

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repo 10 mg filmdrasjerte tabletter
Repo 20 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Repo 10 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg leflunomid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

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

Repo 20 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg leflunomid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 194,50 mg laktosemonohydrat og 6,25 mg vannfri laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Repo 10 mg filmdrasjerte tabletter

Hvite, runde filmdrasjerte tabletter, preget med "10" på en side og "L" på den andre.

Repo 20 mg filmdrasjerte tabletter

Mørk beige, triangelformede filmdrasjerte tabletter, preget med "20" på en side og "L" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Leflunomid er indisert til behandling av voksne pasienter med

- aktiv revmatoid artritt som et sykdomsmodifiserende antirevmatisk middel (DMARD).
- aktiv psoriasisartritt

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

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

Dosering

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

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

Ingen dosejusteringer er anbefalt hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon.

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter over 65 år.

Pediatrik populasjon

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

Administrasjonsmåte

Repo tabletter er tabletter til oral bruk. Tablettene bør svelges hele med en tilstrekkelig mengde væske. Absorpsjonsgraden av leflunomid påvirkes ikke av samtidig inntak av mat.

4.3 Kontraindikasjoner

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

- Ammende kvinner (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

For utvaskingsprosedyre og andre anbefalinger i tilfeller der graviditet er ønskelig, eller dersom utilsiktet graviditet skulle oppstå, se pkt. 4.6.

Leverpåvirkninger

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

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

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

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

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

Kolitt

Kolitt, inkludert mikroskopisk kolitt har blitt rapportert hos pasienter som behandles med leflunomid. Hos pasienter som behandles med leflunomid og som opplever uforklarlig kronisk diaré, bør egnede diagnostiske prosedyrer utføres.

Hematologiske reaksjoner

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

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

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

Kombinasjon med andre behandlingsregimer

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

Samtidig bruk av teriflunomid og leflunomid er ikke anbefalt siden leflunomid er modersubstansen til teriflunomid.

Bytte til annen behandling

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

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

Hudreaksjoner

Ved ulcerøs stomatitt bør behandling med leflunomid seponeres.

Svært sjeldne tilfeller av Stevens-Johnsonsyndrom eller toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapportert hos pasienter behandlet med leflunomid. Så snart hud- og/eller slimhinnereaksjoner observeres, noe som styrker mistanken om slike alvorlige reaksjoner, skal behandlingen med Repso og andre mulige assosierte behandlinger avbrytes, og utvaskingsprosedyre av leflunomid straks igangsettes. I slike tilfeller er en fullstendig utvasking meget viktig, og ny behandling med leflunomid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

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

Infeksjoner

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

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

Før behandlingen starter bør alle pasienter sjekkes for aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose i henhold til lokale retningslinjer. Dette kan inkludere medisinsk historie, mulig tidligere kontakt med tuberkulose, og/eller passende screening slik som røntgen, tuberkulintest og/eller ”interferon-gamma release assay” (IGRA-test). Forskrivere må huske risikoen for falske negative tuberkulintestresultater, særlig hos

pasienter som er alvorlig syke eller immunkompromitterte. Pasienter med tuberkulose i sykdomshistorien bør følges nøye opp pga. muligheten for reaktivering av infeksjonen.

Respiratoriske reaksjoner

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

Perifer nevropati

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

Blodtrykk

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

Reproduksjon (anbefalinger for menn)

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

Det finnes ingen spesifikke data vedrørende risikoen for føtal toksisitet forårsaket av far under behandling. Dyrestudier har ikke blitt utført for å evaluere denne spesifikke risikoen. For å minimalisere eventuell risiko, bør menn som ønsker å gjøre en kvinne gravid vurdere å seponere leflunomid, samt ta 8 g kolestyramin 3 ganger daglig i 11 dager eller 50 g aktivt kull 4 ganger daglig i 11 dager.

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

Utvaskingsprosedyre

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

Laktose

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

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

Metotreksat

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

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

Vaksinasjoner

Ingen kliniske data vedrørende effekten og sikkerheten av vaksinasjoner under leflunomidbehandling foreligger. Vaksinasjon med levende vaksiner er imidlertid ikke anbefalt. Det bør tas hensyn til den lange halveringstiden til leflunomid, dersom man vurderer vaksinasjon med levende vaksine etter seponering av Repso.

Warfarin og andre antikoagulantia av kumarintype

Tilfeller av økt protrombintid har blitt rapportert ved samtidig bruk av leflunomid og warfarin. En farmakodynamisk interaksjon mellom warfarin og A771726 ble sett i en klinisk farmakologisk studie (se under). Nøye oppfølging og monitorering av internasjonalt normalisert ratio (INR) anbefales derfor når warfarin eller andre kumarin-antikoagulantia brukes samtidig.

NSAIDs/kortikosteroider

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

Påvirkning av andre legemidler på leflunomid

Kolestyramin eller aktivt kull

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

CYP450-hemmere og induktorer

In vitro inhiberingsstudier med humane levermikrosomer tyder på at cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 og 3A4 er involvert i biotransformasjon av leflunomid. En *in vivo* interaksjonsstudie med leflunomid og cimetidin (uspesifikk svak cytokrom P450-hemmer) har ikke vist signifikant påvirkning på A771726-eksponering. Etter samtidig administrering av en enkeltdose med leflunomid til personer som fikk flere doser av rifampicin (uspesifikk cytokrom P450-induktor), økte maksimumnivåene av A771726 med ca. 40 %, mens AUC ikke ble endret signifikant. Virkningsmekanismen er ukjent.

Påvirkning av leflunomid på andre legemidler

Orale prevensjonsmidler

I en studie hvor leflunomid ble gitt samtidig med en trifasisk p-pille inneholdende 30 mikrogram etinyløstradiol til friske frivillige kvinner, ble ikke antikonsepsjonseffekten redusert, og A771726-farmakokinetikken var innenfor de forventede områdene. En farmakokinetisk interaksjon med orale prevensjonsmidler ble sett med A771726 (se nedenfor).

De følgende farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjonsstudiene ble utført med A771726 (aktiv hovedmetabolitt av leflunomid). Siden tilsvarende legemiddelinteraksjoner ikke kan utelukkes for leflunomid ved anbefalte doser, bør de følgende studieresultatene og anbefalingene tas i betraktning hos pasienter som behandles med leflunomid:

Påvirkning på repaglinid (CYP2C8-substrat)

Etter gjentatte doser av A771726 var det en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC (henholdsvis 1,7 ganger og 2,4 ganger) for repaglinid, noe som tyder på at A771726 er en hemmer av CYP2C8 *in vivo*. Derfor anbefales oppfølging av pasienter som også bruker legemidler som metaboliseres av CYP2C8, som repaglinid, paklitaksel, pioglitason eller rosiglitason, siden disse kan få økt eksponering.

Påvirkning på koffein (CYP1A2-substrat)

Gjentatte doser av A771726 reduserte gjennomsnittlig C_{maks} og AUC for koffein (CYP1A2-substrat) med henholdsvis 18 % og 55 %, noe som tyder på at A771726 er en svak induktor av CYP1A2 *in vivo*. Legemidler som metaboliseres av CYP1A2 (som duloksetin, alosetron, teofyllin og tizanidin) bør derfor brukes med forsiktighet under behandlingen, siden effekten av disse legemidlene kan bli redusert.

Påvirkning på organisk aniontransportør 3 (OAT3)-substrater

Etter gjentatte doser av A771726 var det en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC (henholdsvis 1,43 ganger og 1,54 ganger) for cefaklor, noe som tyder på at A771726 er en hemmer av OAT3 *in vivo*. Forsiktighet er derfor påkrevd ved samtidig behandling med OAT3-substrater som cefaklor, benzylpenicillin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat og zidovudin.

Påvirkning på BCRP (brystkreftresistensprotein) og/eller organisk aniontransporterende polypeptid B1 og B3 (OATP1B1/B3)-substrater

Etter gjentatte doser av A771726 var det en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC (henholdsvis 2,65 ganger og 2,51 ganger) for rosuvastatin. Økningen i plasmaeksponering av rosuvastatin hadde imidlertid ingen tydelig innvirkning på HMG-CoA-reduktaseaktivitet. Ved samtidig bruk bør dosen av rosuvastatin ikke overstige 10 mg en gang daglig. For andre BCRP-substrater (f.eks. metotreksat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doksorubicin) og OATP-familien, spesielt HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotreksat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), bør forsiktighet utvises ved samtidig behandling. Pasienter bør følges nøye opp med hensyn til tegn og symptomer på for høy eksponering for legemidlene, og dosereduksjon av disse legemidlene bør vurderes.

Påvirkning på orale prevensjonsmidler (0,03 mg etinyløstradiol og 0,15 mg levonorgestrel)

Etter gjentatte doser av A771726 var det en økning i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC₀₋₂₄ (henholdsvis 1,58 ganger og 1,54 ganger) for etinyløstradiol og i gjennomsnittlig C_{maks} og AUC₀₋₂₄ (henholdsvis 1,33 ganger og 1,41 ganger) for levonorgestrel. Selv om denne interaksjonen ikke er antatt å påvirke effekten av orale prevensjonsmidler, så bør det tas i betraktning ved valg av oralt prevensjonsmiddel.

Påvirkning på warfarin (CYP2C9-substrat)

Gjentatte doser av A771726 hadde ingen påvirkning på farmakokinetikken til S-warfarin, noe som tyder på at A771726 ikke er en induktor eller hemmer av CYP2C9. En 25 % reduksjon i maksimumsnivå av internasjonalt normalisert ratio (INR) ble imidlertid sett når A771726 ble gitt sammen med warfarin sammenlignet med warfarin alene. Nøye oppfølging og kontroll av INR er derfor anbefalt når warfarin brukes samtidig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

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

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

Behandlingspause

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

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

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

Utvaskingsprosedyre

Etter seponering av leflunomid gis:

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

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

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

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

Amming

Dyrestudier indikerer at leflunomid og dets metabolitter utskilles i morsmelk. Ammende kvinner skal derfor ikke bruke leflunomid.

Fertilitet

Resultater fra fertilitetsstudier på dyr viste ingen effekt på fertiliteten hos hanner og hunner, men negative effekter på forplantningsorganer hos hanner ble sett i toksisitetsstudier med gjentatt dosering (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

Tabell over bivirkninger

Frekvensgrupperinger er definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Sjeldne: alvorlige infeksjoner, inklusive sepsis som kan være fatal

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

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

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: leukopeni (leukocytter > 2 g/l)

Mindre vanlige: anemi, mild trombocytopeni (trombocytter < 100 g/l)

Sjeldne: pancytopeni (antagelig via antiproliferativ mekanisme), leukopeni

(leukocytter < 2 g/l), eosinofili
Svært sjeldne: agranulocytose

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

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

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

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: angst

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: parestesi, hodepine, svimmelhet, perifer nevropati

Hjertesykdommer

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

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: interstitiell lungesykdom (inkl. interstitiell pneumoni) som kan være livstruende
Ikke kjent: pulmonal hypertensjon

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: diaré, kvalme, oppkast, påvirkning av munnslimhinnen (f.eks. aftø stomatitt, munnår), abdominalsmerter; kolitt, inkludert mikroskopisk kolitt, som lymfocytisk kolitt, kollagen kolitt
Mindre vanlige: smaksforstyrrelser
Svært sjeldne: pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier

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

Hud- og underhudssykdommer

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

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: tenosynovitt

Mindre vanlige: seneruptur

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent: nyresvikt

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Ikke kjent: marginal (reversibel) reduksjon av spermiekonsentrasjon, totalt spermieantall og hurtig progressiv bevegelighet

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlig: anoreksi, vekttap (vanligvis ubetydelig), asteni

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

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

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

Disse utvaskingsprosedyrene kan gjentas hvis klinisk nødvendig.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Farmakologi hos mennesker

Leflunomid er et sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel med antiproliferative egenskaper.

Farmakologi hos dyr

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

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Revmatoid artritt

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

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

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

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

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

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

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

En randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppestudie sammenlignet den relative effekten av to ulike daglige vedlikeholdsdoser av leflunomid, 10 mg og 20 mg. Resultatene viser at en vedlikeholdsdose

på 20 mg var mer effektiv enn 10 mg, på den annen side var sikkerhetsprofilen gunstigere for vedlikeholdsdosen på 10 mg.

Pediatrisk populasjon

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

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

Psoriasisartritt

Effekten av leflunomid ble vist i en kontrollert, randomisert, dobbeltblindet studie av 188 pasienter med psoriasisartritt behandlet med 20 mg daglig (studie 3L01). Behandlingstiden var 6 måneder.

Leflunomid 20 mg daglig var signifikant bedre enn placebo med hensyn til reduksjon av artrittsymptomer hos pasienter med psoriasisartritt: PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria)-responsratene var 59 % i leflunomidgruppen og 29,7 % i placebogruppen ved 6 måneder ($p < 0,0001$). Effekten av leflunomid hva angår funksjonsforbedring og reduksjon av hudlesjoner var begrenset.

Studier etter markedsføring

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

Utskillelsesdata fra ^{14}C -studien indikerte at minst omkring 82 - 95 % av dosen blir absorbert. Tiden til maksimal plasmakonsentrasjon av A771726 når er meget varierende. Maksimale plasmakonsentrasjoner kan forekomme 1 - 24 timer etter inntak av en enkeltdose. Leflunomid kan tas i forbindelse med måltid siden absorpsjonen er uendret, uavhengig av om pasienten er fastende eller ikke. På grunn av den meget lange halveringstiden til A771726 (ca. 2 uker) ble det i kliniske studier

brukt en startdose på 100 mg i 3 dager for raskt å oppnå steady-state plasmakonsentrasjoner av A771726. Uten en startdose ville det tatt nærmere 2 måneder å oppnå steady-state plasmakonsentrasjoner. I flerdosestudier med pasienter med revmatoid artritt, var de farmakokinetiske parametrene for A771726 lineære i doseringsintervallet 5 - 25 mg. I disse studiene var den kliniske effekten i stor grad relatert til plasmakonsentrasjonen av A771726 og til den daglige dosen av leflunomid. Ved et dosenivå på 20 mg/døgn er den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen av A771726 ved steady-state ca. 35 mikrogram/ml. Ved steady-state akkumulerer plasmakonsentrasjonene 33 - 35 ganger sammenlignet med en enkeltdose.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrik populasjon

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

Eldre

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

Leflunomid er ikke antigen i dyremodeller.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Repsol 10 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne
Laktosemonohydrat
Povidon

Krysspovidon type A
Maisstivelse, pregelatinisert
Talkum
Silika, kolloidal vannfri
Laktose, vannfri
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Titandioksid (E171)
Polydektrose (E1200)
Hypromellose (E464)
Trietylsitrat (E1505)
Makrogol 8000

Repsol 20 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Povidon
Krysspovidon type A
Maisstivelse, pregelatinisert
Talkum
Silika, kolloidal vannfri
Laktose, vannfri
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Titandioksid (E171)
Hypromellose (E464)
Makrogol 8000
Gult jernoksid (E172)
Polysorbat (E433)
Kinolingult (E104)
Indigokarmin (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Repsol 10 mg filmdrasjerte tabletter

HDPE beholdere: 2 år
Blisterpakninger: 2 år

Repsol 20 mg filmdrasjerte tabletter

HDPE beholdere: 2 år
Blisterpakninger: 18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/674/001-010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. mars 2011

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSER OG BRUK
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Utgått markedsføringsstillatelse

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

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

- Preparatomtale
- Brosjyre til leger

Brosjyren til leger skal inneholde følgende hovedbudskap:

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

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringsstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG/BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repsol 10 mg filmdrasjerte tabletter
leflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Repso 10 mg filmdrasjerte tabletter

Utgått markedsføringstillatelse

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

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repsol 10 mg filmdrasjerte tabletter
leflunomid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG/BOKSPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repsol 10 mg filmdrasjerte tabletter
leflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/674/001 30 filmdrasjerte tablett
EU/1/11/674/002 100 filmdrasjerte tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Repsol 10 mg filmdrasjerte tablett

Utgått markedsføringsstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repso 10 mg tabletter
leflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 tabletter
100 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Repsol 10 mg filmdrasjerte tabletter

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG/BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repsol 20 mg filmdrasjerte tabletter
leflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 20 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Repso 20 mg filmdrasjerte tabletter

Utgått markedsføringstillatelse

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

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repro 20 mg filmdrasjerte tabletter
leflunomid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG/BOKSPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repsol 20 mg filmdrasjerte tabletter
leflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 20 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelg tablettene hele.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Repsol 20 mg filmdrasjerte tabletter

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repsol 20 mg tablett
leflunomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 20 mg leflunomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Film-drasjert tablett

30 tablett
100 tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

7. EVENTUELLE ANDRE SPEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/674/006 30 filmdrasjerte tabletter

EU/1/11/674/007 100 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Repsol 20 mg filmdrasjerte tabletter

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringsstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Repo 10 mg filmdrasjerte tabletter

leflunomid

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Repo er og hva det brukes mot

Repo tilhører en gruppe legemidler som kalles antiinflammatorika. Det inneholder virkestoffet leflunomid.

Repo brukes til å behandle voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt eller aktiv psoriasisartritt.

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

Symptomer på aktiv psoriasisartritt inkluderer betennelse i leddene, hevelse, bevegelsesbesvær, smerter og områder med rød, skjellet hud (hudforandringer).

2. Hva du må vite før du bruker Repo

Bruk ikke Repo

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

Advarsler og forsiktighetsregler

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

- Hvis du allerede har **lavt nivå av røde eller hvite blodceller** (anemi eller leukopeni), **lavt blodplatenivå**, som kan medføre at du lettere begynner å blø eller får blåmerker (trombocytopeni), **reduert benmargsfunksjon** eller hvis du har økt risiko for å ha redusert benmargsfunksjon, kan legen din råde deg til å ta spesifikke legemidler for å øke utskillelsen av Repso fra kroppen din
- Hvis du utvikler **hovent, svampete tannkjøtt, sår** og **løse tenner** (en smittsom munnsykdom kjent som ulcerøs stomatitt) bør du kontakte legen din som kan anbefale deg å avslutte behandlingen med Repso
- Hvis du **bytter til et annet legemiddel** for behandling av revmatoid artritt eller hvis du nylig har brukt andre legemidler som kan være skadelige for leveren eller blodet, kan legen din råde deg til å ta spesifikke legemidler for å øke utskillelsen av Repso fra kroppen din eller eventuelt holde deg under nøye overvåking når du starter behandling med Repso
- Hvis du noen gang har hatt **interstitiell lungesykdom** (en følelse av kortpustethet).
- Hvis du noen gang har hatt **tuberkulose** eller hvis du har vært i nærkontakt med noen som har eller har hatt tuberkulose. Legen din kan utføre tester for å sjekke om du har tuberkulose
- Hvis du er **mann** og ønsker å bli far. Da det ikke kan utelukkes at Repso går over i sæden, skal sikker prevensjon benyttes under behandling med Repso. Menn som ønsker å bli far skal kontakte legen sin, som kan anbefale dem å slutte med Repso og ta andre legemidler som fjerner Repso raskt og i tilstrekkelig grad fra kroppen. Du vil så måtte ta en blodprøve for å være sikker på at Repso er tilstrekkelig fjernet fra kroppen din, og deretter bør du vente i minst 3 måneder før du forsøker å gjøre en kvinne gravid

Repso kan av og til forårsake problemer med blod, lever, lunger eller nerver i armer eller ben. Repso kan også forårsake alvorlige allergiske reaksjoner (inkludert legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)) eller øke sjansen for en alvorlig infeksjon. For mer informasjon om dette, les avsnitt 4 (Mulige bivirkninger).

DRESS starter som influensasymptomer og utslett på ansiktet, deretter sprer utslettet seg og man får feber, økt nivå av leverenzymmer som avdekkes med blodprøver, og økt antall av en type hvite blodceller (eosinofili) og hovne lymfekjertler.

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

Kontakt lege hvis du har uforklarlig, vedvarende diaré. Der er mulig legen din vil utføre ulike tester for å stille riktig diagnose.

Barn og ungdom

Repso anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Repso

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

Dette er spesielt viktig dersom du tar:

- **Andre legemidler mot revmatoid artritt** som antimalariamidler (f.eks. klorokin og hydroksyklorokin), intramuskulært eller oralt gull, D-penicillamin, azatioprin og andre immunsuppressive legemidler (f.eks. metotreksat) da disse kombinasjonene ikke er anbefalt
- **Warfarin** og andre orale blodfortynnende legemidler, fordi kontroller er nødvendig for å redusere risikoen for bivirkninger av dette legemidlet
- **Teriflunomid** mot multippel sklerose (MS)
- **Repaglinid, pioglitazon, nateglinid** eller **rosiglitazon** mot diabetes
- **Daunorubicin, doksorubicin, paklitaxel** eller **topotekan** mot kreft
- **Duloksetin** mot depresjon, urininkontinens eller ved diabetisk nyresykdom

- **Alosetron** mot kraftig diaré
- **Teofyllin** mot astma
- **Tizanidin**, muskelavslappende legemiddel
- **P-piller** (som inneholder etinyløstradiol og levonorgestrel)
- **Cefaklor, benzylpenicillin** (penicillin G), **ciprofloksacin** mot infeksjoner
- **Indometacin, ketoprofen** mot smerter eller betennelse
- **Furosemid** mot hjertesykdom (vanndrivende)
- **Zidovudin** mot HIV infeksjon
- **Rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin** mot hyperkolesterolemi (høyt kolesterol)
- **Sulfasalazin** mot inflammatorisk tarmsykdom eller revmatoid artritt
- **Kolestyramin** (brukes til å redusere høyt kolesterol og behandle kløe forbundet med gulsott) eller aktivt kull da disse legemidlene kan redusere mengden Repso som blir tatt opp av kroppen.
- **Cimetidin**, legemiddel mot halsbrann og magesår

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

Vaksinasjoner

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

Inntak av Repso sammen med mat, drikke og alkohol

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

Graviditet og amming

Ta **ikke** Repso dersom du er, eller tror at du kan være **gravid**. Hvis du er gravid eller blir gravid mens du bruker Repso, øker risikoen for å føde et barn med alvorlige fødselsskader. Kvinner som kan bli gravide må ikke ta Repso uten å bruke sikre prevensjonsmidler, og de må fortsette å bruke sikre prevensjonsmidler i opptil 2 år etter behandling.

Fortell legen din dersom du planlegger å bli gravid etter at du slutter behandlingen med Repso. Det må være helt sikkert at alle spor etter Repso er fjernet fra kroppen din før du prøver å bli gravid. Dette kan ta inntil 2 år. Dette kan reduseres til noen få uker ved å ta visse medisiner som fjerner Repso raskere fra kroppen din.

I begge tilfeller bør det bekreftes med en blodprøve at Repso har blitt tilfredsstillende fjernet fra kroppen din, og deretter bør du vente i minst én måned før du blir gravid.

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

Du må kontakte legen din **umiddelbart** for å ta en graviditetstest, hvis du tror at du er gravid mens du tar Repso eller i løpet av de 2 første årene etter at du har avsluttet behandlingen. Hvis testen bekrefter at du er gravid, kan legen din foreslå behandling med visse legemidler for å fjerne Repso raskt og tilstrekkelig fra kroppen din, og dermed redusere risikoen for skader på barnet.

Bruk ikke Repso hvis du **ammer**, da leflunomid går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Repso inneholder laktose.

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

3. Hvordan du bruker Repso

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

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

Vanlig startdose er 100 mg én gang daglig de tre første dagene. Etter dette er dosen:

- Ved revmatoid artritt: 10 eller 20 mg Repso en gang daglig avhengig av hvor alvorlig sykdommen er.
- Ved psoriasisartritt: 20 mg Repso en gang daglig.

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

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

Du vil vanligvis bruke Repso over en lang periode.

Dersom du tar for mye av Repso

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

Dersom du har glemt å ta Repso

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Fortell legen **umiddelbart** og avbryt behandlingen med Repso

- Hvis du føler deg **svak**, ør eller svimmel eller har **pusteproblemer**, da dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon
- Hvis du får **hudutslett** eller **sår i munnen**, da dette kan være tegn på alvorlige reaksjoner som kan være livstruende (f.eks. Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme), legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)), se avsnitt 2

Fortell legen **umiddelbart** dersom du opplever

- **Blek hud, tretthet** eller **blåmerker**, da dette kan være tegn på blodforandringer forårsaket av ubalanse mellom de forskjellige blodcellene som blodet består av
- **Tretthet, magesmerter** eller **gulsott** (gulfarging av det hvite i øynene eller huden), da dette kan være tegn på alvorlige tilstander som leversvikt, som kan være dødelig
- Tegn på **infeksjon** som **feber**, **sår hals** eller **hoste**, da Repso kan øke sjansen for alvorlig infeksjon som kan være livstruende
- **Hoste** eller **pusteproblemer**, da dette kan være tegn på lungeproblemer (interstitiell lungesykdom eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- Uvanlig kribling, svakhet eller smerter i hender eller føtter, da dette kan være tegn på problemer med nerver (perifer nevropati)

Andre bivirkninger

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Liten blodtrykksøkning
- En liten reduksjon av antall hvite blodceller som øker risikoen for infeksjoner (leukopeni)
- Brennende, prikkende, kløende eller kriblende følelse i huden (parestesi)
- Hodepine
- Svimmelhet
- Diaré
- Betennelse i tykktarmen (kolitt)
- Kvalme
- Oppkast
- Munnsår eller betennelse i munnen
- Magesmerter
- Økt hårtap
- Eksem
- Utslett
- Kløe
- Tørr hud
- Smerter, hevelser og ømhet, vanligvis i hender, håndledd eller føtter
- Økning av enkelte enzymer i blodet (kreatininfosfokinase)
- Appetittløshet
- Vekttap (vanligvis ubetydelig)
- Manglende eller tap av energi (svakhet)
- Milde allergiske reaksjoner
- Økning av noen leververdier
- Problemer med nervene i armer eller ben (perifer neuropati).

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

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

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Kraftig blodtrykksøkning
- Reduksjon av alle typer blodceller (pancytopeni)
- Uttalt reduksjon i antallet hvite blodceller som kan øke risikoen for infeksjoner (leukopeni)
- Økning av antall blodceller kalt eosinofile blodceller (eosinofili)
- Betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom), som kan være dødelig
- Økning av laktatdehydrogenase (et enzym i blodet)
- Alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning) som kan være dødelige
- Hepatitt (leverbetennelse)
- Guldfarging av huden eller det hvite i øynene, forårsaket av problemer med leveren eller blodet (gulsott)

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- En infeksjon karakterisert ved høy feber, sår hals, hudsår og ekstrem reduksjon av hvite blodceller (agranulocytose)
- Lidelse i nervene som kan forårsake svakhet, kribling eller nummenhet
- Betennelse i bukspyttkjertelen som forårsaker kraftig smerte i magen og ryggen

- Alvorlige, noen ganger livstruende reaksjoner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal - nekrolyse, erythema multiforme)
- Kraftige allergiske reaksjoner
- Betennelse i små blodårer (vaskulitt, inkludert kutan nekrotiserende vaskulitt)
- problemer med nervene i armer og ben (perifer nevropati)
- Alvorlig leverskade (f.eks leversvikt, levernekrose) som kan være dødelig

Andre bivirkninger som nyresvikt, reduksjon i urinsyrenivå i blodet, høyt blodtrykk i lungekretsløpet, mannlig infertilitet (som er reversibel så snart behandlingen med dette legemidlet avsluttes), kutan lupus (karakterisert ved utslett/erytem der huden utsettes for lys), psoriasis (nyoppstått eller forverret) og DRESS (se over og avsnitt 2) kan også forekomme med ukjent frekvens.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Repso

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Repso

- Virkestoff er leflunomid.
 - Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg leflunomid
- Andre innholdsstoffer er (se avsnitt 2 "Repso inneholder laktose")
 - Tablettkjerne: Laktosemonohydrat, povidon, krysspovidon type A, pregelatinisert maisstivelse, talkum, kolloidal vannfri silika, vannfri laktose og magnesiumstearat
 - Filmdrasjering: Titandioksid, polydekstrose, hypromellose, trietylsitrat og makrogol 8000

Hvordan Repso ser ut og innholdet i pakningen

Repso 10 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, runde filmdrasjerte tabletter, preget med "10" på en side og "L" på den andre.

Repso levert i tablettbokser er tilgjengelig i pakningsstørrelser á 30 og 100 filmdrasjerte tabletter. Repso levert i blisterpakninger er tilgjengelig i pakningsstørrelser á 28, 30 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

Tilvirker

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

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 Α.Ε., 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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Repo 20 mg filmdrasjerte tabletter leflunomid

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Repo er og hva det brukes mot

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

Repo brukes til å behandle voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt eller aktiv psoriasisartritt.

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

Symptomer på aktiv psoriasisartritt inkluderer betennelse i leddene, hevelse, bevegelsesbesvær, smerter og områder med rød, skjellhet hud (hudforandringer).

2. Hva du må vite før du bruker Repo

Bruk ikke Repo

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

Advarsler og forsiktighetsregler

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

- Hvis du allerede har **lavt nivå av røde eller hvite blodceller** (anemi eller leukopeni), **lavt blodplatenivå**, som kan medføre at du lettere begynner å blø eller får blåmerker (trombocytopeni), **reduert benmargsfunksjon** eller hvis du har økt risiko for å ha redusert benmargsfunksjon, kan legen din råde deg til å ta spesifikke legemidler for å øke utskillelsen av Repso fra kroppen din
- Hvis du utvikler **hovent, svampete tannkjøtt, sår** og **løse tenner** (en smittsom munnsykdom kjent som ulcerøs stomatitt) bør du kontakte legen din som kan anbefale deg å avslutte behandlingen med Repso
- Hvis du **bytter til et annet legemiddel** for behandling av revmatoid artritt eller hvis du nylig har brukt andre legemidler som kan være skadelige for leveren eller blodet, kan legen din råde deg til å ta spesifikke legemidler for å øke utskillelsen av Repso fra kroppen din eller eventuelt holde deg under nøye overvåking når du starter behandling med Repso
- Hvis du noen gang har hatt **interstitiell lungesykdom** (en følelse av kortpustethet)
- Hvis du noen gang har hatt **tuberkulose** eller hvis du har vært i nærkontakt med noen som har eller har hatt tuberkulose. Legen din kan utføre tester for å sjekke om du har tuberkulose
- Hvis du er **mann** og ønsker å bli far. Da det ikke kan utelukkes at Repso går over i sædvæsken skal sikker prevensjon benyttes under behandling med Repso. Menn som ønsker å bli far skal kontakte legen sin som kan anbefale dem å slutte med Repso og ta andre legemidler som fjerner Repso raskt og i tilstrekkelig grad from kroppen. Du vil så måtte ta en blodprøve for å være sikker på at Repso er tilstrekkelig fjernet fra kroppen din, og deretter bør du vente i minst 3 måneder før du forsøker å gjøre en kvinne gravid

Repso kan av og til forårsake problemer med blod, lever, lunger eller nerver i armer eller ben. Repso kan også forårsake alvorlige allergiske reaksjoner (inkludert legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)) eller øke sjansen for en alvorlig infeksjon. For mer informasjon om dette, les avsnitt 4 (Mulige bivirkninger).

DRESS starter som influensasymptomer og utslett i ansiktet, deretter sprer utslettet seg og man får feber, økt nivå av leverenzymmer som avdekkes med blodprøver, og økt antall av en type hvite blodceller (eosinofili) og hovne lymfekjertler.

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

Kontakt lege hvis du har uforklarlig, vedvarende diaré. Der er mulig legen din vil utføre ulike tester for å stille riktig diagnose.

Barn og ungdom

Repso anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Repso

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

Dette er spesielt viktig dersom du tar:

- **Andre legemidler mot revmatoid artritt** som antimalariamidler (f.eks. klorokin og hydroksyklorokin), intramuskulært eller oralt gull, D-penicillamin, azatioprin og andre immunsuppressive legemidler (f.eks. metotreksat) da disse kombinasjonene ikke er anbefalt.
- **Warfarin** og andre orale blodfortynnende legemidler, fordi kontroller er nødvendig for å redusere risikoen for bivirkninger av dette legemidlet
- **Teriflunomid** mot multipel sklerose (MS)
- **Repaglinid, pioglitazon, nateglinid** eller **rosiglitazon** mot diabetes
- **Daunorubicin, doksorubicin, paklitaxel** eller **topotekan** mot kreft
- **Duloksetin** mot depresjon, urininkontinens eller ved diabetisk nyresykdom
- **Alosetron** mot kraftig diaré

- **Teofyllin** mot astma
- **Tizanidin**, muskelavslappende legemiddel
- **P-piller** (som inneholder etinyløstradiol og levonorgestrel)
- **Cefaklor, benzylpenicillin** (penicillin G), **ciprofloksacin** mot infeksjoner
- **Indometacin, ketoprofen** mot smerter eller betennelse
- **Furosemid** mot hjertesykdom (vanndrivende)
- **Zidovudin** mot HIV infeksjon
- **Rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin** mot hyperkolesterolemi (høyt kolesterol)
- **Sulfasalazin** mot inflammatorisk tarmsykdom eller revmatoid artritt
- **Kolestyramin** (brukes til å redusere høyt kolesterol og behandle kløe forbundet med gulsott) eller aktivt kull da disse legemidlene kan redusere mengden Repso som blir tatt opp av kroppen.
- **Cimetidin**, legemiddel mot halsbrann og magesår

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

Vaksinasjoner

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

Inntak av Repso sammen med mat, drikke og alkohol

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

Graviditet og amming

Ta **ikke** Repso dersom du er, eller tror at du kan være **gravid**. Hvis du er gravid eller blir gravid mens du bruker Repso, øker risikoen for å føde et barn med alvorlig fødselsskader. Kvinner som kan bli gravide må ikke ta Repso uten å bruke sikre prevensjonsmidler, og de må fortsette å bruke sikre prevensjonsmidler i opptil 2 år etter behandling.

Fortell legen din dersom du planlegger å bli gravid etter at du slutter behandlingen med Repso. Det må være helt sikkert at alle spor etter Repso er fjernet fra kroppen din før du prøver å bli gravid. Dette kan ta inntil 2 år. Dette kan reduseres til noen få uker ved å ta visse medisiner som fjerner Repso raskere fra kroppen din.

I begge tilfeller bør det bekreftes med en blodprøve at Repso har blitt tilfredsstillende fjernet fra kroppen din, og deretter bør du vente i minst én måned før du blir gravid.

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

Du må kontakte legen din **umiddelbart** for å ta en graviditetstest, hvis du tror at du er gravid mens du tar Repso eller i løpet av de 2 første årene etter at du har avsluttet behandlingen. Hvis testen bekrefter at du er gravid, kan legen din foreslå behandling med visse legemidler for å fjerne Repso raskt og tilstrekkelig fra kroppen din, og dermed redusere risikoen for skader på barnet.

Bruk ikke Repso hvis du **ammer**, da leflunomid går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Repso inneholder laktose.

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

3. Hvordan du bruker Repso

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

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

Vanlig startdose er 100 mg én gang daglig de tre første dagene. Etter dette er dosen:

- Ved revmatoid artritt: 10 eller 20 mg Repso en gang daglig avhengig av hvor alvorlig sykdommen er.
- Ved psoriasisartritt: 20 mg Repso en gang daglig.

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

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

Du vil vanligvis bruke Repso over en lang periode.

Dersom du tar for mye av Repso

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

Dersom du har glemt å ta Repso

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Fortell legen **umiddelbart** og avbryt behandlingen med Repso

- Hvis du føler deg **svak**, ør eller svimmel eller har **pusteproblemer**, da dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon
- Hvis du får **hudutslett** eller **sår i munnen**, da dette kan være tegn på alvorlige reaksjoner som kan være livstruende (f.eks. Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erytema multiforme), legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)), se avsnitt 2

Fortell legen **umiddelbart** dersom du opplever

- **Blek hud, tretthet** eller **blåmerker**, da dette kan være tegn på blodforandringer forårsaket av ubalanse mellom de forskjellige blodcellene som blodet består av
- **Tretthet, magesmerter** eller **gulsott** (gulfarging av det hvite i øynene eller huden), da dette kan være tegn på alvorlige tilstander som leversvikt, som kan være dødelig
- Tegn på **infeksjon** som **feber, sår hals** eller **hoste**, da Repso kan øke sjansen for alvorlig infeksjon som kan være livstruende
- **Hoste** eller **pusteproblemer**, da dette kan være tegn på lungeproblemer (interstitiell lungesykdom eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- Uvanlig kribling, svakhet eller smerter i hender eller føtter, da dette kan være tegn på problemer med nerver (perifer nevropati)

Andre bivirkninger

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Liten blodtrykksøkning
- En liten reduksjon av antall hvite blodceller som øker risikoen for infeksjoner (leukopeni)
- Brennende, prikkende, kløende eller kriblende følelse i huden (parestesi)
- Hodepine
- Svimmelhet
- Diaré
- Betennelse i tykktarmen (kolitt)
- Kvalme
- Oppkast
- Munnsår eller betennelse i munnen
- Magesmerter
- Økt hårtap
- Eksem
- Utslett
- Kløe
- Tørr hud
- Smerter, hevelser og ømhet, vanligvis i hender, håndledd eller føtter
- Økning av enkelte enzymer i blodet (kreatininfosfokinase)
- Appetittløshet
- Vekttap (vanligvis ubetydelig)
- Manglende eller tap av energi (svakhet)
- Milde allergiske reaksjoner
- Økning av noen leververdier
- Problemer med nervene i armer eller ben (perifer neuropati).

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

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

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Kraftig blodtrykksøkning
- Reduksjon av alle typer blodceller (pancytopeni)
- Uttalt reduksjon i antallet hvite blodceller som kan øke risikoen for infeksjoner (leukopeni)
- Økning av antall blodceller kalt eosinofile blodceller (eosinofili)
- Betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom), som kan være dødelig
- Økning av laktatdehydrogenase (et enzym i blodet)
- Alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning) som kan være dødelige
- Hepatitt (leverbetennelse)
- Guldfarging av huden eller det hvite i øynene, forårsaket av problemer med leveren eller blodet (gulsott)

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- En infeksjon karakterisert ved høy feber, sår hals, hudsår og ekstrem reduksjon av hvite blodceller (agranulocytose)
- Lidelse i nervene som kan forårsake svakhet, kribling eller nummenhet
- Betennelse i bukspyttkjertelen som forårsaker kraftig smerte i magen og ryggen

- Alvorlige, noen ganger livstruende reaksjoner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal - nekrolyse, erythema multiforme)
- Kraftige allergiske reaksjoner
- Betennelse i små blodårer (vaskulitt, inkludert kutan nekrotiserende vaskulitt)
- Alvorlig leverskade (f.eks leversvikt, levernekrose) som kan være dødelig

Andre bivirkninger som nyresvikt, reduksjon i urinsyrenivå i blodet, høyt blodtrykk i lungekretsløpet, mannlig infertilitet (som er reversibel så snart behandlingen med dette legemidlet avsluttes), kutan lupus (karakterisert ved utslett/erytem der huden utsettes for lys), psoriasis (nyoppstått eller forverret) og DRESS (se over og avsnitt 2) kan også forekomme med ukjent frekvens.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Repso

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Repso

- Virkestoff er leflunomid.
 - Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg leflunomid
- Andre innholdsstoffer er (se avsnitt 2: "Repso inneholder laktose")
 - Tablettkjerne: Laktosemonohydrat, povidon, krysspovidon type A, pregelatinisert maisstivelse, talkum, kolloidal vannfri silika, vannfri laktose og magnesiumstearat
 - Filmdrasjering: Titandioksid, hypromellose, makrogol 400, gult jernoksid, polysorbat, kinolingult og indigokarmin

Hvordan Repso ser ut og innholdet i pakningen

Repso 20 mg filmdrasjerte tabletter er mørk beige, triangelformede filmdrasjerte tabletter, preget med "20" på en side og "L" på den andre.

Repso levert i tablettbokser er tilgjengelig i pakningsstørrelser á 30 og 100 filmdrasjerte tabletter. Repso levert i blisterpakninger er tilgjengelig i pakningsstørrelser á 28, 30 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.

Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

Tilvirker

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./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.

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 A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

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