

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leflunomide Teva 10 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg leflunomid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 97,25 mg laktosmonohydrat och 3,125 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Vita, runda filmdragerade tabletter, graverade med "10" på den ena sidan och "L" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Leflunomid är indicerat för behandling av vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit såsom ett "sjukdomsmodifierande antireumatiskt medel" (DMARD).

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Alaninaminotransferas (ALAT) (eller serum glutamopyruvattransferas SGPT) och en komplett blodstatus inklusive differentialräkning av vita blodkroppar och räkning av trombocyter, måste utföras samtidigt och med samma frekvens:

- innan behandling med leflunomid insätts,
- varannan vecka under de första sex månaderna av behandlingen och
- därefter var åttonde vecka (se avsnitt 4.4).

Dosering

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

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

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

Dosjustering för äldre över 65 år är inte nödvändig.

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Den aktiva metaboliten av leflunomid, A771726, har lång halveringstid, vanligtvis 1 till 4 veckor.

Allvarliga biverkningar kan inträffa (t ex hepatotoxicitet, hemotoxicitet eller allergiska reaktioner, se nedan), även om leflunomidbehandlingen har avslutats. Därför skall en wash-outprocedur genomföras när sådan toxicitet inträffar eller när A771726 av någon annan anledning snabbt behöver elimineras ut ur kroppen. Proceduren kan upprepas om nödvändigt ur klinisk synpunkt.

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

Leverreaktioner

Sällsynta fall av allvarlig leverskada, även fall med dödlig utgång, har rapporterats i samband med användning av leflunomid. De flesta fallen inträffade under de första 6 månaderna av behandlingen.

Samtidig behandling med andra hepatotoxiska läkemedel var vanligt förekommande. Det är därför viktigt att övervakningsrekommendationerna följs noga.

ALAT (SGPT) måste kontrolleras innan behandlingen med leflunomid sätts in och med samma intervall som blodstatus görs (varannan vecka) under de första 6 månaderna av behandlingen och därefter var 8:e vecka.

För ALAT (SGPT)-stegringar mellan 2 och 3 gånger det övre normalvärdet, kan en dossänkning från 20 mg till 10 mg övervägas, och övervakning måste utföras veckovis. Om ALAT (SGPT) fortsätter att överskrida den övre normalgränsen mer än två-faldigt eller om ALAT överskrider den övre normalgränsen mer än 3-faldigt måste leflunomidbehandlingen avbrytas och en wash-outprocedur påbörjas. Det rekommenderas att övervakning av leverenzymerna fortsätter efter det att man avslutat leflunomidbehandlingen fram tills dess att levervärdena har normaliserats.

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

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

Hematologiska reaktioner

Bestämning av ALAT tillsammans med en komplett räkning av blodkroppar, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar och räkning av trombocyter, måste utföras innan behandling med leflunomid påbörjas samt varannan vecka under de första 6 månaderna av behandling och därefter var 8:e vecka.

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

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

Kombination med andra behandlingar

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

Försiktighet rekommenderas när leflunomid ges tillsammans med läkemedel, förutom NSAID preparat, som metaboliseras av enzymssystemet CYP2C9 såsom fenytoin, warfarin, fenprokumon och tolbutamid.

Byte till andra behandlingar

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

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

Hudreaktioner

Vid ulcerös stomatit skall leflunomid-behandling avbrytas.

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

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

Infektioner

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

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

Risken för tuberkulos måste övervägas. Ett tuberkulinreaktionstest ska övervägas för de patienter som har andra riskfaktorer för tuberkulos.

Reaktioner i andningsvägarna

Interstitiell lungsjukdom har rapporterats vid behandling med leflunomid (se avsnitt 4.8). Patienter som tidigare haft interstitiell lungsjukdom löper ökad risk för detta. Interstitiell lungsjukdom kan vara fatal och den kan uppkomma akut under behandlingen. Lungsymtom som hosta och dyspné kan vara en anledning till att avbryta behandlingen och vidta åtgärder för vidare utredning.

Perifer neuropati

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

Blodtryck

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

Reproduktivitet (rekommendationer för män)

Manliga patienter skall uppmärksammas på risken för manligt medierad fetal toxicitet. Tillförlitlig kontraception skall användas under behandling med leflunomid.

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

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

Wash-out procedur

8 g kolestyramin administreras 3 gånger dagligen. Alternativt ges 50 g aktivt kolpulver 4 gånger dagligen. En fullständig wash-outperiod varar normalt 11 dagar. Periodens längd kan ändras beroende på kliniska eller laboratoriska variabler.

Laktos

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

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

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats mellan leflunomid (10 till 20 mg per dag) och metotrexat (10 till 25 mg per vecka) hos patienter med reumatoid artrit.

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

Om patienten redan behandlas med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAIDs) och/eller kortikosteroider, kan dessa medel användas även efter påbörjad behandling med leflunomid.

Det är inte känt vilka enzymer som är involverade i metabolismen av leflunomid och dess metaboliter. En *in vivo* interaktionsstudie med cimetidin (icke-specifik cytokrom P450 hämmare) visar avsaknad av signifikant interaktion. Efter samtidig administrering av en enkeldos av leflunomid till patienter som fick multipla doser av rifampicin (icke-specifik cytokrom P450 inducerare) ökade A771726 maxnivåer med ca 40 %, samtidigt som AUC inte ändrades signifikant. Mekanismen bakom denna effekt är oklar.

In vitro studier visar att A771726 hämmar aktiviteten av cytokrom P450C9 (CYP2C9). I kliniska studier har inga säkerhetsproblem observerats när leflunomid och NSAID-preparat metaboliserade av CYP2C9 administrerades samtidigt. Försiktighet rekommenderas när leflunomid ges tillsammans med läkemedel förutom NSAID-preparat, som metaboliseras via CYP2C9 såsom fenytoin, warfarin, fenpropionon och tolbutamid.

I en studie där leflunomid gavs tillsammans med ett trefasiskt peroralt antikonceptionsmedel med 30 µg etinylöstradiol till friska kvinnor sågs ingen minskning av den antikonceptiva aktiviteten och farmakokinetiken för A771726 var inom förutsedda gränser.

Vaccinationer

Data på effekt och säkerhet av vaccinationer under behandling med leflunomid saknas. Vaccination med levande försvagade vacciner rekommenderas dock inte. Den långa halveringstiden för leflunomid skall beaktas när administrering av levande försvagat vaccin övervägs efter avslutad behandling med Leflunomide Teva.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Fertila kvinnor måste använda tillförlitlig kontraception under och upp till 2 år efter behandling (se Vänteperiod nedan) eller upp till 11 dagar efter behandling (se förkortad "wash-outprocedur" nedan).

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

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

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

Vänteperiod

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

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

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

Wash-outprocedur

Efter det att behandlingen med leflunomid avbrutits:

- tillförs 8 g kolestyramin 3 gånger dagligen under en 11-dagarsperiod,
- alternativt, tillförs 50 g aktivt kolpulver 4 gånger dagligen under en 11-dagarsperiod.

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

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

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

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Klassificering av förväntade frekvenser:

Mycket vanliga (<1/10); vanliga ($\geq 1/100$, <1/10); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/10 000); mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna med fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Sällsynta: allvarliga infektioner inklusive sepsis som kan få dödlig utgång

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

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Risken för malignitet, särskilt lymfoproliferativa sjukdomar, ökar vid användning av vissa immunosuppressiva medel.

Blodet och lymfsystemet

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

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

Immunsystemet

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

Metabolism och nutrition

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

Psykiska störningar

Mindre vanliga:	ångest
-----------------	--------

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga:	parestesi, huvudvärk, yrsel, perifer neuropati
----------	--

Hjärtat

Vanliga:	lätt förhöjt blodtryck
Sällsynta:	kraftigt förhöjt blodtryck

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta:	interstitiell lungsjukdom (inkluderande interstitiell pneumoni), vilken kan vara fatal.
------------	---

Magtarmkanalen

Vanliga:	diarré, illamående, kräkning, påverkad munslemhinna (t ex aftös stomatit, munsår), buksmärta
Mindre vanliga:	smakrubbningar
Mycket sällsynta:	pankreatit

Lever och gallvägar

Vanliga:	förhöjda levervärden (transaminaser [speciellt ALAT], mindre ofta gamma-GT, alkaliska fosfataser, bilirubin)
Sällsynta:	hepatit, gulsot/kolestas
Mycket sällsynta:	allvarlig leverskada såsom leversvikt och akut levernekros vilka kan få dödlig utgång

Hud och subkutan vävnad

Vanliga:	ökat håravfall, eksem, utslag (inklusive makulopapulösa), klåda, torr hud
Mindre vanliga:	urtikaria
Mycket sällsynta:	toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erytema multiforme
Ingen känd frekvens:	kutan lupus erythematosus, pustulös psoriasis eller förvärrad psoriasis

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga:	tenosynovit
Mindre vanliga:	senruptur

Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens: njursvikt

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

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

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Vanliga: anorexi, viktminskning (vanligen utan betydelse), asteni

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

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

Administrering av aktivt kol (suspenderat pulver) peroralt eller via ventrikelsond (50 g var 6:e timme under 24 timmar) har visat sig kunna reducera plasmakoncentrationerna av den aktiva metaboliten A771726 med 37 % på 24 timmar och med 48 % på 48 timmar.

Dessa wash-outprocedurer kan upprepas om så är kliniskt nödvändigt. Studier med både hemodialys och CAPD (kontinuerlig peritonealdialys) antyder att A771726, leflunomids primära metabolit, inte är dialyserbar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Humanfarmakologi

Leflunomid är ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt medel med antiproliferativa egenskaper.

Djurfarmakologi

Leflunomid är effektivt i djurmodeller på såväl artrit som andra autoimmuna sjukdomar och transplantation, huvudsakligen om det administreras under sensibiliseringsfas. Leflunomid har immunmodulerande och immunsuppressiva egenskaper. Det verkar som ett antiproliferativt medel och uppvisar antiinflammatoriska egenskaper. Leflunomid utövar de bästa skyddseffekterna på djurmodeller vid autoimmuna sjukdomar när det administreras i tidig fas av sjukdomsförloppet.

In vivo metaboliseras leflunomid snabbt och nästan fullständigt till A771726, som är aktivt *in vitro* och som antas svara för den terapeutiska effekten.

Verkningsmekanism

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

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit

Effekten av leflunomid vid behandling av reumatoid artrit visades i fyra kontrollerade studier (1 i fas II och 3 i fas III). I fas II studien, studie YU203, randomiserades 402 patienter med aktiv reumatoid artrit till placebo (n=102), leflunomid 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) eller 25 mg/dag (n=104). Behandlingens längd var 6 månader.

Alla leflunomidpatienter i fas III studierna fick en initialdos av 100 mg i tre dagar.

Studie MN301 randomiserade 358 patienter med aktiv reumatoid artrit till leflunomid 20 mg/dag (n=133), sulfasalazin 2 g/dag (n=133), eller placebo (n=92). Behandlingens längd var 6 månader.

Studie MN303 var en frivillig 6-månads blind fortsättning på MN301 utan placeboarmen, resulterande i en 12-månaders jämförelse av leflunomid och sulfasalazin.

Studie MN302 randomiserade 999 patienter med aktiv reumatoid artrit till leflunomid 20 mg/dag (n=501) eller metotrexat 7,5 mg/vecka ökande till 15 mg/vecka (n=498). Tillägg av folsyra var frivilligt och användes endast av 10 % av patienterna. Behandlingstidens längd var 12 månader.

Studie US301 randomiserade 482 patienter med aktiv reumatoid artrit till leflunomid 20 mg/dag (n=182), metotrexat 7,5 mg/vecka ökande till 15 mg/vecka (n=182), eller placebo (n=118). Alla patienter fick 1 mg folsyra två gånger dagligen. Behandlingstidens längd var 12 månader.

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

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

Pediatrik population

Leflunomid studerades i en endal multicenter, randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad studie med 94 patienter (47 per arm) med juvenil reumatoid artrit med polyartikulärt förlopp. Patienterna var 3-17 år gamla med aktiv polyartikulär förloppande JRA, utan hänsyn tagen till typ av sjukdomsdebut samt ej tidigare behandlade med metotrexat och leflunomid. I denna studie baserades laddningsdosen

och underhållsdosen av leflunomid på tre viktkategorier: <20 kg, 20-40 kg, och >40 kg. Efter 16 veckors behandling var skillnaden i svarsfrekvens för JRA statistiskt signifikant med fördel för metotrexat. Definitionen för förbättring (DFE) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Hos dem som svarade på behandlingen kvarstod effekten i 48 veckor (se avsnitt 4.2).

Biverkningsmönstret för leflunomid och metotrexat verkar vara lika, men dosen som användes hos lättare försökspersoner resulterade i en relativt låg exponering (se avsnitt 5.2). Dessa data stöder inte en effektiv och säker dosrekommendation.

Studier efter godkännandet

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

Distribution

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

relevanta. I enlighet med höggradig proteinbindning har A771726 en liten distributionsvolym (ca 11 liter). Det sker inget upptag i erythrocyter.

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Njursvikt

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

Leversvikt

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

Pediatrik population

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

Äldre

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet av leflunomid vid peroral och intraperitoneal tillförsel har studerats på möss och råttor.

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

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

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

Leflunomid visade ingen antigen effekt i djurmodeller.

Leflunomid var embryotoxiskt och teratogent hos råttor och kanin vid doser inom det terapeutiska området för människa och utövade toxicitet på könsorganen hos handjur vid toxicitetsstudier med upprepade tillförsel. Fertiliteten minskade inte.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Povidon
Krospovidon typ A
Pregelatiniserad stärkelse (majs)
Talk
Kiseldioxid, kollodial vattenfri
Laktos, vattenfri
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Titandioxid (E 171)
Polydextros (E1200)
Hyromellos (E464)
Trietylcitrat (E1505)
Makrogol 8000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

HDPE-burkar: 2 år
Blister: 2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

HDPE-burkar: förvaras vid högst 30°C

Blister: förvaras vid högst 25°C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE tablettburk med skruvlock av polypropen. Förpackningsstorlek med 30 eller 100 filmdragerade tabletter.

OPA/Alu/PVC – Aluminiumblister. Förpackningsstorlek med 28, 30 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Pharma B.V
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/675/001-005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011.03.10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leflunomide Teva 20 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg leflunomid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 194,5 mg laktosmonohydrat och 6,25 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Mörkbeiga, triangelformade, filmdragerade tabletter, graverade med ”20” på den ena sidan och ”L” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Leflunomid är indicerat för behandling av vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit såsom ett ”sjukdomsmodifierande antireumatiskt medel” (DMARD).

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Alaninaminotransferas (ALAT) (eller serum glutamopyruvattransferas SGPT) och en komplett blodstatus inklusive differentialräkning av vita blodkroppar och räkning av trombocyter, måste utföras samtidigt och med samma frekvens:

- innan behandling med leflunomid insätts,
- varannan vecka under de första sex månaderna av behandlingen och
- därefter var åttonde vecka (se avsnitt 4.4).

Dosering

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

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

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

Dosjustering för äldre över 65 år är inte nödvändig.

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Den aktiva metaboliten av leflunomid, A771726, har lång halveringstid, vanligtvis 1 till 4 veckor.

Allvarliga biverkningar kan inträffa (t ex hepatotoxicitet, hemotoxicitet eller allergiska reaktioner, se nedan), även om leflunomidbehandlingen har avslutats. Därför skall en wash-outprocedur genomföras när sådan toxicitet inträffar eller när A771726 av någon annan anledning snabbt behöver elimineras ut ur kroppen. Proceduren kan upprepas om nödvändigt ur klinisk synpunkt.

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

Leverreaktioner

Sällsynta fall av allvarlig leverskada, även fall med dödlig utgång, har rapporterats i samband med användning av leflunomid. De flesta fallen inträffade under de första 6 månaderna av behandlingen.

Samtidig behandling med andra hepatotoxiska läkemedel var vanligt förekommande. Det är därför viktigt att övervakningsrekommendationerna följs noga.

ALAT (SGPT) måste kontrolleras innan behandlingen med leflunomid sätts in och med samma intervall som blodstatus görs (varannan vecka) under de första 6 månaderna av behandlingen och därefter var 8:e vecka.

För ALAT (SGPT)-stegringar mellan 2 och 3 gånger det övre normalvärdet, kan en dossänkning från 20 mg till 10 mg övervägas, och övervakning måste utföras veckovis. Om ALAT (SGPT) fortsätter att överskrida den övre normalgränsen mer än två-faldigt eller om ALAT överskrider den övre normalgränsen mer än 3-faldigt måste leflunomidbehandlingen avbrytas och en wash-outprocedur påbörjas. Det rekommenderas att övervakning av leverenzymerna fortsätter efter det att man avslutat leflunomidbehandlingen fram tills dess att levervärdena har normaliserats.

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

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

Hematologiska reaktioner

Bestämning av ALAT tillsammans med en komplett räkning av blodkroppar, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar och räkning av trombocyter, måste utföras innan behandling med leflunomid påbörjas samt varannan vecka under de första 6 månaderna av behandling och därefter var 8:e vecka.

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

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

Kombination med andra behandlingar

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

Försiktighet rekommenderas när leflunomid ges tillsammans med läkemedel, förutom NSAID preparat, som metaboliseras av enzymssystemet CYP2C9 såsom fenytoin, warfarin, fenprokumon och tolbutamid.

Byte till andra behandlingar

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

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

Hudreaktioner

Vid ulcerös stomatit skall leflunomid-behandling avbrytas.

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

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

Infektioner

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

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

Risken för tuberkulos måste övervägas. Ett tuberkulinreaktionstest ska övervägas för de patienter som har andra riskfaktorer för tuberkulos.

Reaktioner i andningsvägarna

Interstitiell lungsjukdom har rapporterats vid behandling med leflunomid (se avsnitt 4.8). Patienter som tidigare haft interstitiell lungsjukdom löper ökad risk för detta. Interstitiell lungsjukdom kan vara fatal och den kan uppkomma akut under behandlingen. Lungsymtom som hosta och dyspné kan vara en anledning till att avbryta behandlingen och vidta åtgärder för vidare utredning.

Perifer neuropati

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

Blodtryck

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

Reproduktivitet (rekommendationer för män)

Manliga patienter skall uppmärksammas på risken för manligt medierad fetal toxicitet. Tillförlitlig kontraception skall användas under behandling med leflunomid.

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

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

Wash-out procedur

8 g kolestyramin administreras 3 gånger dagligen. Alternativt ges 50 g aktivt kolpulver 4 gånger dagligen. En fullständig wash-outperiod varar normalt 11 dagar. Periodens längd kan ändras beroende på kliniska eller laboratoriska variabler.

Laktos

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

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

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats mellan leflunomid (10 till 20 mg per dag) och metotrexat (10 till 25 mg per vecka) hos patienter med reumatoid artrit.

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

Om patienten redan behandlas med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAIDs) och/eller kortikosteroider, kan dessa medel användas även efter påbörjad behandling med leflunomid.

Det är inte känt vilka enzymer som är involverade i metabolismen av leflunomid och dess metaboliter. En *in vivo* interaktionsstudie med cimetidin (icke-specifik cytokrom P450 hämmare) visar avsaknad av signifikant interaktion. Efter samtidig administrering av en enkeldos av leflunomid till patienter som fick multipla doser av rifampicin (icke-specifik cytokrom P450 inducerare) ökade A771726 maxnivåer med ca 40 %, samtidigt som AUC inte ändrades signifikant. Mekanismen bakom denna effekt är oklar.

In vitro studier visar att A771726 hämmar aktiviteten av cytokrom P450C9 (CYP2C9). I kliniska studier har inga säkerhetsproblem observerats när leflunomid och NSAID-preparat metaboliserade av CYP2C9 administrerades samtidigt. Försiktighet rekommenderas när leflunomid ges tillsammans med läkemedel förutom NSAID-preparat, som metaboliseras via CYP2C9 såsom fenytoin, warfarin, fenpropukonon och tolbutamid.

I en studie där leflunomid gavs tillsammans med ett trefasiskt peroralt antikonnptionsmedel med 30 µg etinylöstradiol till friska kvinnor sågs ingen minskning av den antikonnptiva aktiviteten och farmakokinetiken för A771726 var inom förutsedda gränser.

Vaccinationer

Data på effekt och säkerhet av vaccinationer under behandling med leflunomid saknas. Vaccination med levande försvagade vacciner rekommenderas dock inte. Den långa halveringstiden för leflunomid skall beaktas när administrering av levande försvagat vaccin övervägs efter avslutad behandling med Leflunomide Teva.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Fertila kvinnor måste använda tillförlitlig kontraception under och upp till 2 år efter behandling (se Vänteperiod nedan) eller upp till 11 dagar efter behandling (se förkortad "wash-outprocedur" nedan).

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

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

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

Vänteperiod

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

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

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

Wash-outprocedur

Efter det att behandlingen med leflunomid avbrutits:

- tillförs 8 g kolestyramin 3 gånger dagligen under en 11-dagarsperiod,
- alternativt, tillförs 50 g aktivt kolpulver 4 gånger dagligen under en 11-dagarsperiod.

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

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

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

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Klassificering av förväntade frekvenser:

Mycket vanliga (<1/10); vanliga ($\geq 1/100$, <1/10); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/10 000); mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna med fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Sällsynta: allvarliga infektioner inklusive sepsis som kan få dödlig utgång

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

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Risken för malignitet, särskilt lymfoproliferativa sjukdomar, ökar vid användning av vissa immunosuppressiva medel.

Blodet och lymfsystemet

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

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

Immunsystemet

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

Metabolism och nutrition

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

Psykiska störningar

Mindre vanliga:	ångest
-----------------	--------

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga:	parestesi, huvudvärk, yrsel, perifer neuropati
----------	--

Hjärtat

Vanliga:	lätt förhöjt blodtryck
Sällsynta:	kraftigt förhöjt blodtryck

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta:	interstitiell lungsjukdom (inkluderande interstitiell pneumoni), vilken kan vara fatal.
------------	---

Magtarmkanalen

Vanliga:	diarré, illamående, kräkning, påverkad munslemhinna (t ex aftös stomatit, munsår), buksmärta
Mindre vanliga:	smakrubbningar
Mycket sällsynta:	pankreatit

Lever och gallvägar

Vanliga:	förhöjda levervärden (transaminaser [speciellt ALAT], mindre ofta gamma-GT, alkaliska fosfataser, bilirubin)
Sällsynta:	hepatit, gulsot/kolestas
Mycket sällsynta:	allvarlig leverskada såsom leversvikt och akut levernekros vilka kan få dödlig utgång

Hud och subkutan vävnad

Vanliga:	ökat håravfall, eksem, utslag (inklusive makulopapulösa), klåda, torr hud
Mindre vanliga:	urtikaria
Mycket sällsynta:	toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erytema multiforme
Ingen känd frekvens:	kutan lupus erythematosus, pustulös psoriasis eller förvärrad psoriasis

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga:	tenosynovit
Mindre vanliga:	senruptur

Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens: njursvikt

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

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

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Vanliga: anorexi, viktminskning (vanligen utan betydelse), asteni

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

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

Administrering av aktivt kol (suspenderat pulver) peroralt eller via ventrikelsond (50 g var 6:e timme under 24 timmar) har visat sig kunna reducera plasmakoncentrationerna av den aktiva metaboliten A771726 med 37 % på 24 timmar och med 48 % på 48 timmar.

Dessa wash-outprocedurer kan upprepas om så är kliniskt nödvändigt. Studier med både hemodialys och CAPD (kontinuerlig peritonealdialys) antyder att A771726, leflunomids primära metabolit, inte är dialyserbar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Humanfarmakologi

Leflunomid är ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt medel med antiproliferativa egenskaper.

Djurfarmakologi

Leflunomid är effektivt i djurmodeller på såväl artrit som andra autoimmuna sjukdomar och transplantation, huvudsakligen om det administreras under sensibiliseringsfas. Leflunomid har immunmodulerande och immunsuppressiva egenskaper. Det verkar som ett antiproliferativt medel och uppvisar antiinflammatoriska egenskaper. Leflunomid utövar de bästa skyddseffekterna på djurmodeller vid autoimmuna sjukdomar när det administreras i tidig fas av sjukdomsförloppet.

In vivo metaboliseras leflunomid snabbt och nästan fullständigt till A771726, som är aktivt *in vitro* och som antas svara för den terapeutiska effekten.

Verkningsmekanism

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

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit

Effekten av leflunomid vid behandling av reumatoid artrit visades i fyra kontrollerade studier (1 i fas II och 3 i fas III). I fas II studien, studie YU203, randomiserades 402 patienter med aktiv reumatoid artrit till placebo (n=102), leflunomid 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) eller 25 mg/dag (n=104). Behandlingens längd var 6 månader.

Alla leflunomidpatienter i fas III studierna fick en initialdos av 100 mg i tre dagar.

Studie MN301 randomiserade 358 patienter med aktiv reumatoid artrit till leflunomid 20 mg/dag (n=133), sulfasalazin 2 g/dag (n=133), eller placebo (n=92). Behandlingens längd var 6 månader.

Studie MN303 var en frivillig 6-månads blind fortsättning på MN301 utan placeboarmen, resulterande i en 12-månaders jämförelse av leflunomid och sulfasalazin.

Studie MN302 randomiserade 999 patienter med aktiv reumatoid artrit till leflunomid 20 mg/dag (n=501) eller metotrexat 7,5 mg/vecka ökande till 15 mg/vecka (n=498). Tillägg av folsyra var frivilligt och användes endast av 10 % av patienterna. Behandlingstidens längd var 12 månader.

Studie US301 randomiserade 482 patienter med aktiv reumatoid artrit till leflunomid 20 mg/dag (n=182), metotrexat 7,5 mg/vecka ökande till 15 mg/vecka (n=182), eller placebo (n=118). Alla patienter fick 1 mg folsyra två gånger dagligen. Behandlingstidens längd var 12 månader.

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

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

Pediatrik population

Leflunomid studerades i en endal multicenter, randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad studie med 94 patienter (47 per arm) med juvenil reumatoid artrit med polyartikulärt förlopp. Patienterna var 3-17 år gamla med aktiv polyartikulär förloppande JRA, utan hänsyn tagen till typ av sjukdomsdebut samt ej tidigare behandlade med metotrexat och leflunomid. I denna studie baserades laddningsdosen

och underhållsdosen av leflunomid på tre viktkategorier: <20 kg, 20-40 kg, och >40 kg. Efter 16 veckors behandling var skillnaden i svarsfrekvens för JRA statistiskt signifikant med fördel för metotrexat. Definitionen för förbättring (DFP) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Hos dem som svarade på behandlingen kvarstod effekten i 48 veckor (se avsnitt 4.2).

Biverkningsmönstret för leflunomid och metotrexat verkar vara lika, men dosen som användes hos lättare försökspersoner resulterade i en relativt låg exponering (se avsnitt 5.2). Dessa data stöder inte en effektiv och säker dosrekommendation.

Studier efter godkännandet

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

Distribution

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

relevanta. I enlighet med höggradig proteinbindning har A771726 en liten distributionsvolym (ca 11 liter). Det sker inget upptag i erythrocyter.

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Njursvikt

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

Leversvikt

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

Pediatrik population

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

Äldre

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet av leflunomid vid peroral och intraperitoneal tillförsel har studerats på möss och råttor.

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

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

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

Leflunomid visade ingen antigen effekt i djurmodeller.

Leflunomid var embryotoxiskt och teratogent hos råttor och kanin vid doser inom det terapeutiska området för människa och utövade toxicitet på könsorganen hos handjur vid toxicitetsstudier med upprepade tillförsel. Fertiliteten minskade inte.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Povidon

Krosopovidon typ A

Pregelatiniserad stärkelse (majs)

Talk

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Laktos, vattenfri

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Titandioxid (E 171)

Hypromellos (E464)

Makrogol 400

Järnoxid, gul (E172)

Polysorbat (E433)

Kinolingult (E104)

Indigokarmin (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

HDPE-burkar: 2 år

Blister: 18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

HDPE-burkar: förvaras vid högst 30°C

Blister: förvaras vid högst 25°C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE tablettburk med skruvlock av polypropen. Förpackningsstorlek med 30 eller 100 filmdragerade tabletter.

OPA/Alu/PVC – Aluminiumblister. Förpackningsstorlek med 28, 30 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Pharma B.V
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/675/006-010

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011.03.10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

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

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Frankrike

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

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

Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) ska säkerställa att alla ändringar av säkerhetsprofilen för referensläkemedlet som kräver ändringar i Risk Management Plan eller produktinformationen omedelbart genomförs för Leflunomide Teva.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att farmakovigilanssystemet i modul 1.8.1 i godkännandet för försäljning finns och fungerar innan och under tiden läkemedlet finns på marknaden.

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utföra de studier och ytterligare farmakovigilansaktiviteter som finns beskrivna i farmakovigilansplanen som överenskommit i riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen som Kommittén för humanläkemedel (CHMP) kommit överens om.

Enligt CHMPs riktlinje för riskhanteringssystem för humanläkemedel ska uppdaterade riskhanteringsplaner lämnas in samtidigt som nästa periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Dessutom ska en uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- när ny information erhålls som kan påverka läkemedlets befintliga riskprofil (Safety Specification), farmakovigilansplan eller riskminimeringsåtgärder,

- inom 60 dagar efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har uppnåtts,
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

PSUR

PSUR cykeln av Leflunomide Teva kommer att motsvara den som tillskrivs referensläkemedlet, Arava, tills annat anges.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

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

- Produktresumé
- Informationsfolder för läkare

Informationsfoldern för läkarna ska innehålla följande huvudbudskap:

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG/BLISTER FÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Leflunomide Teva 10 mg filmdragerade tabletter
leflunomid

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg leflunomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tabletterna sväljes hela.
Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/675/003 28 filmdragerade tabletter
EU/1/11/675/004 30 filmdragerade tabletter
EU/1/11/675/005 100 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Leflunomide Teva 10 mg filmdragerade tabletter

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leflunomide Teva 10 mg filmdragerade tabletter
leflunomid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Pharma B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG/BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leflunomide Teva 10 mg filmdragerade tabletter
leflunomid

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg leflunomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tabletterna sväljes hela.
Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/675/001 30 filmdragerade tabletter
EU/1/11/675/002 100 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Leflunomide Teva 10 mg filmdragerade tabletter

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leflunomide Teva 10 mg tabletter
leflunomid

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

Varje tablett innehåller 10 mg leflunomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos (se bipacksedeln för ytterligare information).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

filmdragerad tablett

30 tabletter
100 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C

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

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

Teva Pharma B.V.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/675/001 30 filmdragerade tabletter

EU/1/11/675/002 100 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG/BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leflunomide Teva 20 mg filmdragerade tabletter
leflunomid

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg leflunomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tabletterna sväljes hela.
Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/675/008 28 filmdragerade tabletter
EU/1/11/675/009 30 filmdragerade tabletter
EU/1/11/675/010 100 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Leflunomide Teva 20 mg filmdragerade tabletter

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leflunomide Teva 20 mg filmdragerade tabletter
leflunomid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Pharma B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG/BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leflunomide Teva 20 mg filmdragerade tabletter
leflunomid

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg leflunomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tabletterna sväljes hela.
Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/675/006 30 filmdragerade tabletter
EU/1/11/675/007 100 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Leflunomide Teva 20 mg filmdragerade tabletter

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leflunomide Teva 20 mg tabletter
leflunomid

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

Varje tablett innehåller 20 mg leflunomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos (se bipacksedeln för ytterligare information).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

filmdragerad tablett

30 tabletter
100 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C

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

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

Teva Pharma B.V.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/675/006 30 filmdragerad tablett

EU/1/11/675/007 100 filmdragerad tablett

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Leflunomide Teva 10 mg filmdragerade tabletter leflunomid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Leflunomide Teva är och vad det används för

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

Leflunomide Teva används för behandling av vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit.

Reumatoid artrit är en handikappande form av artrit. Symtomen inkluderar inflammation i leder, svullnad, svårighet att röra sig och smärta. Andra symtom som kan påverka hela kroppen inkluderar minskad aptit, feber, minskad energi och anemi (brist på röda blodkroppar).

2. Vad du behöver veta innan du tar Leflunomide Teva

Ta inte Leflunomide Teva

- Om du är **allergisk** mot leflunomid (särskilt en allvarlig hudreaktion, ofta tillsammans med feber, ledsmärta, röda prickar på huden eller blåsor t ex Stevens-Johnsons syndrom) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har **leverproblem**,
- om du lider av en svår sjukdom som påverkar ditt **immunförsvar** (ex AIDS),
- om du har försämrad **benmärgsfunktion** eller om antalet röda eller vita blodkroppar eller antalet blodplättar är lågt, på grund av andra orsaker än reumatoid artrit eller psoriasisartrit, om du har en **allvarlig infektion**,
- om du lider av måttligt till svårt **nedsatt njurfunktion**,
- om du har en kraftig sänkning av **blodproteinkoncentrationen** (hypoproteinemi),
- om du är **gravid**, tror att du **kan vara gravid**, eller **ammor**.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Leflunomide Teva

- Om du redan har ett **lågt antal röda eller vita blodkroppar** (anemi eller leukopeni), **lågt antal blodplättar**, vilket kan orsaka ökad blödning eller att du lättare får blåmärken (trombocytopeni), försämrad **benmärgsfunktion** eller om det finns risk att din benmärg inte fungerar ordentligt, så kan din läkare kanske komma att råda dig att ta vissa mediciner som kan påskynda utsöndringen av Leflunomide Teva från din kropp,

- om du får **svullet svampigt tandkött, sår och lösa tänder** (ulcerös stomatit, en infektiös muninflammation) ska du kontakta din läkare som kanske kan komma att råda dig att sluta ta Leflunomide Teva.
- om du **byter till ett annat läkemedel** för behandling av din reumatoida artrit eller om du nyligen har tagit läkemedel som kan vara skadliga för din lever eller ditt blod, så kan din läkare kanske komma att råda dig att ta vissa mediciner som kan påskynda utsöndringen av Leflunomide Teva från din kropp eller tätt övervaka dig då du börjar ta Leflunomide Teva,
- om du någon gång haft **tuberkulos** eller **interstitiell lungsjukdom** (inflammation i lungorna),
- om du är **man** och önskar skaffa barn. Eftersom det inte kan uteslutas att Leflunomide Teva passerar över till sädesvätskan ska tillförlitligt preventivmedel användas under behandling med Leflunomide Teva. Män som önskar skaffa barn bör kontakta sin läkare som kanske kan komma att råda dem att avbryta behandlingen med Leflunomide Teva och ta vissa mediciner för att snabbt och tillräckligt avlägsna Leflunomide Teva från kroppen. Du kommer att behöva ta ett blodprov för att bekräfta att Leflunomide Teva har utsöndrats tillräckligt från din kropp. Därefter bör du vänta i åtminstone ytterligare 3 månader innan du försöker skaffa barn.

Leflunomide Teva kan någon gång då och då påverka ditt blod, din lever, dina lungor eller nerver i dina armar eller ben. Leflunomide Teva kan även orsaka allvarliga allergiska reaktioner och öka risken för att insjukna i allvarliga infektioner. För ytterligare information läs avsnitt 4 (Eventuella biverkningar).

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

Barn och ungdomar

Leflunomide Teva rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Leflunomide Teva

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Detta är särskilt viktigt om du använder:

- **Andra läkemedel mot reumatoid artrit** t ex metotrexat och azatioprin (immunosuppressiva läkemedel), klorokin och hydroxiklorokin (antimalariamedel), guld (oralt eller intramuskulärt) och D-penicillamin. Då du kan få ökade biverkningar rekommenderas du undvika att ta några av dessa mediciner medan du tar Leflunomide Teva.
- **Kolestyramin** (används för att sänka ökade blodfettvärden och behandla klåda i samband med gulsot) eller aktivt kol då dessa läkemedel kan minska kroppens upptag av Leflunomide Teva.
- Andra läkemedel som bryts ned av ett enzym kallat CYP2C9 t ex **fenytoin** (behandling av epilepsi), **warfarin** eller **fenprokumon** (blodförtunnande medel) och **tolbutamid** (behandling av typ 2 diabetes). Prata med din läkare för att ta reda på om några av de läkemedel du använder bryts ned av CYP2C9.

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

Vaccinationer

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

Leflunomide Teva med mat, dryck och alkohol

Konsumtion av alkohol under behandling med Leflunomide Teva kan öka risken för leverskada. Intag av alkohol bör därför **undvikas** under behandlingen.

Graviditet och amning

Ta inte Leflunomide Teva **om du är eller tror att du kan vara gravid**. Om du är gravid eller blir gravid under tiden du tar Leflunomide Teva så ökar risken att få ett barn med allvarliga fosterskador.

Fertila kvinnor **skall inte** ta Leflunomide Teva utan att **använda tillförlitligt preventivmedel under upp till minst 2 år efter behandling**. Denna 2 årsperiod kan kortas ned till några veckor om du tar särskilda läkemedel, rekommenderade av din läkare, som påskyndar utsöndringen av Leflunomide Teva från din kropp.

Om du **misstänker att du är gravid** under behandlingen med Leflunomide Teva måste du **omedelbart** kontakta din läkare för ett graviditetstest. Om testet bekräftar att du är gravid, kommer din läkare att diskutera riskerna med graviditeten med dig. Din läkare kan föreslå behandling för att snabbt och tillräckligt avlägsna Leflunomide Teva från din kropp eftersom detta kan minska risken för ditt barn.

Om du **planerar att bli gravid** efter att du **avslutat behandlingen** med Leflunomide Teva måste du försäkra dig om att Leflunomide Teva fullständigt utsöndrats från din kropp innan du försöker bli gravid. Detta skall bekräftas med ett blodprov. Om Leflunomide Teva utsöndrats tillräckligt från din kropp bör du vänta åtminstone ytterligare 6 veckor innan du blir gravid.

För ytterligare information om laboratorietester, vänligen kontakta din läkare.

Leflunomide Teva utsöndras i bröstmjolk, så **amma inte under behandlingen**.

Fråga läkare eller apotekspersonal om råd innan du tar några läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Leflunomide Teva kan orsaka yrsel vilket kan påverka din koncentrations- och reaktionsförmåga.

Om du känner dig påverkad skall du inte köra bil eller manövrera maskiner.

Leflunomide Teva innehåller laktos

Om din läkare har informerat dig om att du inte tål vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du börjar använda detta läkemedel.

3. Hur du tar Leflunomide Teva

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

Den läkare som påbörjar din behandling med Leflunomide Teva och som kontrollerar dig under din behandling skall ha erfarenhet av behandling av reumatoid artrit.

Den vanliga startdosen är 100 mg Leflunomide Teva en gång dagligen de första 3 dagarna. Därefter är dosen 10 mg eller 20 mg en gång per dag, beroende på sjukdomens svårighetsgrad.

Svälj tabletten hel med riklig mängd **vatten**. Leflunomide Teva kan tas med eller utan mat.

Det kan ta 4 till 6 veckor innan du känner en förbättring av ditt tillstånd. Vissa patienter kan känna ytterligare förbättring efter 4 till 6 månaders behandling.

Behandling med Leflunomide Teva sker vanligtvis under längre tidsperioder.

Om du har tagit för stor mängd av Leflunomide Teva

Om du eller någon annan har fått i sig för stor mängd tabletter, eller om du tror att ett barn har fått i sig några av tabletterna, kontakta omedelbart din läkare eller akutmottagningen på närmaste sjukhus. Ta med dig den här foldern, kvarvarande tabletter och förpackningen till läkaren eller sjukhuset så att de vet vilka tabletter som tagits.

Om du har glömt att ta Leflunomide Teva

Om du glömmet att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg. Ta inte dubbel dos för att kompensera glömd dos.

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

4. Eventuella biverkningar

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

Kontakta omedelbart din läkare och sluta använd LeflunomideTeva:

- om du känner dig **svag**, yr eller har **svårigheter att andas**, eftersom detta kan vara symtom på en allvarlig allergisk reaktion.
- om du får **hudutslag** eller **slemhinneskador i munnen**, eftersom detta kan vara symtom på svåra, ibland livshotande, reaktioner (t. ex. Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme).

Kontakta omedelbart din läkare om du upplever:

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

Vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 personer)

- Lindrigt ökat blodtryck.
- Sänkning av antalet vita blodkroppar, vilket ökar sannolikheten för infektioner (leukopeni).
- Hudförmimmelser såsom hetta, stickningar, klåda eller domningskänsla (parestesi).
- Huvudvärk.
- Yrsel.
- Diarré.
- Illamående.
- Kräkningar.
- Munsår eller inflammation i munnen.
- Buksmärtor.
- Ökat håravfall.
- Eksem.
- Utslag.
- Klåda.
- Torr hud.
- Smärta, svullnad och ömhet oftast i händer eller handleder.
- En ökning av vissa blodzymer (kreatinkinaser).
- Förlorad aptit.
- Viktminskning (vanligen utan betydelse).
- Kraftlöshet (svaghet).
- Milda allergiska reaktioner.
- Förhöjning av vissa levervärden.
- Problem med nerverna i armarna eller benen (perifer neuropati).

Mindre vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 100 personer)

- En sänkning av antalet röda blodkroppar, vilket kan göra huden blek och orsaka svaghet eller andfåddhet (anemi).
- Lindrig sänkning av antalet blodplättar, vilket kan öka risken för blåmärken och blödningar.
- Smakförändringar.
- Nässelfeber (urticaria)
- Senbristning.
- Låg kaliumnivån i blodet vilket kan orsaka muskelsvaghet, muskelryckningar eller onormal hjärtrytm.
- En ökning av fetthalterna i blodet (kolesterol och triglycerider).
- En minskning av fosfathalten i blodet.
- Ångest.

Sällsynta biverkningar (kan drabba upp till 1 av 1000 personer)

- Kraftigt ökat blodtryck.
- Allvarlig sänkning av antalet blodkroppar vilket kan orsaka svaghet, blåmärken eller öka infektionsrisken.
- Allvarlig sänkning av antalet vita blodkroppar, vilket ökar infektionsrisken (leukopeni).
- Blodrubbingar.
- Inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom), vilken kan vara livshotande.
- En ökning av laktatdehydrogenas (ett enzym i blodet).
- Allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning), vilka kan vara livshotande.
- Hepatit (inflammation i levern).
- Gulfärgning av hud och ögonvitor orsakat av problem med lever eller blod (gulsot)

Mycket sällsynta biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 000 personer)

- Infektion karaktäriserad av hög feber, halsont, hudskador och en markant minskning av vita blodkroppar (agranulocytos).
- Inflammation i bukspottkörteln vilket kan orsaka svår smärta i buk och rygg.
- Svåra, ibland livshotande, reaktioner (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme).
- Svåra allergiska reaktioner.
- Inflammation i de små blodkärlen (vaskulit, inklusive kutan nekrotiserande vaskulit).
- Allvarlig leverskada (så som leversvikt eller celldöd i levern), vilket kan få dödlig utgång.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

- Njursvikt.
- Onormal sänkning av urinsyra i blodet.
- Reversibel manlig infertilitet.
- Kutan lupus (kännetecknas av utslag/rodnad på hudområden som utsätts för ljus)
- Psoriasis (ny eller förvärrad)

Om några biverkningar blir allvarliga eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. Hur Leflunomide Teva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före det utgångsdatum som anges på ytterkartongen och folie efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

För tabletter förvarade i burk: förvaras vid högst 30°C

För tabletter förvarade i blister: förvaras vid högst 25°C

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är leflunomid
 - Varje Leflunomide Teva 10 mg filmdragerad tablett innehåller 10 mg leflunomid
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: laktosmonohydrat, povidon, krosprovidon typ A, pregelatiniserad stärkelse (majs), talk, kolloidal vattenfri kiseldioxid, vattenfri laktos och magnesiumstearat.
 - Filmdragering: titandioxid, polydextros, hypromellos, trietylцитrat och makrogol 8000

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Leflunomide Teva 10 mg tabletter är vita, runda filmdragerade tabletter, graverade med "10" på den ena sidan och "L" på den andra sidan.

Leflunomide Teva förvarad i burk finns i förpackningsstorlekar om 30 eller 100 filmdragerade tabletter.

Leflunomide Teva i blister finns i förpackningsstorlekar med 28, 30 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Frankrike

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

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
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900.

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

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

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

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

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Leflunomide Teva 20 mg filmdragerade tabletter leflunomid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Leflunomide Teva är och vad det används för

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

Leflunomide Teva används för behandling av vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit.

Reumatoid artrit är en handikappande form av artrit. Symtomen inkluderar inflammation i leder, svullnad, svårighet att röra sig och smärta. Andra symtom som kan påverka hela kroppen inkluderar minskad aptit, feber, minskad energi och anemi (brist på röda blodkroppar).

2. Vad du behöver veta innan du tar Leflunomide Teva

Ta inte Leflunomide Teva

- Om du är **allergisk** mot leflunomid (särskilt en allvarlig hudreaktion, ofta tillsammans med feber, ledsmärta, röda prickar på huden eller blåsor t ex Stevens-Johnsons syndrom) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har **leverproblem**,
- om du lider av en svår sjukdom som påverkar ditt **immunförsvar** (ex AIDS),
- om du har försämrad **benmärgsfunktion** eller om antalet röda eller vita blodkroppar eller antalet blodplättar är lågt, på grund av andra orsaker än reumatoid artrit eller psoriasisartrit, om du har en **allvarlig infektion**,
- om du lider av måttligt till svårt **nedsatt njurfunktion**,
- om du har en kraftig sänkning av **blodproteinkoncentrationen** (hypoproteinemi),
- om du är **gravid**, tror att du **kan vara gravid**, eller **ammar**.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Leflunomide Teva

- Om du redan har ett **lågt antal röda eller vita blodkroppar** (anemi eller leukopeni), **lågt antal blodplättar**, vilket kan orsaka ökad blödning eller att du lättare får blåmärken (trombocytopeni), försämrad **benmärgsfunktion** eller om det finns risk att din benmärg inte fungerar ordentligt, så kan din läkare kanske komma att råda dig att ta vissa mediciner som kan påskynda utsöndringen av Leflunomide Teva från din kropp,

- om du får **svullet svampigt tandkött, sår och lösa tänder** (ulcerös stomatit, en infektiös muninflammation) ska du kontakta din läkare som kanske kan komma att råda dig att sluta ta Leflunomide Teva.
- om du **byter till ett annat läkemedel** för behandling av din reumatoida artrit eller om du nyligen har tagit läkemedel som kan vara skadliga för din lever eller ditt blod, så kan din läkare kanske komma att råda dig att ta vissa mediciner som kan påskynda utsöndringen av Leflunomide Teva från din kropp eller tätt övervaka dig då du börjar ta Leflunomide Teva,
- om du någon gång haft **tuberkulos** eller **interstitiell lungsjukdom** (inflammation i lungorna),
- om du är **man** och önskar skaffa barn. Eftersom det inte kan uteslutas att Leflunomide Teva passerar över till sädesvätskan ska tillförlitligt preventivmedel användas under behandling med Leflunomide Teva. Män som önskar skaffa barn bör kontakta sin läkare som kanske kan komma att råda dem att avbryta behandlingen med Leflunomide Teva och ta vissa mediciner för att snabbt och tillräckligt utsöndra Leflunomide Teva från kroppen. Du kommer att behöva ta ett blodprov för att bekräfta att Leflunomide Teva har utsöndrats tillräckligt från din kropp. Därefter bör du vänta i åtminstone ytterligare 3 månader innan du försöker skaffa barn.

Leflunomide Teva kan någon gång då och då påverka ditt blod, din lever, dina lungor eller nerver i dina armar eller ben. Leflunomide Teva kan även orsaka allvarliga allergiska reaktioner och öka risken för att insjukna i allvarliga infektioner. För ytterligare information läs avsnitt 4 (Eventuella biverkningar).

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

Barn och ungdomar

Leflunomide Teva rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Leflunomide Teva

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Detta är särskilt viktigt om du använder:

- **Andra läkemedel mot reumatoid artrit** t ex metotrexat och azatioprin (immunosuppressiva läkemedel), klorokin och hydroxiklorokin (antimalariamedel), guld (oralt eller intramuskulärt) och D-penicillamin. Då du kan få ökade biverkningar rekommenderas du undvika att ta några av dessa mediciner medan du tar Leflunomide Teva.
- **Kolestyramin** (används för att sänka ökade blodfettvärden och behandla klåda i samband med gulsot) eller aktivt kol då dessa läkemedel kan minska kroppens upptag av Leflunomide Teva.
- Andra läkemedel som bryts ned av ett enzym kallat CYP2C9 t ex **fenytoin** (behandling av epilepsi), **warfarin** eller **fenprokumon** (blodförtunnande medel) och **tolbutamid** (behandling av typ 2 diabetes). Prata med din läkare för att ta reda på om några av de läkemedel du använder bryts ned av CYP2C9.

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

Vaccinationer

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

Leflunomide Teva med mat, dryck och alkohol

Konsumtion av alkohol under behandling med Leflunomide Teva kan öka risken för leverskada. Intag av alkohol bör därför **undvikas** under behandlingen.

Graviditet och amning

Ta inte Leflunomide Teva **om du är eller tror att du kan vara gravid**. Om du är gravid eller blir gravid under tiden du tar Leflunomide Teva så ökar risken att få ett barn med allvarliga fosterskador.

Fertila kvinnor **skall inte** ta Leflunomide Teva utan att **använda tillförlitligt preventivmedel under upp till minst 2 år efter behandling**. Denna 2 års period kan kortas ned till några veckor om du tar särskilda läkemedel, rekommenderade av din läkare, som påskyndar utsöndringen av Leflunomide Teva från din kropp.

Om du **misstänker att du är gravid** under behandlingen med Leflunomide Teva måste du **omedelbart** kontakta din läkare för ett graviditetstest. Om testet bekräftar att du är gravid, kommer din läkare att diskutera riskerna med graviditeten med dig. Din läkare kan föreslå behandling för att snabbt och tillräckligt avlägsna Leflunomide Teva från din kropp eftersom detta kan minska risken för ditt barn.

Om du **planerar att bli gravid** efter att du **avslutat behandlingen** med Leflunomide Teva måste du försäkra dig om att Leflunomide Teva fullständigt utsöndrats från din kropp innan du försöker bli gravid. Detta skall bekräftas med ett blodprov. Om Leflunomide Teva utsöndrats tillräckligt från din kropp bör du vänta åtminstone ytterligare 6 veckor innan du blir gravid.

För ytterligare information om laboratorietester, vänligen kontakta din läkare.

Leflunomide Teva utsöndras i bröstmjolk, så **amma inte under behandlingen**.

Fråga läkare eller apotekspersonal om råd innan du tar några läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Leflunomide Teva kan orsaka yrsel vilket kan påverka din koncentrations- och reaktionsförmåga.

Om du känner dig påverkad skall du inte köra bil eller manövrera maskiner.

Leflunomide Teva innehåller laktos

Om din läkare har informerat dig om att du **inte** tål vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du börjar använda detta läkemedel.

3. Hur du tar Leflunomide Teva

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

Den läkare som påbörjar din behandling med Leflunomide Teva och som kontrollerar dig under din behandling skall ha erfarenhet av behandling av reumatoid artrit.

Den vanliga startdosen är 100 mg Leflunomide Teva en gång dagligen de första 3 dagarna. Därefter är dosen 10 mg eller 20 mg en gång per dag, beroende på sjukdomens svårighetsgrad.

Svälj tabletten hel med riklig mängd **vatten**. Leflunomide Teva kan tas med eller utan mat.

Det kan ta 4 till 6 veckor innan du känner en förbättring av ditt tillstånd. Vissa patienter kan känna ytterligare förbättring efter 4 till 6 månaders behandling.

Behandling med Leflunomide Teva sker vanligtvis under längre tidsperioder.

Om du har tagit för stor mängd av Leflunomide Teva

Om du eller någon annan har fått i sig för stor mängd tabletter, eller om du tror att ett barn har fått i sig några av tabletterna, kontakta omedelbart din läkare eller akutmottagningen på närmaste sjukhus. Ta med dig den här foldern, kvarvarande tabletter och förpackningen till läkaren eller sjukhuset så att de vet vilka tabletter som tagits.

Om du har glömt att ta Leflunomide Teva

Om du glömmet att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg. Ta inte dubbel dos för att kompensera glömd dos.

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

4. Eventuella biverkningar

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

Kontakta omedelbart din läkare och sluta använd LeflunomideTeva:

- om du känner dig **svag**, yr eller har **svårigheter att andas**, eftersom detta kan vara symtom på en allvarlig allergisk reaktion.
- om du får **hudutslag** eller **slemhinneskador i munnen**, eftersom detta kan vara symtom på svåra, ibland livshotande, reaktioner (t. ex. Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme).

Kontakta omedelbart din läkare om du upplever:

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

Vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 personer)

- Lindrigt ökat blodtryck.
- Sänkning av antalet vita blodkroppar, vilket ökar sannolikheten för infektioner (leukopeni).
- Hudförmimmelser såsom hetta, stickningar, klåda eller domningskänsla (parestesi).
- Huvudvärk.
- Yrsel.
- Diarré.
- Illamående.
- Kräkningar.
- Munsår eller inflammation i munnen.
- Buksmärtor.
- Ökat håravfall.
- Eksem.
- Utslag.
- Klåda.
- Torr hud.
- Smärta, svullnad och ömhet oftast i händer eller handleder.
- En ökning av vissa blodzymer (kreatinkinaser).
- Förlorad aptit.
- Viktminskning (vanligen utan betydelse).
- Kraftlöshet (svaghet).
- Milda allergiska reaktioner.
- Förhöjning av vissa levervärden.
- Problem med nerverna i armarna och benen (perifer neuropati).

Mindre vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 100 personer)

- En sänkning av antalet röda blodkroppar, vilket kan göra huden blek och orsaka svaghet eller andfåddhet (anemi).
- Lindrig sänkning av antalet blodplättar, vilket kan öka risken för blåmärken och blödningar.
- Smakförändringar.
- Nässelfeber (urticaria)
- Senbristning.
- Låg kaliumnivån i blodet vilket kan orsaka muskelsvaghet, muskelryckningar eller onormal hjärtrytm.
- En ökning av fetthalterna i blodet (kolesterol och triglycerider).
- En minskning av fosfathalten i blodet.
- Ångest.

Sällsynta biverkningar (kan drabba upp till 1 av 1000 personer)

- Kraftigt ökat blodtryck.
- Allvarlig sänkning av antalet blodkroppar vilket kan orsaka svaghet, blåmärken eller öka infektionsrisken.
- Allvarlig sänkning av antalet vita blodkroppar, vilket ökar infektionsrisken (leukopeni).
- Blodrubbingar.
- Inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom), vilken kan vara livshotande.
- En ökning av laktatdehydrogenas (ett enzym i blodet).
- Allvarliga infektioner (inklusive sepsis), vilka kan vara livshotande.
- Hepatit (inflammation i levern).
- Gulfärgning av hud och ögonvitor orsakat av problem med lever eller blod (gulsot)

Mycket sällsynta biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 000 personer)

- Infektion karaktäriserad av hög feber, halsont, hudskador och en markant minskning av vita blodkroppar (agranulocytos).
- Inflammation i bukspottkörteln vilket kan orsaka svår smärta i buk och rygg.
- Svåra, ibland livshotande, reaktioner (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme).
- Svåra allergiska reaktioner.
- Inflammation i de små blodkärlen (vaskulit, inklusive kutan nekrotiserande vaskulit).
- Allvarlig leverskada (så som leversvikt eller celledöd i levern), vilket kan få dödlig utgång.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

- Njursvikt.
- Onormal sänkning av urinsyra i blodet.
- Reversibel manlig infertilitet.
- Kutan lupus (kännetecknas av utslag/rodnad på hudområden som utsätts för ljus).
- Psoriasis (ny eller förvärrad).
-

Om några biverkningar blir allvarliga eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. Hur Leflunomide Teva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och folie efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

För tabletter förvarade i burk: förvaras vid högst 30°C

För tabletter förvarade i blister: förvaras vid högst 25°C

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är leflunomid
 - Varje Leflunomide Teva 20 mg filmdragerad tablett innehåller 20 mg leflunomid
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: laktosmonohydrat, povidon, krosprovidon typ A, pregelatiniserad stärkelse (majs), talk, kolloidial vattenfri kiseldioxid, vattenfri laktos och magnesiumstearat.
 - Filmdragering: titandioxid (E 171), hypromellos (E464), makrogol 400, järnoxid, gul (E172), polysorbat (E433), kinolingult (E104) och indigokarmin (E132).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Leflunomide Teva 20 mg tabletter är mörkbeiga, triangelformade, filmdragerade tabletter, graverade med "20" på den ena sidan och "L" på den andra sidan.

Leflunomide Teva förvarad i burk finns i förpackningsstorlekar om 30 eller 100 filmdragerade tabletter.

Leflunomide Teva i blister finns i förpackningsstorlekar med 28, 30 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Frankrike

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

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
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900 .

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

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

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

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

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning