

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Repo 10 mg filmovertrukket tablet
Repo 20 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Repo 10 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukne tablet indeholder 10 mg leflunomid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Hver filmovertrukne tablet indeholder 97,25 mg lactosemonohydrat og 3,125 mg vandfri lactose.

Repo 20 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukne tablet indeholder 20 mg leflunomid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Hver filmovertrukne tablet indeholder 194,5 mg lactosemonohydrat og 6,25 mg vandfri lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Repo 10 mg filmovertrukne tabletter
Hvide, runde filmovertrukne tabletter, præget med "10" på den ene side og "L" på den anden.

Repo 20 mg filmovertrukne tabletter
Mørk beige, trekantsformede filmovertrukne tabletter, præget med "20" på den ene side og "L" på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Leflunomid er indikert ved behandling af voksne patienter med

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

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

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

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

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

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

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

Dosering

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

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

Dosisjustering anbefales ikke til patienter med let nyreinsufficiens.

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter over 65 år.

Pædiatriske patienter

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

Administration

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

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed (specielt tidligere Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme) over for det aktive stof, den primære aktive metabolit teriflunomid eller nogle af de øvrige indholdsstoffer i tabletterne anført i pkt. 6.
- Patienter med nedsat leverfunktion.
- Patienter med svær immundefekt, f.eks. AIDS.
- Patienter med alvorlig nedsat knoglemarvsfunktion eller markant anæmi, leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni, som skyldes andre årsager end reumatoid artrit eller arthritis psoriatica,.
- Patienter med alvorlige infektioner (se pkt. 4.4).
- Patienter med moderat til svær nyreinsufficiens, da der ikke findes tilstrækkelig klinisk erfaring hos denne patientgruppe.
- Patienter med svær hypoproteinæmi, f.eks. ved nefrotisk syndrom.
- Gravide kvinder eller kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception under behandling med leflunomid og efterfølgende så længe plasmakoncentrationerne af den aktive

metabolit er mere end 0,02 mg/l (se pkt. 4.6). Graviditet skal udelukkes, inden behandling med leflunomid påbegyndes.

- Ammende kvinder (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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

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

Leverreaktioner

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

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

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

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

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

Colitis

Ved behandling med leflunomid er beskrevet colitis, herunder mikroskopisk colitis. Ved kronisk diarré af ukendt årsag hos patienter i behandling med leflunomid bør patienten udredes med passende diagnostiske procedurer.

Hæmatologiske reaktioner

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

Hos patienter med eksisterende anæmi, leukopeni, og/eller trombocytopeni og hos patienter med nedsat knoglemarvsfunktion eller patienter med risiko for knoglemarvssuppression er risikoen for

hæmatologiske forstyrrelser øget. Hvis sådanne reaktioner opstår, bør udvaskning (se nedenfor) overvejes for at reducere plasmakoncentrationen af A771726.

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

Kombination med anden behandling

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

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

Skift til andre behandlinger

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

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

Hudreaktioner

I tilfælde af ulcerøs stomatitis bør behandling med leflunomid seponeres.

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

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

Infektioner

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

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

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

Luftvejsreaktioner

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

Perifer neuropati

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

Blodtryk

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

Formering (anbefalinger for mænd)

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

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

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

Udvaskningsprocedure

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

Lactose

Repso indeholder lactose. Patienter med sjældne arveligt betingede problemer med

galactoseintolerans, Lapp lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

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

Methotrexat

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

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

Vaccinationer

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

Warfarin og andre coumarin antikoagulantia

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

NSAID/Kortikosteroider

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

Andre lægemidlers effekt på leflunomid

Colestyamin og aktivt kul

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

CYP450 hæmmere og induktorer

In vitro hæmningsforsøg med humane levermikrosomer tyder på, at cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 og 3A4 er involverede i leflunomids metabolisme. Et *in*

in vivo interaktionsforsøg med leflunomid og cimetidin (non-specifik, svag cytochrom P450 (CYP) hæmmer) viste ikke signifikant indvirkning på A771726s eksponering. Efter samtidig indgift af enkelt-doser af leflunomid til personer, som fik multiple doser af rifampicin (non-specifik cytochrom P450 inducer) steg peakværdierne af A771726 med ca. 40%, mens AUC ikke ændredes signifikant. Mekanismen bag denne virkning er uklar.

Leflunomids effekt på andre lægemidler

Oral kontraceptiva

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

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

Effekt på repaglinid (CYP2C8 substrat)

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

Effekt på koffein (CYP1A2 substrat)

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

Effekt på organisk aniontransporter-3 (OAT3) substrater

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

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

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

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

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

Effekt på warfarin (CYP2C9 substrat)

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

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

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

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

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

Pause:

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

Efter en pause på 2 år måles plasmakoncentrationen af A771726 for første gang. Plasmakoncentrationen af A771726 måles derefter igen efter en periode på mindst 14 dage. Hvis begge plasmakoncentrationer er under 0,02 mg/l, kan der ikke forventes risiko for teratogen effekt.

Kontakt venligst indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes lokale repræsentant (se pkt. 7) for yderligere oplysninger omkring de praktiske forhold vedrørende prøvetagning og analyse af de pågældende blodprøver.

Udvaskningsprocedure:

Efter ophør med leflunomidbehandling administreres:

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

Resultater fra dyrefertilitetsstudier har ikke vist nogen virkning på fertiliteten hos hanner og hunner, men der blev observeret bivirkninger i reproduktionsorganerne i toksicitetsstudier med gentagne doser (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at gøre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

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

Tabel over bivirkninger

Hyppighedsgrupperingen er defineret i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter hvor alvorlige, de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Infektioner og parasitære sygdomme

Sjældent: alvorlige infektioner inklusive sepsis, som kan være letal

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

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

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

Blod- og lymfesystem

Almindelig: leukopeni (leukocytter > 2 G/l)

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

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

Meget sjælden: agranulocytose.

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

Immunsystemet

Almindelig: lette allergiske reaktioner

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

Metabolisme og ernæring

Almindelig: øget kreatinkinase

Ikke almindelig: hypokaliæmi, hyperlipidæmi, hypofosfatæmi

Sjælden: øget LDH

Ikke kendt: hypourikæmi

Psykiske forstyrrelser

Ikke almindelig: angst

Nervesystemet

Almindelig: paræstesi, hovedpine, svimmelhed, perifer neuropati

Hjerte

Almindelig: lettere blodtryksforhøjelse

Sjælden: alvorlig blodtryksforhøjelse

Luftveje, thorax og mediastinum

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

Ikke kendt: pulmonal hypertension

Mave-tarmkanalen

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

Ikke almindelig: smagsforstyrrelser

Meget sjælden: pancreatitis

Lever og galdeveje

Almindelig: forhøjede leverparametre (transaminaser (specielt ALAT), mindre hyppigt gammaglutamyltransferase, basisk fosfatase, bilirubin).

Sjælden: hepatitis, gulsot, kolestase.

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

Hud og subkutane væv

Almindelig: øget hårtab, eksem, udslæt (inklusive makulopapuløst udslæt), kløe, tør hud

Ikke almindelig: urticaria

Meget sjælden: toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme

Ikke kendt: kutan lupus erythematosus, pustuløs psoriasis, forværring af psoriasis, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske reaktioner (DRESS)

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: seneskedehindebetændelse

Ikke almindelig: seneruptur

Nyre- og urinvejslidelser

Ikke kendt: nyresvigt

Det reproduktive system og mammae

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

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: anoreksi, vægttab (sædvanligvis ubetydeligt), asteni

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

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

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

Disse udvaskningsprocedurer kan gentages, hvis det er klinisk påkrævet.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AA13.

Human farmakologi

Leflunomid er et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel med antiproliferative egenskaber.

Dyrefarmakologi

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

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Reumatoid artrit

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

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

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

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

I forsøg MN302 blev 999 forsøgspersoner med aktiv reumatoid artrit randomiseret til leflunomid 20 mg daglig (n = 501) eller metotrexat 7,5 mg ugentlig stigende til 15 mg ugentlig (n = 498). Supplement med folininsyre var valgfri, og anvendtes kun til 10% af patienterne. Behandlingsvarighed var 12 måneder.

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

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

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

Pædiatrisk population

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

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

giver derfor ikke en effektiv og sikker dosisbefaling.

Arthritis psoriatica

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

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

Postmarketing studier

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Absorption

Udskillelsesdata fra ^{14}C -forsøget tyder på, at mindst ca. 82-95 % af en dosis absorberes. Tid til maksimal serumkoncentration af A771726 er meget varierende. Maksimale plasmakoncentrationer kan indtræde mellem 1-24 timer efter indgift af enkeltdosis. Leflunomid kan tages i forbindelse med et måltid, idet absorptionen er uændret, hvad enten patienten er fastende eller ej. På grund af den lange halveringstid af A771726 (ca. 2 uger), blev der i kliniske forsøg givet en initialdosis på 100 mg i 3 dage for at opnå hurtig steady-state koncentrationer af A771726. Uden en initialdosis regner man med, at steady-state plasmakoncentrationer først vil kunne opnås efter næsten 2 måneders behandling. I forsøg med gentagen dosering til patienter med reumatoid artrit er de farmakokinetiske parametre for A771726 lineære i doseringsintervallet 5-25 mg. I disse forsøg hænger den kliniske effekt tæt sammen med plasmakoncentrationen af A771726 og den daglige dosis af leflunomid. Ved dosisniveauet på 20 mg/døgn er den gennemsnitlige plasmakoncentration af A771726 ved steady-state ca. 35 µg/ml. Ved steady-state akkumuleres plasmakoncentrationerne 33-35 gange sammenlignet med enkeltdosis.

Fordeling

I humant plasma er A771726 i udtalt grad proteinbundet (albumin). Den ubundne fraktion af A771726 er ca. 0,62%. Bindingen af A771726 er lineær i det terapeutiske koncentrationsinterval. Bindingen af A771726 synes let nedsat og mere variabel i plasma fra patienter med reumatoid artrit eller kronisk nyreinsufficiens. Den udtalte proteinbinding af A771726 kan føre til forskydning af andre lægemidler med høj binding. *In vitro* plasmaproteinbindings-interaktionsforsøg med warfarin i klinisk relevante koncentrationer viser dog ingen interaktion. Tilsvarende forsøg viser, at ibuprofen og diclofenac ikke forskyder A771726, hvorimod den ubundne fraktion af A771726 stiger 2-3 gange ved tilstedeværelse

af tolbutamid. A771725 forskyder ibuprofen, diclofenac og tolbutamid, men den ubundne fraktion af disse lægemidler øges kun med 10-50%. Der er intet, der tyder på, at disse virkninger er klinisk relevante. I overensstemmelse med den udtalte proteinbinding har A771726 et lille fordelingsvolumen (ca. 11 liter). Der sker ingen præference-optagelse i erythrocytterne.

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Nedsat nyrefunktion

Leflunomid som oral enkeltdosis på 100 mg er blevet givet til 3 hæmodialysepatienter og 3 patienter i kontinuerlig peritonealdialyse (CAPD). Farmakokinetikken af A771726 hos CAPD individer så ud til at svare til den hos raske frivillige forsøgspersoner. En hurtigere elimination af A771726, som ikke var pga. ekstraktion af stoffet i dialysatet, blev observeret hos hæmodialyseindivider.

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

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

Ældre

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

Leflunomid er ikke antigen i dyremodeller.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Repsol 10 mg filmovertrukne tabletter

Tabletter

Lactosemonohydrat
Povidon (E 1201)
Crospovidon type A, (E 1202)
Prægelatiniseret stivelse (majs)
Talcum
Kolloid vandfri silica
Lactose, vandfri
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmovertræk

Titandioxid (E171)
Polydextrose (E1200)
Hyromellose (E464)
Triethylcitrat (E1505)
Macrogol 8000

Repsol 20 mg filmovertrukne tabletter

Tabletter

Lactosemonohydrat
Povidon

Crospovidon type A
Prægelatiniseret stivelse (majs)
Talcum
Kolloid vandfri silica
Lactose, vandfri
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Titandioxid (E171)
Hypromellose (E464)
Macrogol 400
Jernoxid, gul (E172)
Polysorbat (E433)
Quinoline Yellow Aluminium lake (E104)
Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Repsol 10 mg filmovertrukne tabletter

HDPE-tabletbeholdere: 2 år

Blister: 2 år

Repsol 20 mg filmovertrukne tabletter

HDPE-tabletbeholdere: 2 år

Blister: 18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsbetingelser

HDPE-glas: Må ikke opbevares over 30°C.

Blister: Må ikke opbevares over 25°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-glas med polypropylen skruellåg. Pakningsstørrelser på 30 og 100 filmovertrukne tabletter.

OPA/Alu/PVC – Aluminium blister. Pakningsstørrelse på 28, 30 og 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler ved destruktion.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/674/001-010

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. marts 2011

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

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

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederlandene

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; afsnit. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

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

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

• Risikostyringsplan (RMP)

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

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

- Produktresumé
- Informationsfolder til læger

Informationsfolderen til læger skal indeholde følgende nøgleinformation:

- At der er risiko for alvorlig leverskade, og at det derfor er vigtigt regelmæssigt at måle ALAT for at overvåge leverfunktionen. Folderen skal oplyse om dosisreduktion, seponering samt udvaskningsprocedure.
- Information om den identificerede risiko for synergistisk hepato- eller hæmatotoksicitet forbundet med kombinationsbehandling med andre DMARDs (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) (f.eks. methotrexat).
- At der er risiko for teratogen effekt og at svangerskab derfor skal undgås, indtil plasmakoncentrationen af leflunomid er på et passende niveau. Læger og patienter skal gøres opmærksomme på, at der findes en ad hoc-informationservice, som rådgiver i forbindelse med laboratorieanalyser af plasma-leflunomid.
- Risikoen for infektioner, inklusive opportunistiske infektioner samt kontraindikation for anvendelse til immun-supprimerede patienter.
- Nødvendigheden af at rådgive patienterne om vigtige risici i forbindelse med behandling med leflunomid og om passende forholdsregler under behandlingen.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
KARTON, BLISTER PAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Repsol 10 mg filmovertrukne tabletter
leflunomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Tabletterne synkes hele.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENSNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/674/003 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/11/674/004 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/11/674/005 100 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Repsol 10 mg filmovertrukne tabletter

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Repso 10 mg filmovertrukne tabletter
leflunomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON / BLISTERPAK

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Repsol 10 mg filmovertrukne tabletter
leflunomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukne tablet indeholder 10 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette lægemiddel indeholder lactose (se indlægssedlen).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tabletterne synkes hele.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/674/001 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/11/674/002 100 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Repsol 10 mg filmovertrukne tabletter

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

GLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Repsol 10 mg tabletter
leflunomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg tabletter
leflunomid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (se indlægsseddel).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 tabletter
100 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

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

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/674/001 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/11/674/002 100 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSE

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Repso 10 mg filmovertrukne tabletter

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
YDRE KARTON/ÆSKE TIL MEDICINGLAS**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Repsol 20 mg filmovertrukne tabletter
leflunomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukne tablet indeholder 20 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette lægemiddel indeholder lactose (se indlægsseddel).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tabletterne synkes hele.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/674/008 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/11/674/009 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/11/674/010 100 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE SKRIFT

Repsol 20 mg filmovertrukne tabletter

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Repso 20 mg filmovertrukne tabletter
leflunomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON/ÆSKE TIL MEDICINGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Repsol 20 mg filmovertrukne tabletter
leflunomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukne tablet indeholder 20 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette lægemiddel indeholder lactose (se indlægsseddel).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tabletterne synkes hele.
Læs indlægssedlen inden brug.
Til indtagelse gennem munden.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/674/006 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/11/674/007 100 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSE

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Repsol 20 mg filmovertrukne tabletter

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
GLASETIKET**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Repsol 20 mg tabletter
leflunomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 20 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (se indlægsseddel).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 tabletter
100 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva Pharma B.V
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/674/006 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/11/674/007 100 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Repso 20 mg filmovertrukne tabletter

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

Repso 10 mg filmovertrukne tabletter leflunomid

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

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

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. Virkning og anvendelse

Repso tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antireumatisk medicin. Det indeholder det aktive stof leflunomid.

Repso bruges til at behandle voksne med aktiv reumatoid artrit eller med aktiv psoriasis artrit.

Reumatoid artrit er en invaliderende form for gigt. Symptomerne er bl.a. en betændelseslignende tilstand i leddene, hævelse, besvær med at bevæge sig og smerter. Andre symptomer, der påvirker hele kroppen er appetitløshed, feber, mangel på energi og anæmi (mangel på røde blodlegemer).

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

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

Tag ikke Repso

- hvis du er **allergisk** over for leflunomid (specielt en alvorlig hudreaktion, ofte ledsaget af feber, ledsmerter, røde pletter på huden eller blærer, f.eks. Steven-Johnsons syndrom) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Repso (angivet i punkt 6), eller hvis du er allergisk over for teriflunomid (til behandling af multipel sclerose).
- hvis du har **leverproblemer**.
- hvis du lider af en alvorlig sygdom, der påvirker dit **immunsystem**, f.eks. aids.
- hvis du har problemer med din **knoglemarv**, eller hvis du har et lavt antal røde eller hvide blodlegemer, eller et reduceret antal blodplader som følge af andre sygdomme end reumatoid eller psoriasis artrit.
- hvis du lider af en **alvorlig infektion**.
- hvis du lider af **moderate til svære nyreproblemer**.
- hvis du har et alvorligt lavt antal **proteiner i dit blod** (hypoproteinæmi).
- hvis du er **gravid, tror du er gravid** eller **ammer**.
- hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder og du ikke bruger sikker prævention.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apoteket eller sundhedspersonalet før du tager Repso

- hvis du allerede har **et lavt antal røde eller hvide blodlegemer** (anæmi eller leukopeni), **lavt antal blodplader**, som kan øge blødninger eller blodudtrædninger (trombocytopeni), **lav knoglemarvsfunktion**, eller hvis du risikerer, at din knoglemarv ikke fungerer ordentligt, kan din læge råde dig til at tage visse lægemidler til at fremskynde udrensningen af Repso fra din krop.
- hvis du udvikler **hævede og svampede gummer, sår, og løse tænder** (en smitsom mundsygdom, der kaldes ulcerøs stomatitis), skal du kontakte din læge, som måske vil råde dig til at holde op med at tage Repso.
- hvis du **skifter over til anden medicin** til behandling af din reumatoid artrit, eller hvis du fornylig har taget lægemidler, som kan være skadelige for din lever eller dit blod, vil din læge måske råde dig til at tage bestemte typer medicin for at fremskynde udrensningen af Repso fra kroppen eller vil måske kontrollere dig hyppigt, når du begynder at tage Repso.
- hvis du nogensinde har haft **interstitiel lungesygdom** (følelse af stakåndethed).
- hvis du nogensinde har haft **tuberkulose** eller, hvis du har været i kontakt med en, som har eller har haft tuberkulose. Din læge kan udføre tests for at se, om du har tuberkulose.
- hvis du er en **mand** og ønsker at blive far. Da det ikke kan udelukkes, at Repso findes i sæden, skal der bruges pålidelig prævention under behandlingen med Repso. Mand, der ønsker at få børn, skal kontakte lægen, der kan tilråde at stoppe med at tage Repso og ordinere bestemte typer medicin, der kan udrense Repso fra kroppen hurtigt og tilstrækkeligt. Det er nødvendigt, at du får taget en blodprøve for at sikre, at Repso er udrenset fra din krop. Derefter skal du vente mindst 3 måneder yderligere, inden du forsøger at blive far.

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

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

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

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

Børn og unge

Repso anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Repso

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

Dette er særligt vigtigt, hvis du tager:

- **anden medicin mod reumatoid artrit**, såsom malariamedicin (f.eks. chloroquin og hydroxychloroquin), intramuskulært eller oralt guld, penicillamin, azathioprin og andre immunundertrykkende lægemidler (f.eks. methotrexat), da disse kombinationer ikke er tilrådelige.
- **warfarin** og andre orale blodfortyndende lægemidler, da overvågning er nødvendig for at mindske risikoen for bivirkninger af dette lægemiddel.
- **teriflunomid** mod dissemineret sklerose.
- **repaglinid, pioglitazon, nateglinid eller rosiglitazon** mod sukkersyge (diabetes).
- **daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel eller topotecan** mod kræft (cancer).

- **duloxetin** mod depression, urininkontinens eller nyresygdom hos diabetikere.
- **alose tron** til behandling af kraftig diarré.
- **theophyllin** mod astma.
- **tizanidin**, et muskelafslappende lægemiddel.
- **orale præventionsmidler** (indeholdende ethinylestradiol og levonorgestrel).
- **cefactor, benzylpenicillin** (penicillin G), **ciprofloxacin** mod infektioner.
- **indomethacin, ketoprofen** mod smerter eller inflammation.
- **furosemid** mod hjertelidelse (vanddrivende).
- **zidovudin** mod HIV infektion.
- **rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin** mod hyperkolesterolæmi (højt kolesteroltal).
- **sulfasalazin** mod inflammatorisk tarmsygdom eller reumatoid artrit.
- **colestyramin** (bruges til at reducere kolesteroltallet og til at behandle kløe forbundet med gulsot) eller **aktivt kul**, da disse lægemidler kan nedsætte den mængde Repso, der optages i kroppen.
- **cimetidin**, medicin til behandling af halsbrand og mavesår.

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

Vaccinationer

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

Brug af Repso sammen med mad, drikke og alkohol

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

Graviditet og amning

Tag **ikke** Repso hvis du er **gravid**, eller har en formodning om, at du er **gravid**. Hvis du er gravid eller bliver gravid, mens du tager Repso, er der en øget risiko for at få et barn med alvorlige medfødte misdannelser. Kvinder i den fødedygtige alder må ikke tage Repso, medmindre de anvender sikker prævention, og de skal anvende sikre præventionsmidler i op til 2 år efter behandlingen.

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

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

Kontakt din læge for yderligere information om blodprøverne.

Hvis har en formodning om, at du er gravid mens du tager Repso eller i 2 år efter afbrydelse af behandlingen skal du **omgående** kontakte lægen for at få foretaget en graviditetstest. Hvis testen bekræfter, at du er gravid, kan din læge forslå en behandling med bestemte lægemidler for at udvaske Repso fra din krop hurtigt og tilstrækkeligt, da dette kan reducere risici for dit barn.

Tag ikke Repso, hvis du **ammer**, da leflunomid kan overføres til brystmælk.

Trafik og arbejdssikkerhed

Repso kan gøre dig svimmel. Dette kan hæmme din evne til at koncentrere dig og reagere fornuftigt.

Hvis dette sker, må du hverken køre eller betjene maskiner.

Repso indeholder lactose.

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

3. Sådan skal du tage Repso

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

Den læge, som sætter dig i behandling med Repso, og som rådgiver dig undervejs, skal være erfaren i behandlingen af reumatoid artrit.

Den sædvanlige startdosis er 100 mg én gang dagligt i 3 dage. Herefter er dosis:

- for rheumatoid artrit: 10 mg eller 20 mg én gang dagligt afhængig af sygdommens sværhedsgrad.
- for psoriasis artrit: 20 mg én gang dagligt.

Repso-tabletter skal **synkes hele** med masser af **vand**. Repso kan tages enten med eller uden mad.

Det varer 4 til 6 uger, før du begynder at føle bedring i din sygdom. Nogle patienter kan efter 4 til 6 måneders behandling stadig opleve bedring.

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

Hvis du har taget for meget Repso

Hvis du eller en anden sluger en masse tabletter på én gang, eller hvis du har en formodning om, at et barn har slugt nogle tabletter, skal du omgående kontakte dit nærmeste hospitals skadestue eller din læge. Du skal medbringe denne indlægsseddel, evt. resterende tabletter og beholderen med på hospitalet eller til lægen, således at de ved, hvilken slags tabletter der er blev taget.

Hvis du har glemt at tage Repso

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du indtage den manglende tablet, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, på apoteket eller sundhedspersonalet, hvis du har evt. yderligere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel.

4. BIVIRKNINGER

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

Fortæl **omgående** lægen og stop med at tage Repso

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

Fortæl **omgående** lægen, hvis du oplever

- **bleghed i huden, træthed** eller **blå mærker**, da disse kan være tegn på blodsygdomme forårsaget af en ubalance i de forskellige typer blodceller, som blodet er sammensat af.
- **træthed, mavesmerter**, eller **gulsot** (gul misfarvning af øjne eller hud), da disse kan være tegn på alvorlige problemer, såsom leversvigt, der kan være dødelig.
- alle symptomer på en infektion såsom **feber**, **ondt i halsen**, eller **hoste**, da dette lægemiddel kan øge risikoen for at få en alvorlig infektion, der kan være livstruende.
- **hoste** eller **åndedrætsproblemer**, da disse kan være tegn på lungeproblemer (interstitiel lungesygdom eller pulmonal hypertension).

- **usædvanlig prikken, svaghed eller smerte i dine hænder eller fødder**, da dette kan være tegn på problemer med dine nerver (perifer neuropati).

Andre bivirkninger

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

- svag stigning i blodtryk
- et mindre fald i antallet af hvide blodlegemer, hvilket øger risikoen for infektioner (leukopeni).
- hudfornemmelser, som f.eks. brænden, stikken, kløe, eller prikken (paræstesi)
- hovedpine
- svimmelhed
- diaré.
- colitis
- kvalme
- opkastning
- mundsår eller betændelsestilstand i munden
- mavesmerter
- øget hårtab
- eksem
- udslæt
- kløe
- tør hud
- smerter, hævelse og ømhed, som regel i hænder, håndled eller fødder
- en stigning af visse enzymer i blodet (kreatinphosphokinase)
- appetitløshed
- vægttab (sædvanligvis ubetydeligt)
- mangel på eller tab af styrke (slaphed)
- milde allergiske reaktioner
- en stigning i nogle leverprøveresultater
- gener fra nerverne i arme eller ben (perifer neuropati).

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 1.00 personer)

- fald i antallet af røde blodlegemer, som kan gøre huden bleg og forårsage slaphed eller åndenød (anæmi)
- let fald i antallet af blodplader, hvilket øger risikoen for blødning eller blodudtrædninger.
- smagsforstyrrelser
- nældefeber
- seneruptur
- lavt kaliumniveau i blodet, hvilket giver muskelsvaghed, kramper eller unormal puls.
- en stigning i fedtniveauet i blodet (kolesterol og triglycerider).
- et fald i fosfatniveauet i blodet.
- angst

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

- alvorlig stigning i blodtryk
- alvorligt fald i antallet af blodlegemer, hvilket kan forårsage slaphed, blodudtrædning eller øge risikoen for infektioner
- alvorligt fald i antallet af hvide blodlegemer, hvilket øger risikoen for infektioner (leukopeni)
- stigning i antallet af blodlegemer kaldet eosinofile blodceller
- lungebetændelse (interstitial lungesygdom), som kan være livstruende.
- en stigning i lactatdehydrogenase (et enzym i blodet)
- alvorlige infektioner kaldet sepsis, som kan være livstruende
- gulsot (leverbetændelse)
- gulning af huden eller af det hvide i øjnene som følge af lever- eller blodproblemer (gulsot).

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

- en infektion, der er kendetegnet ved høj feber, ondt i halsen, hudlæsioner og et udtalt fald i antallet af hvid blodlegemer (agranulocytose).
-
- betændelse i bugspytkirtlen, hvilket kan give svære smerter i maven og ryggen.
- alvorlige, nogle gange livstruende reaktioner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme).
- svær allergisk reaktion.
- betændelse i de små blodkar (vaskulitis, herunder kutan nekrotisk vasculitis).
- svær leverskade (d.v.s. leversvigt, levernekrose), som kan være livstruende.

Andre bivirkninger såsom nyresvigt, nedsat indhold af urinsyre i blodet, pulmonal hypertension, infertilitet hos mænd (der er reversibel, efter du er stoppet med at tage dette lægemiddel), kutan lupus (karakteriseret ved udslæt/rødme på hudområder udsat for lys), psoriasis (ny eller forværret) og DRESS (se ovenfor og i punkt 2) kan også forekomme. Hyppigheden er ukendt.

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke Leflunomid efter den udløbsdato, som står på pakningen, blisteren eller tabletkholderen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

For tabletter opbevaret i tabletkholder: Må ikke opbevares over 30 °C.

For tabletter opbevaret i blister: Må ikke opbevares over 25 °C.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Repo indeholder

- Det aktive stof er leflunomid.
 - Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg leflunomid.
- Øvrige indholdsstoffer (se pkt. 2 "Repo indeholder lactose")
 - Tabletkerne: lactosemonohydrat, povidon, crospovidon type A, præglatiniseret stivelse (majs), talcum, kolloid vandfri silica, vandfri lactose og magnesiumstearat.
 - Filmovertræk: titaniumdioxid, polydextrose, hypromellose, triethylcitrat og macrogol 8000.

Repo's udseende og pakningsstørrelse

Repo 10 mg filmovertrukne tabletter er hvide, runde filmovertrukne tabletter præget med "10" på den ene side og "L" på den anden.

Repo fås som tabletkholder i pakningsstørrelser på 30 og 100 filmovertrukne tabletter.

Repo fås som blisterpakninger fås i pakningsstørrelser på 28, 30 og 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstillere

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
The Netherlands

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Repso, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

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

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Teva Denmark AS
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

España

Teva Pharma, S.L.U.

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Tél: +34 91 387 32 80

Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

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

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 40 12 11 00

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

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

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

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

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

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: +40 21 230 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 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Denne indlægsseddel blev senest ændret 03/2015

Andre informationskilder

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

Indlægsseddel: Information til brugeren

Repso 20 mg filmovertrukne tabletter leflunomid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

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

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. Virkning og anvendelse

Repso tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antireumatisk medicin. Det indeholder det aktive stof leflunomid.

Repso bruges til at behandle voksne med aktiv reumatoid artrit eller med aktiv psoriasis artrit .

Reumatoid artrit er en invaliderende form for gigt. Symptomerne er bl.a. en betændelseslignende tilstand i leddene, hævelse, besvær med at bevæge sig og smerter. Andre symptomer, der påvirker hele kroppen er appetitløshed, feber, mangel på energi og anæmi (mangel på røde blodlegemer).

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

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

Tag ikke Repso

- hvis du er **allergisk** over for leflunomid (specielt en alvorlig hudreaktion, ofte ledsaget af feber, ledsmerter, røde pletter på huden eller blærer, f.eks. Steven-Johnsons syndrom) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Repso (angivet i punkt 6), eller du er allergisk over for teriflunomid (til behandling af multipel sclerose).
- hvis du har **leverproblemer**.
- hvis du lider af en alvorlig sygdom, der påvirker dit **immunsystem**, f.eks. aids.
- hvis du har problemer med din **knoglemarv**, eller hvis du har et lavt antal røde eller hvide blodlegemer, eller et reduceret antal blodplader som følge af andre sygdomme end reumatoid eller psoriasis artrit.
- hvis du lider af en **alvorlig infektion**.
- hvis du lider af **moderate til svære nyreproblemer**.
- hvis du har et alvorligt lavt antal **proteiner i dit blod** (hypoproteinæmi).
- hvis du er **gravid**, tror du er gravid eller ammer.
- hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder og du ikke bruger sikker prævention.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apoteket eller sundhedspersonalet, før du tager Repso

- hvis du allerede har **et lavt antal røde eller hvide blodlegemer** (anæmi eller leukopeni), **lavt antal blodplader**, som kan øge blødninger eller blodudtrædninger (trombocytopeni), **lav knoglemarvsfunktion**, eller hvis du risikerer, at din knoglemarv ikke fungerer ordentligt, kan din læge råde dig til at tage visse lægemidler til at fremskynde udrensningen af Repso fra din krop.
- hvis du udvikler **hævede og svampede gummer, sår, og løse tænder** (en smitsom mundsygdom, der kaldes ulcerøs stomatitis), skal du kontakte din læge, som måske vil råde dig til at holde op med at tage Repso.
- hvis du **skifter over til anden medicin** til behandling af din reumatoid arthritis, eller hvis du fornylig har taget lægemidler, som kan være skadelige for din lever eller dit blod, vil din læge måske råde dig til at tage bestemte typer medicin for at fremskynde udrensningen af Repso fra kroppen eller vil måske kontrollere dig hyppigt, når du begynder at tage Repso.
- hvis du nogensinde har haft **interstitiel lungesygdom** (følelse af stakåndethed).
- hvis du nogensinde har haft **tuberkulose** eller, hvis du har været i kontakt med en, som har eller har haft tuberkulose. Din læge kan udføre tests for at se, om du har tuberkulose.
- hvis du er en **mand** og ønsker at blive far. Da det ikke kan udelukkes, at Repso findes i sæden, skal der bruges pålidelig prævention under behandlingen med Repso. Mænd, der ønsker at få børn, skal kontakte lægen, der kan råde dig til at stoppe med at tage Repso og tage bestemte typer medicin, der kan udrense Repso fra kroppen hurtigt og tilstrækkeligt. Det er nødvendigt, at du får taget en blodprøve for at sikre, at Repso er udrenset fra din krop. Derefter skal du vente mindst 3 måneder yderligere, inden du forsøger at blive far.

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

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

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

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

Børn og unge

Repso anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Repso

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

Dette er særligt vigtigt, hvis du tager:

- **anden medicin mod reumatoid arthritis**, såsom malariamedicin (f.eks. chloroquin og hydroxychloroquin), intramuskulært eller oralt guld, penicillamin, azathioprin og andre immunundertrykkende lægemidler (f.eks. methotrexat), da disse kombinationer ikke er tilrådelige.
- **warfarin** og andre orale blodfortyndende lægemidler, da overvågning er nødvendig for at mindske risikoen for bivirkninger af dette lægemiddel.
- **teriflunomid** mod dissemineret sklerose.
- **repaglinid, pioglitazon, nateglinid** eller **rosiglitazon** mod sukkersyge (diabetes).

- **daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel** eller **topotecan** mod kræft (cancer).
- **duloxetine** mod depression, urininkontinens eller nyresygdom hos diabetikere.
- **alosecron** til behandling af kraftig diarré.
- **theophyllin** mod astma.
- **tizanidin**, et muskelafslappende lægemiddel.
- **orale præventionsmidler** (indeholdende ethinylestradiol og levonorgestrel).
- **cefactor, benzylpenicillin** (penicillin G), **ciprofloxacin** mod infektioner.
- **indomethacin, ketoprofen** mod smerter eller inflammation.
- **furosemid** mod hjertelidelse (vanddrivende).
- **zidovudin** mod HIV infektion.
- **rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin** mod hyperkolesterolemie (højt kolesteroltal).
- **sulfasalazin** mod inflammatorisk tarmsygdom eller reumatoid artrit.
- **colestyramin** (bruges til at reducere kolesteroltallet og til at behandle kløe forbundet med gulsot) eller aktivt kul, da disse lægemidler kan nedsætte den mængde Repso, der optages i kroppen.
- **cimetidin**, medicin til behandling af halsbrand og mavesår.

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

Vaccinationer

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

Brug af Repso sammen med mad, drikke og alkohol

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

Graviditet og amning

Tag **ikke** Repso hvis du er **gravid**, eller har en formodning om, at du er **gravid**. Hvis du er gravid eller bliver gravid, mens du tager Repso, er der en øget risiko for at få et barn med alvorlige medfødte misdannelser. Kvinder i den fødedygtige alder må ikke tage Repso, medmindre de anvender sikker prævention, og de skal anvende sikre præventionsmidler i op til 2 år efter behandlingen.

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

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

Kontakt din læge for yderligere information om blodprøverne.

Hvis du har en formodning om, at du er gravid mens du tager Repso eller i 2 år efter afbrydelse af behandlingen skal du **omgående** kontakte lægen for at få foretaget en graviditetstest. Hvis testen bekræfter, at du er gravid, kan din læge forslå en behandling med bestemte lægemidler for at udvaske Repso fra din krop hurtigt og tilstrækkeligt, da dette kan reducere risici for dit barn.

Tag ikke Repso, hvis du **ammer**, da leflunomid kan overføres til brystmælk.

Trafik og arbejdssikkerhed

Repso kan gøre dig svimmel. Dette kan hæmme din evne til at koncentrere dig og reagere fornuftigt. **Hvis dette sker, må du hverken køre eller betjene maskiner.**

Repso indeholder lactose.

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

3. Sådan skal du tage Repso

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

Den læge, som sætter dig i behandling med Repso, og som rådgiver dig undervejs, skal være erfaren i behandlingen af reumatoid artrit.

Den sædvanlige startdosis er 100 mg én gang dagligt i 3 dage. Herefter er dosis:

- for reumatoid artrit: 10 mg eller 20 mg én gang dagligt afhængig af sygdommens sværhedsgrad.
- for psoriasis artrit: 20 mg én gang dagligt.

Repso-tabletter skal **synkes hele** med masser af **vand**. Repso kan tages enten med eller uden mad.

Det varer 4 til 6 uger, før du begynder at føle bedring i din sygdom. Nogle patienter kan efter 4 til 6 måneders behandling stadig opleve bedring.

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

Hvis du har taget for meget Repso

Hvis du eller en anden sluger en masse tabletter på én gang, eller hvis du har en formodning om, at et barn har slugt nogle tabletter, skal du omgående kontakte dit nærmeste hospitals skadestue eller din læge. Du skal medbringe denne indlægsseddel, evt. resterende tabletter og beholderen med på hospitalet eller til lægen, således at de ved, hvilken slags tabletter der er blev taget.

Hvis du har glemt at tage Repso

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du indtage den manglende tablet, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, på apoteket eller sundhedspersonalet, hvis du har evt. yderligere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

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

Fortæl **omgående** lægen og stop med at tage Repso

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

Fortæl **omgående** lægen, hvis du oplever

- **bleghed i huden, træthed eller blå mærker**, da disse kan være tegn på blodsygdomme forårsaget af en ubalance i de forskellige typer blodceller, som blodet er sammensat af.
- **træthed, mavesmerter**, eller **gulsot** (gul misfarvning af øjne eller hud), da disse kan være tegn på alvorlige problemer, såsom leversvigt, der kan være dødelig.
- alle symptomer på en infektion såsom **feber**, **ondt i halsen**, eller **hoste**, da dette lægemiddel kan øge risikoen for at få en alvorlig infektion, der kan være livstruende.

- **hoste** eller **åndedrætsproblemer**, da disse kan være tegn på lungeproblemer (interstitiel lungesygdom eller pulmonal hypertension).
- usædvanlig prikken, svaghed eller smerte i dine hænder eller fødder, da dette kan være tegn på problemer med dine nerver (perifer neuropati).

Andre bivirkninger

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

- svag stigning i blodtryk
- et mindre fald i antallet af hvide blodlegemer, hvilket øger risikoen for infektioner (leukopeni).
- hudfornemmelser, som f.eks. brænden, stikken, kløe, eller prikken (paræstesi)
- hovedpine
- svimmelhed
- diaré.
- colitis
- kvalme
- opkastning
- mundsår eller betændelsestilstand i munden
- mavesmerter
- øget hårtab
- eksem
- udslæt
- kløe
- tør hud
- smerter, hævelse og ømhed, som regel i hænder, håndled eller fødder
- en stigning af visse enzymer i blodet (kreatinphosphokinase)
- appetitløshed
- vægttab (sædvanligvis ubetydeligt)
- mangel på eller tab af styrke (slaphed)
- milde allergiske reaktioner
- en stigning i nogle leverprøveresultater
- gener fra nerverne i arme eller ben (perifer neuropati).

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

- fald i antallet af røde blodlegemer, som kan gøre huden bleg og forårsage slaphed eller åndenød (anæmi)
- let fald i antallet af blodplader, hvilket øger risikoen for blødning eller blodudtrædninger.
- smagsforstyrrelser
- nældefeber
- seneruptur
- lavt kaliumniveau i blodet, hvilket giver muskelsvaghed, kramper eller unormal puls.
- en stigning i fedtniveauet i blodet (kolesterol og triglycerider).
- et fald i fosfatniveauet i blodet.
- angst

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

- alvorlig stigning i blodtryk
- alvorligt fald i antallet af blodlegemer, hvilket kan forårsage slaphed, blodudtrædning eller øge risikoen for infektioner
- alvorligt fald i antallet af hvide blodlegemer, hvilket øger risikoen for infektioner (leukopeni).
- stigning i antallet af blodlegemer kaldet eosinofile blodceller
- lungebetændelse (interstitiel lungesygdom), som kan være livstruende.
- en stigning i lactatdehydrogenase (et enzym i blodet)
- alvorlige infektioner kaldet sepsis, som kan være livstruende.
- gulsot (leverbetændelse)
- gulning af huden eller af det hvide i øjnene som følge af lever- eller blodproblemer (gulsot).

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

- en infektion, der er kendetegnet ved høj feber, ondt i halsen, hudlæsioner og et udtalt fald i antallet af hvid blodlegemer (agranulocytose).
-
- betændelse i bugspytkirtlen, hvilket kan give svære smerter i maven og ryggen.
- alvorlige, nogle gange livstruende reaktioner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme).
- svær allergisk reaktion.
- betændelse i de små blodkar (vaskulitis, herunder kutan nekrotisk vasculitis).
- svær leverskade (d.v.s. leversvigt, levernekrose), som kan være livstruende.

Andre bivirkninger såsom nyresvigt, nedsat indhold af urinsyre i blodet, pulmonal hypertension, infertilitet hos mænd (der er reversibel, efter du er stoppet med at tage dette lægemiddel), kutan lupus (karakteriseret ved udslæt/rødme på hudområder udsat for lys), psoriasis (ny eller forværret) og DRESS (se ovenfor og i punkt 2) kan også forekomme. Hyppigheden er ukendt.

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

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

For tabletter opbevaret i tabletkholdere: Må ikke opbevares over 30 °C.

For tabletter opbevaret i blister: Må ikke opbevares over 25 °C.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Repso indeholder

- Det aktive stof er leflunomid.
 - Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg leflunomid.
- Øvrige indholdsstoffer (se pkt. 2 "Repso indeholder lactose")
 - Tabletkerne: lactosemonohydrat, povidon, crospovidon type A, prægelatiniseret stivelse (majs), talcum, kolloid vandfri silica, vandfri lactose og magnesiumstearat.
 - Filmovertræk: titaniumdioxid, polydextrose, hypromellose, triethylcitrat og macrogol 8000.

Repso's udseende og pakningsstørrelse

Repso 20 mg filmovertrukne tabletter er hvide, runde filmovertrukne tabletter præget med "10" på den ene side og "L" på den anden.

Repso fås som tabletkholdere i pakningsstørrelser på 30 og 100 filmovertrukne tabletter.

Repso fås som blisterpakninger fås i pakningsstørrelser på 28, 30 og 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstillere

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
The Netherlands

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Repso, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

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

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

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

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

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: +40 21 230 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 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Denne indlægsseddel blev senest ændret 03/2015.

Andre informationskilder

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