

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Leflunomide medac 10 mg filmovertrukken tablet
Leflunomide medac 15 mg filmovertrukken tablet
Leflunomide medac 20 mg filmovertrukken tablet

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Leflunomide medac 10 mg filmovertrukken tablet

Hver filmovertrukken tablet indeholder 10 mg leflunomid.

Leflunomide medac 15 mg filmovertrukken tablet

Hver filmovertrukken tablet indeholder 15 mg leflunomid.

Leflunomide medac 20 mg filmovertrukken tablet

Hver filmovertrukken tablet indeholder 20 mg leflunomid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Leflunomide medac 10 mg filmovertrukken tablet

Hver filmovertrukken tablet indeholder 76 mg lactose (som monohydrat) og 0,06 mg sojalecithin.

Leflunomide medac 15 mg filmovertrukken tablet

Hver filmovertrukken tablet indeholder 114 mg lactose (som monohydrat) og 0,09 mg sojalecithin.

Leflunomide medac 20 mg filmovertrukken tablet

Hver filmovertrukken tablet indeholder 152 mg lactose (som monohydrat) og 0,12 mg sojalecithin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Leflunomide medac 10 mg filmovertrukken tablet

Hvid til næsten hvid, rund filmovertrukken tablet med en diameter på ca. 6 mm.

Leflunomide medac 15 mg filmovertrukken tablet

Hvid til næsten hvid, rund filmovertrukken tablet med en diameter på ca. 7 mm, hvor den ene side af tablettens er præget med tallet "15".

Leflunomide medac 20 mg filmovertrukken tablet

Hvid til næsten hvid, rund filmovertrukken tablet med en diameter på 8 mm og en delekærv på den ene side af tablettens. Tablettens kan deles i to lige store dele.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Leflunomid er indiceret ved behandling af voksne patienter med

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

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

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

4.2 Dosering og administration

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

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

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

Dosering

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

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

Dosisjustering anbefales ikke til patienter med let nyreinsufficiens.

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter over 65 år.

Pædiatrisk population

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

Administration

Leflunomide medac tabletter skal synkes hele med tilstrækkelig væskemængde. Absorptionen af leflunomid påvirkes ikke af samtidig fødeindtagelse.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed (specielt tidligere Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme) over for det aktive stof, den primære aktive metabolit teriflunomid jordnødder eller soja eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Patienter med nedsat leverfunktion.
- Patienter med svær immundefekt, f.eks. aids.
- Patienter med alvorlig nedsat knoglemarvsfunktion eller markant anæmi, leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni, som skyldes andre årsager end reumatoid artrit eller arthritis psoriatica.

- Patienter med alvorlige infektioner (se pkt. 4.4).
- Patienter med moderat til svær nyreinsufficiens, da der ikke findes tilstrækkelig klinisk erfaring hos denne patientgruppe.
- Patienter med svær hypoproteinæmi, f.eks. ved nefrotisk syndrom.
- Gravide kvinder eller kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception under behandling med leflunomid og efterfølgende så længe plasmakoncentrationerne af den aktive metabolit er mere end 0,02 mg/l (se pkt. 4.6). Graviditet skal udelukkes, inden behandling med leflunomid påbegyndes.
- Ammende kvinder (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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

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

Leverreaktioner

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

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

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

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

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

Hæmatologiske reaktioner

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

Hos patienter med eksisterende anæmi, leukopeni, og/eller trombocytopeni og hos patienter med

nedsat knoglemarvsfunktion eller patienter med risiko for knoglemarvssuppression er risikoen for hæmatologiske forstyrrelser øget. Hvis sådanne reaktioner opstår, bør udvaskning (se nedenfor) overvejes for at reducere plasmakoncentrationen af A771726.

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

Kombination med anden behandling

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

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

Skift til andre behandlinger

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

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

Hudreaktioner

I tilfælde af ulcerøs stomatit bør behandling med leflunomid seponeres.

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

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

Der kan forekomme sår på huden hos patienter, der er i behandling med leflunomid. Hvis der er mistanke om leflunomid-relateret hudsår, eller hvis hudsårene vedvarer på trods af passende behandling, bør det overvejes at seponere leflunomid og foretage en fuldstændig udvaskningsprocedure. Efter hudsår bør beslutningen om at genoptage behandlingen med leflunomid baseres på klinisk vurdering af tilfredsstillende sårheling.

Infektioner

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

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

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

Luftvejsreaktioner

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

Perifer neuropati

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

Colitis

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

Blodtryk

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

Formering (anbefalinger for mænd)

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

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

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

Udvaskningsprocedure

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

Interferens med fastsættelse af ioniserede calciumniveauer

Målingen af ioniserede calciumniveauer kan vise fejlagtige reducerede værdier under behandling med leflunomid og/eller teriflunomid (leflunomids aktive metabolit), afhængigt af typen af apparat, der anvendes til analyse af ioniseret calcium (f.eks. blodgasanalyseapparat). Derfor skal der stilles spørgsmålstegn ved sandsynligheden for observerede reducerede ioniserede calciumniveauer hos patienter under behandling med leflunomid eller teriflunomid. I tilfælde af tvivlsomme målinger anbefales det at fastsætte den samlede koncentration af albuminkorrigeret serumcalcium.

Hjælpestoffer

Lactose

Leflunomide medac indeholder lactose. Patienter med sjældne arveligt betingede problemer med galactoseintolerans, Lapp lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Sojalecithin

Leflunomide medac indeholder sojalecithin. Patienter, der er overfølsomme over for jordnødder eller soja, må ikke behandles med Leflunomide medac.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

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

Methotrexat

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

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

Vaccinationer

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

Warfarin og andre coumarin antikoagulantia

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

NSAID/ kortikosteroider

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

Andre lægemidlers effekt på leflunomid

Colestyramin eller aktivt kul

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

CYP450 hæmmere og induktorer

In vitro hæmningsforsøg med humane levermikrosomer tyder på, at cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 og 3A4 er involverede i leflunomids metabolisering. Et *in vivo* interaktionsforsøg med leflunomid og cimetidin (non-specifik svag cytochrom P450 [CYP] hæmmer) viste ikke signifikant indvirkning på A771726 eksponering. Efter samtidig indgift af enkeltdoser af leflunomid til personer, som fik multiple doser af rifampicin (non-specifik cytochrom P450 inducer) steg peakværdierne af A771726 med ca. 40 %, mens AUC ikke ændredes signifikant. Mekanismen bag denne virkning er uklar.

Leflunomids effekt på andre lægemidler

Oral antikonception

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

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

Effekt på repaglinid (CYP2C8 substrat)

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

Effekt på koffein (CYP1A2 substrat)

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

Effekt på organisk aniontransporter-3 (OAT3) substrater

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

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

Der var en stigning i den gennemsnitlige rosuvastatin C_{max} og AUC (henholdsvis 2,65 og 2,51 gange), efter gentagne doser af A771726. Men der var ingen synlig effekt af denne stigning i plasma rosuvastatin på HMG-CoA reductase aktivitet. Hvis de bruges sammen, bør dosis af rosuvastatin ikke overstige 10 mg én gang dagligt. For andre substrater af BCRP (f.eks. methotrexat, topotecan,

sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin) og OATP-familien, især HMG-CoA reductasehæmmere (f.eks. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), bør samtidig administration også ske med forsigtighed. Patienterne bør overvåges nøje for tegn og symptomer på overdreven eksponering af lægemidlerne, og reduktion af dosis af disse lægemidler bør overvejes.

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

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

Effekt på warfarin (CYP2C9 substrat)

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

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

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

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

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

Pause

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

Efter en pause på 2 år måles plasmakonzentrationen af A771726 for første gang.

Plasmakonzentrationen af A771726 måles derefter igen efter en periode på mindst 14 dage. Hvis begge plasmakonzentrationer er under 0,02 mg/l, kan der ikke forventes risiko for teratogen effekt. Kontakt venligst indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes lokale repræsentant (se pkt. 7) for yderligere oplysninger omkring de praktiske forhold vedrørende prøvetagning og analyse af de pågældende blodprøver.

Udvaskningsprocedure

Efter ophør med leflunomidbehandling administreres:

- Colestyramin 8 g 3 gange dagligt i 11 dage.
- Eller 50 g aktivt kul 4 gange dagligt i 11 dage.

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

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

Både colestyramin og aktivt kul kan have indflydelse på absorptionen af østrogen og progesteron, hvorfor sikker kontraception med orale kontrceptiva ikke kan garanteres under udvaskningsproceduren med colestyramin og aktivt kul. Anvendelse af alternative kontraceptionsmetoder anbefales.

Amning

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

Fertilitet

Fertilitetsstudier hos dyr har ikke vist indvirkning på fertiliteten hos hanner og hunner, men negative virkninger på hanlige kønsorganer blev observeret i toksicitetsstudier med gentagen dosering (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

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

Klassifikation af forventede bivirkningsfrekvenser

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter hvor alvorlige, de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Infektioner og parasitære sygdomme

Sjælden: alvorlige infektioner inklusive sepsis, som kan være letal.

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

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

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

Blod og lymfesystem

Almindelig: leukopeni (leukocytter > 2 G/l)
Ikke almindelig: anæmi, let trombocytopeni (trombocytter < 100 G/l)
Sjælden: pancytopeni (formentlig via en antiproliferativ mekanisme) leukopeni (leukocytter < 2 G/l), eosinofili
Meget sjælden: agranulocytose

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

Immunsystemet:

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

Metabolisme og ernæring

Almindelig: øget kreatinkinase
Ikke almindelig: hypokaliæmi, hyperlipidæmi, hypofosfatæmi
Sjælden: forhøjet LDH
Ikke kendt: hypourikæmi

Psykiske forstyrrelser

Ikke almindelig: angst

Nervesystemet

Almindelig: paræstesi, hovedpine, svimmelhed, perifer neuropati

Hjerte

Almindelig: lettere blodtryksforhøjelse
Sjælden: alvorlig blodtryksforhøjelse

Luftveje, thorax og mediastinum

Sjælden: interstitial lungesygdom (inklusive interstitial pneumonitis) som kan være letal
Ikke kendt: pulmonal hypertension

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: colitis, herunder mikroskopisk colitis såsom lymfocytær colitis, kollagenøs colitis, diarré, kvalme, opkastning, påvirkning af mundslimhinden (f.eks. aftøs stomatit, mundsår), abdominalsmerter
Ikke almindelig: smagsforstyrrelser
Meget sjælden: pancreatitis

Lever og galdeveje

Almindelig: forhøjede leverparametre (aminotransferaser (specielt ALAT), mindre hyppigt gammaglutamyltransferase, basisk fosfatase, bilirubin)
Sjælden: hepatitis, gulsot, kolestase
Meget sjælden: svær leverskade som f.eks. leversvigt og akut hepatisk nekrose, som kan være letal

Hud og subkutane væv

Almindelig: øget hårtab, eksem, udslæt (inklusive makulopapuløst udslæt), kløe, tør hud
Ikke almindelig: urticaria
Meget sjælden: toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme
Ikke kendt: kutan lupus erythematosus, pustuløs psoriasis, forværring af psoriasis, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske reaktioner (DRESS), hudsår

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: seneskedehindebetændelse
Ikke almindelig: seneruptur

Nyrer og urinveje

Ikke kendt: nyresvigt

Det reproduktive system og mammae

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

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: anoreksi, vægttab (sædvanligvis ubetydeligt), asteni

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

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

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

Disse udvaskningsprocedurer kan gentages, hvis det er klinisk påkrævet.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Human farmakologi

Leflunomid er et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel med antiproliferative egenskaber.

Dyrefarmakologi

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

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Reumatoid artrit

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

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

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

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

I forsøg MN302 blev 999 forsøgspersoner med aktiv reumatoid artrit randomiseret til leflunomid 20 mg daglig (n = 501) eller methotrexat 7,5 mg ugentlig stigende til 15 mg ugentlig (n = 498).

Supplement med folininsyre var valgfri, og anvendtes kun til 10 % af patienterne.

Behandlingsvarighed var 12 måneder.

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

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

forsatte gennem hele behandlingsforløbet.

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

Pædiatrisk population

Leflunomid blev undersøgt i et single, multicenter, randomiseret dobbelt-blind, aktiv-kontrol forsøg i 94 patienter (47 i hver arm) med polyartikulært forløb af børnegigt. Patienterne var 3 - 17 år gamle med et aktivt polyartikulært forløb af børnegigt (JRA) uanset starttype og ikke forud testet overfor methotrexat eller leflunomide. I dette studiet var start- og vedligeholdelsesdosis af leflunomid baseret på 3 vægkategorier: < 20 kg, 20 - 40 kg og >40 kg. Efter 16 ugers behandling var forskellen i responsraterne statistisk signifikant til methotrexats fordel til børnegigt "definition of improvement (DOI)" $\geq 30\%$ ($p = 0,02\%$). Dette respons blev vedligeholdt gennem 48 uger (se pkt. 4.2). Mønstret af bivirkninger ved leflunomid og methotrexat synes at være ens. Dog har doseringen til lette individer resulteret i en relativ lav eksponering over for leflunomid (se pkt. 5.2). Disse data giver derfor ikke en effektiv og sikker dosisbefaling.

Arthritis psoriatica

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

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

Postmarketing studier

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Leflunomid omdannes hurtigt til den aktive metabolit, A771726, via "first pass"-metabolisme (ringåbning) i tarmvæggen og leveren. I et forsøg med radioaktivt mærket ^{14}C -leflunomid hos tre raske forsøgspersoner genfandt man ikke uomdannet leflunomid i plasma, urin og fæces. I andre forsøg er plasmakoncentrationer af uomdannet leflunomid sjældent blevet genfundet, og da i plasmakoncentrationer i ng/ml.

A771726 var den eneste radioaktivt mærkede metabolit, som blev genfundet i plasma. Denne metabolit er ansvarlig for praktisk talt hele Leflunomide medacs *in vivo* effekt.

Absorption

Udskillelsesdata fra ^{14}C -forsøget tyder på, at mindst ca. 82 - 95 % af en dosis absorberes. Tid til maksimal serumkoncentration af A771726 er meget varierende. Maksimale plasmakoncentrationer kan indtræde mellem 1 - 24 timer efter indgift af enkeltdosis. Leflunomid kan tages i forbindelse med et måltid, idet absorptionen er uændret, hvad enten patienten er fastende eller ej. På grund af den lange halveringstid af A771726 (ca. 2 uger), blev der i kliniske forsøg givet en initialdosis på 100 mg i 3 dage for at opnå hurtig steady-state koncentrationer af A771726. Uden en initialdosis regner man med, at steady-state plasmakoncentrationer først vil kunne opnås efter næsten 2 måneders behandling.

I forsøg med gentagen dosering til patienter med reumatoid artrit er de farmakokinetiske parametre for A771726 lineære i doseringsintervallet 5 - 25 mg. I disse forsøg hænger den kliniske effekt tæt sammen med plasmakoncentrationen af A771726 og den daglige dosis af leflunomid. Ved dosisniveauet på 20 mg/døgn er den gennemsnitlige plasmakoncentration af A771726 ved steady-state ca. 35 µg/ml. Ved steady-state akkumuleres plasmakoncentrationerne 33 - 35 gange sammenlignet med enkeltdosis.

Fordeling

I humant plasma er A771726 i udtalt grad proteinbundet (albumin). Den ubundne fraktion af A771726 er ca. 0,62 %. Bindingen af A771726 er lineær i det terapeutiske koncentrationsinterval. Bindingen af A771726 synes let nedsat og mere variabel i plasma fra patienter med reumatoid artrit eller kronisk nyreinsufficiens. Den udtalte proteinbinding af A771726 kan føre til forskydning af andre lægemidler med høj binding. *In vitro* plasmaproteinbindings-interaktionsforsøg med warfarin i klinisk relevante koncentrationer viser dog ingen interaktion. Tilsvarende forsøg viser, at ibuprofen og diclofenac ikke forskyder A771726, hvorimod den ubundne fraktion af A771726 stiger 2 - 3 gange ved tilstedeværelse af tolbutamid. A771725 forskyder ibuprofen, diclofenac og tolbutamid, men den ubundne fraktion af disse lægemidler øges kun med 10 - 50 %. Der er intet, der tyder på, at disse virkninger er klinisk relevante. I overensstemmelse med den udtalte proteinbinding har A771726 et lille fordelingsvolumen (ca. 11 liter). Der sker ingen præference-optagelse i erythrocyterne.

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

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

forhold til voksne patienter med rheumatoid artrit (se pkt. 4.2).

Ældre

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Leflunomid indgivet oralt og intraperitonealt er undersøgt i akutte toksicitetsforsøg på mus og rotter. Gentagen oral indgift af leflunomid til mus i op til 3 måneder, og til rotter og hunde i op til 6 måneder og aber i op til 1 måned viste, at de overvejende målorganer for toksicitet var rygmarv, blod, mave-tarmkanalen, hud, milt, thymus og lymfekirtler.

De primære virkninger er anæmi, leukopeni, fald i trombocytaltal og panmyelopati, hvilket afspejler stoffets primære virkningsmekanisme (hæmning af DNA-syntesen). Hos rotter og hunde er set Heinz-legemer og/eller Howell-Jones legemer. Andre påvirkninger af hjerte, lever, cornea og luftveje kan forklares med infektioner på grund af immunsuppression. Toksicitet på dyr er set ved doser svarende til de terapeutiske doser til mennesker.

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

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

Leflunomid er ikke antigen i dyremodeller.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Lactosemonohydrat

Lavsstuderet hydroxypropylcellulose

Vinsyre

Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Lecithin (sojabønner)

Poly(vinylalkohol)

Talcum

Titandioxid (E 171)

Xanthangummi

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Hold tabletbekholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Leflunomide medac 10 mg filmovertrukken tablet

40 ml HDPE-bredhalset tabletbekholder med skrueåbning og integreret fugtbekholder (hvid silica gel) indeholdende enten 30, 60 eller 100 filmovertrukne tabletter pr. bekholder.

Leflunomide medac 15 mg filmovertrukken tablet

40 ml HDPE-bredhalset tabletbekholder med skrueåbning og integreret fugtbekholder (hvid silica gel) indeholdende enten 30, 60, 90 eller 100 filmovertrukne tabletter pr. bekholder.

Leflunomide medac 20 mg filmovertrukken tablet

40 ml HDPE-bredhalset tabletbekholder med skrueåbning og integreret fugtbekholder (hvid silica gel) indeholdende enten 15, 30, 60 eller 100 filmovertrukne tabletter pr. bekholder.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Leflunomide medac 10 mg filmovertrukken tablet

EU/1/10/637/001 (30 tabletter)

EU/1/10/637/002 (60 tabletter)

EU/1/10/637/004 (100 tabletter)

Leflunomide medac 15 mg filmovertrukken tablet

EU/1/10/637/010 (30 tabletter)

EU/1/10/637/011 (60 tabletter)

EU/1/10/637/012 (90 tabletter)

EU/1/10/637/013 (100 tabletter)

Leflunomide medac 20 mg filmovertrukken tablet

EU/1/10/637/005 (15 tabletter)

EU/1/10/637/006 (30 tabletter)

EU/1/10/637/007 (60 tabletter)

EU/1/10/637/009 (20 mg, 100 tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27 juli 2010

Dato for seneste fornyelse: 23 marts 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

04/2023

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.