

1. LEGEMIDLETS NAVN

Leflunomide medac 10 mg filmdrasjerte tabletter
Leflunomide medac 15 mg filmdrasjerte tabletter
Leflunomide medac 20 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Leflunomide medac 10 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg leflunomid.

Leflunomide medac 15 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg leflunomid.

Leflunomide medac 20 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg leflunomid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Leflunomide medac 10 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmrasjerte tablett inneholder 76 mg laktose (som monohydrat) og 0,06 mg soyalecitin.

Leflunomide medac 15 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmrasjerte tablett inneholder 114 mg laktose (som monohydrat) og 0,09 mg soyalecitin.

Leflunomide medac 20 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmrasjerte tablett inneholder 152 mg laktose (som monohydrat) og 0,12 mg soyalecitin

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Leflunomide medac 10 mg filmdrasjerte tabletter
Hvit til nesten hvit, rund, filmdrasjert tablett med en diameter på omtent 6 mm.

Leflunomide medac 15 mg filmdrasjerte tabletter
Hvit til nesten hvit, rund, filmdrasjert tablett med en diameter på omtent 7 mm. En side av tablett er preget med tallet "15".

Leflunomide medac 20 mg filmdrasjerte tabletter
Hvit til nesten hvit, rund, filmdrasjert tablett med en diameter på omtent 8 mm og en delelinje på den ene siden. Tablett kan deles i to like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

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 initiering av leflunomidbehandlingen må derfor vurderes nøye med hensyn til disse nytte/risiko-aspektene.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling 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 start av behandling 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 i opp til 4 til 6 måneder.

Ingen dosejusteringer er anbefalt hos pasienter med lett nyresvikt.

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter over 65 år.

Pediatrik populasjon

Leflunomide medac 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

Leflunomide medac tabletter 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, peanøtter eller soya eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med nedsatt leverfunksjon.
- Pasienter med alvorlig immunsvikt, f.eks. AIDS.
- Pasienter med signifikant nedsatt benmargfunksjon 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 nyresvikt, 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 initiering av leflunomidbehandling.
- Ammende kvinner (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Den aktive metabolitten til leflunomid, A771726, har en lang halveringstid, vanligvis 1 - 4 uker. Alvorlige, uønskede effekter 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 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 på mellom 2 og 3 ganger øvre normalverdi, bør dosereduksjon til 10 mg vurderes og monitorering må foretas ukentlig. Hvis ALAT-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 leverenzymet 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. Leflunomide medac er kontraindisert hos pasienter med alvorlig hypoproteinemi eller nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

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 Leflunomide medac og annen myelosuppressiv behandling som gis samtidig avbrytes, og utvaskingsprosedyre initieres.

Kombinasjon med andre behandlingsregimer

Samtidig bruk av leflunomid og antimalariamidler brukt ved revmatiske sykdommer (f.eks. klorokin og hydroksyklorokin), intramuskulært eller peroralt gull, D-penicillamin, azatioprin og andre immunsuppressive midler inkludert tumornekrosefaktor alfa-hemmere er ikke tilstrekkelig undersøkt 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 hematotoksisitet), 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, organotoksisitet).

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

Hudreaksjoner

Ved ulcerøs stomatitt bør leflunomid seponeres.

Svært sjeldne tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom 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 Leflunomide medac og andre mulige assosierte behandlinger avbrytes, og utvaskingsprosedyre av leflunomid straks initieres. I slike tilfeller er en fullstendig utvasking meget viktig, og ny behandling med leflunomid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

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

Hudsår kan oppstå hos pasienter under behandling med leflunomid. Ved mistanke om leflunomidassosiert hudsår eller hvis hudsår vedvarer til tross for egnet behandling, bør seponering av leflunomid og en fullstendig utvaskingsprosedyre vurderes. Beslutningen om å gjenoppta behandling med leflunomid etter hudsår bør være basert på klinisk vurdering av tilstrekkelig sårtilheling.

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 rapportert hos pasienter som mottar leflunomid sammen med andre immunsuppressive midler.

Alle pasienter bør sjekkes for aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose i henhold til lokale retningslinjer før start av behandling. 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 tuberkulintest-resultater, 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 skal inntreffe er økt hos pasienter med interstitiell lungesykdom i anamnesen. Interstitiell lungesykdom er en potensielt livstruende tilstand som kan oppstå akutt mens behandling pågår. Lungesyntomer som hoste og dyspné kan være grunnlag for seponering av behandlingen og for eventuelle videre undersøkelser.

Perifer nevropati

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

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.

Blodtrykk

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

Reproduksjon (anbefaling for menn)

Mannlige pasienter skal gjøres oppmerksomme på risikoen for føtal toksisitet forårsaket av far under behandling. 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 "washout" er vanligvis 11 dager, men kan endres avhengig av kliniske verdier og laboratoriefunn.

Innvirkning på målt ionisert kalsiumnivå

Avhengig av analysemetode som brukes (f.eks. blodgassanalyse), kan måling av ionisert kalsiumnivå feilaktig vise nedsatte verdier ved behandling med leflunomid og/eller teriflunomid (den aktive metabolitten av leflunomid). Troverdigheten av observert, nedsatt ionisert kalsiumnivå hos pasienter som behandles med leflunomid eller teriflunomid må derfor vurderes. Ved tvilsomme verdier anbefales det å måle total albuminjustert serum kalsiumkonsentrasjon.

Hjelpestoffer

Laktose

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

Soyalecitin

Leflunomide medac inneholder soyalecitin. Dersom en pasient er overfølsom overfor peanøtter eller soya skal Leflunomide medac ikke brukes.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

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 vaksinasjon med levende vaksiner etter seponering av Leflunomide medac overveies.

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-antikoagulanter 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 enkelt dose av leflunomid til personer som fikk flere doser av rifampicin (uspesifikk cytokrom P450-induktor), økte maksimumsnivåene 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 mikrog 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_{max} 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, paklitaxel, pioglitason eller rosiglitason, siden disse kan få økt eksponering.

Påvirkning på koffein (CYP1A2-substrat)

Gjentatte doser av A771726 reduserte gjennomsnittlig C_{max} 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_{max} 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, zidovudin.

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

Etter gjentatte doser av A771726 var det en økning i gjennomsnittlig C_{max} 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 én 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_{max} og AUC_{0-24} (henholdsvis 1,58 ganger og 1,54 ganger) for etinyløstradiol og i gjennomsnittlig C_{max} og AUC_{0-24} (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. Nøyte 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. Leflunomide medac 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 mulighet for at hurtig senkning av plasmakonsentrasjonen av aktiv metabolitt, 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 Leflunomide medac 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. lavere enn 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 har ikke vist påvirkning på fertilitet hos hanner eller hunner, men bivirkninger på forplantningsorganer hos hanner ble sett i toksisitetsstudier med gjentatte doseringer (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

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

Klassifisering av forventede bivirkningsfrekvenser

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

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Sjeldne: alvorlige infeksjoner, inklusive sepsis som kan være fatal

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

Godartede, ondartede og uspesifiserte 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:	hypouricemi

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 pneumonitt) som kan være livstruende
Ikke kjent:	pulmonal hypertensjon

Gastrointestinale sykdommer

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

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige:	forhøyede leverparametere (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), hudsår

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

Vanlige: 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 (se nedenfor).

Statens legemiddelverk

Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

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

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

Disse utvaskingsprosedyrene kan gjentas hvis klinisk nødvendig.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04AA13.

Farmakologi hos mennesker

Leflunomid er et sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel med antiproliferative egenskaper.

Farmakologi hos dyr

Leflunomid er effektivt i dyremodeller av artritt og andre autoimmune sykdommer og transplantasjon, særlig hvis det gis i løpet av sensibiliseringsfasen. Det har immunmodulerende/immunsuppressive karakteristika, virker som et antiproliferativt middel og har antiinflammatoriske egenskaper.

Leflunomid har i dyremodeller vist best beskyttende effekt på autoimmune sykdommer når det blir gitt tidlig i sykdomsforløpet.

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Revmatoid artritt

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

Behandlingen varte i 6 måneder.

Alle leflunomidpasientene i fase III-studiene fikk en 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 i 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 placebokontrollerte 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, parallell gruppestudie 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.

Pediatrik 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 vedlikeholdsperiode 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 Leflunomide medac *in vivo*.

Absorpsjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

Administrering av en peroral suspensjon av aktivt kull eller kolestyramin fører til en rask og signifikant økning av eliminasjonen av A771726 og fall i plasmakonsentrasjonen hos mennesker (se pkt. 4.9). Dette antas å skyldes en gastrointestinal dialysemekanisme og/eller en avbrytelse 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 ≤ 40 kg har redusert systemisk eksponering (målt med 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, redusert trombocytall og panmyelopati, hvilket gjenspeiler forbindelsens primære virkningsmekanisme (hemming av DNA-syntesen). Hos rotter og hunder ble det funnet Heinz-legemer og/eller Howell-Jollys legemer. Andre effekter funnet på hjerte, lever, cornea og luftveiene kan forklares som infeksjoner grunnet immunsuppresjon. Toksisitet hos dyr ble sett ved doser 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 aktiviteten 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 forplantningsorganer hos hanner. Fertiliteten ble ikke nedsatt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjernen

Laktosemonohydrat

Hydroksypropylcellulose, lav-substituert

Tartarsyre

Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Lecitin (soyabønner)

Poly(vinylalkohol)

Talkum

Titandioksid (E 171)

Xantangummi

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Leflunomide medac 10 mg filmdrasjerte tabletter

Vidhalset 40 ml HDPE-boks, med skrukork og integrert tørkemiddelbeholder (hvit silikagel), inneholder enten 30, 60 eller 100 filmdrasjerte tabletter per beholder.

Leflunomide medac 15 mg filmdrasjerte tabletter

Vidhalset 40 ml HDPE-boks, med skrukork og integrert tørkemiddelbeholder (hvit silikagel), inneholder enten 30, 60, 90 eller 100 filmdrasjerte tabletter per beholder.

Leflunomide medac 20 mg filmdrasjerte tabletter

Vidhalset 40 ml HDPE-boks, med skrukork og integrert tørkemiddelbeholder (hvit silikagel), inneholder enten 15, 30, 60 eller 100 filmdrasjerte tabletter per beholder.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Leflunomide medac 10 mg filmdrasjerte tabletter

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 filmdrasjerte tabletter

EU/1/10/637/010 (15 mg, 30 tabletter)
EU/1/10/637/011 (15 mg, 60 tabletter)
EU/1/10/637/012 (15 mg, 90 tabletter)
EU/1/10/637/013 (15 mg, 100 tabletter)

Leflunomide medac 20 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/10/637/005 (20 mg, 15 tabletter)
EU/1/10/637/006 (20 mg, 30 tabletter)
EU/1/10/637/007 (20 mg, 60 tabletter)
EU/1/10/637/009 (20 mg, 100 tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Leflunomide medac 10 mg filmdrasjerte tabletter

Dato for første markedsføringstillatelse: 27 juli 2010

Dato for siste fornyelse: 23 mars 2015

Leflunomide medac 15 mg filmdrasjerte tabletter

Dato for første markedsføringstillatelse: 25 juli 2013

Dato for siste fornyelse: 23 mars 2015

Leflunomide medac 20 mg filmdrasjerte tabletter

Dato for første markedsføringstillatelse: 27 juli 2010

Dato for siste fornyelse: 23 mars 2015

10. OPPDATERINGSDATO

04/2022

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