blåmerker eller øke risikoen for infeksjoner
- Kraftig reduksjon i antallet hvite blodceller som kan øke risikoen for infeksjoner (leukopeni)
- Blodsykdom
- Betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom), som kan være dødelig
- Økning av laktatdehydrogenase (et enzym i blodet)
- Alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning) som kan være dødelige
- Hepatitt (leverbetennelse)
- Gulning av huden eller det hvite i øynene forårsaket av problemer med leveren eller blodet (gulsott)

Svært sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 000 personer):

- En infeksjon karakterisert ved høy feber, sår hals, hudsår og ekstrem reduksjon av hvite blodceller (agranulocytose)
- Lidelse i nervene som kan forårsake svakhet, kribling eller nummenhet
- Betennelse i bukspyttkjertelen som forårsaker kraftig smerte i magen og ryggen
- Alvorlige, noen ganger livstruende reaksjoner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal - nekrolyse, erythema multiforme)
- Kraftige allergiske reaksjoner
- Betennelse i små blodårer (vaskulitt, inkludert kutan nekrotiserende vaskulitt)
- Alvorlig leverskade (dvs. leversvikt, levernekrose) som kan være dødelig

Ikke kjente bivirkninger (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Nyresvikt
- Unormal reduksjon i urinsyrenivået i blodet
- Reversibel mannlig ufruktbarhet
- Kutan lupus (karakterisert ved utslett/erytem der huden utsettes for lys)
- Psoriasis (nyoppstått eller forverret)

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER LEFLUNOMIDE TEVA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterkartongen etter "Utløpsdato" eller på folien etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

For tabletter som oppbevares i bokser: Oppbevares ved høyst 30 °C.

For tabletter som oppbevares i blisterpakninger: Oppbevares ved høyst 25 °C.

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

6. INNHOLDET I PAKNINGEN OG YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Leflunomide Teva

- Virkestoffet er leflunomid.
 - Hver Leflunomide Teva 20 mg filmdrasjert tablett inneholder 20 mg leflunomid.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: Laktosemonohydrat, povidon, krysspovidon type A, pregelatinisert maistivelse, talkum, kolloidal vannfri silika, vannfri laktose og magnesiumstearat.
 - Filmdrasjering: Titandioksid, hypromellose, makrogol 400, gult jernoksid, polysorbat, kinolingult og indigokarmin.

Hvordan Leflunomide Teva ser ut og innholdet i pakningen

Leflunomide Teva 20 mg filmdrasjerte tabletter er mørk beige, trekantede, filmdrasjerte tabletter, preget med "20" på den ene siden og "L" på den andre.

Leflunomide Teva oppbevart i bokser er tilgjengelig i pakningsstørrelser á 30 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Leflunomide Teva oppbevart i blisterpakninger er tilgjengelig i pakningsstørrelser á 28, 30 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirkere:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungarn

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5

2031 GA Haarlem
Nederland

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Frankrike

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900.

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) [1977 628500](tel:1977628500)

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/ÅÅÅÅ}

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg