

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repso 10 mg филмирани таблетки

Repso 20 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Repso 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg лефлуномид (leflunomide).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 97,25 mg лактоза монохидрат и 3,125 mg безводна лактоза.

Repso 20 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg лефлуномид (leflunomide).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 194,5 mg лактоза монохидрат и 6,25 mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Repso 10 mg филмирани таблетки

Бели, кръгли, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение “10” от едната страна и “L” от другата.

Repso 20 mg филмирани таблетки

Тъмнобежови филмирани таблетки, с триъгълна форма, с вдлъбнато релефно означение “20” от едната страна и “L” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лефлуномид е показан за лечение на възрастни пациенти с

- активен ревматоиден артрит като “модифициращо болестта антиревматоидно лекарство” (МБАЛ)
- активен псориаичен артрит

Скорозно или едновременно лечение с хепатотоксични или хематотоксични МБАЛ (напр. метотрексат) може да доведе до увеличен риск от сериозни нежелани реакции; следователно започването на лечение с лефлуномид трябва да бъде внимателно преценено относно съотношението полза/риск.

Нещо повече, преминаването от лефлуномид на друго МБАЛ без спазване на почистващата процедура (вж. точка 4.4) може да увеличи риска от сериозни нежелани реакции, дори дълго време след смяната.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и контролира от специалисти с опит в лечението на ревматоиден артрит и псориаатичен артрит.

Едновременно трябва да се определят аланин аминотрансферазата (АЛАТ) или серумната глутамат-пируват трансфераза (СГПТ) и пълна кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и броя на тромбоцитите, а после да се изследват със същата честота:

- преди започването на лефлуномид;
- веднъж на две седмици през първите 6 месеца от лечението и
- веднъж на всеки 8 седмици след това (вж. точка 4.4).

Дозировка

- При ревматоиден артрит: лечението с лефлуномид обикновено започва с натоварваща доза от 100 mg един път дневно в продължение на 3 дни. Пропускането на натоварващата доза може да намали риска от нежелани събития (вж. точка 5.1). Препоръчителната поддържаща доза е 10 mg до 20 mg лефлуномид веднъж дневно в зависимост от тежестта (активността) на заболяването.
- При псориаатичен артрит: лечението с лефлуномид започва с натоварваща доза от 100 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни. Препоръчителната поддържаща доза е лефлуномид 20 mg веднъж дневно (вж. точка 5.1).

Терапевтичният ефект обикновено настъпва след 4 до 6 седмици и може допълнително да се подобри за период от 4 до 6 месеца.

Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с лека бъбречна недостатъчност.

Не се изисква промяна на дозата при пациенти над 65-годишна възраст.

Педиатрична популация

Repro не се препоръчва за употреба при пациенти под 18 години, тъй като ефективността и безопасността при ювенилен ревматоиден артрит (ЮРА) не са установени (вж. точки 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Таблетките Repro са за перорално приложение. Те трябва да се поглъщат цели с достатъчно количество течност. Степента на абсорбция на лефлуномид не се повлиява от храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност (особено предшествващ синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе) към активното вещество, към главния активен метаболит терифлуномид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с увредена чернодробна функция.
- Пациенти с тежък имунен дефицит, напр. СПИН.
- Пациенти със значително увредена костно-мозъчна функция или тежка анемия, левкопения, неутропения или тромбоцитопения, които не се дължат на ревматоидния или псориаатичен артрит.
- Пациенти с тежки инфекции (вж. точка 4.4).

- Пациенти с умерена до тежка степен на бъбречна недостатъчност, поради недостатъчен клиничен опит при тази група пациенти.
- Пациенти с тежка хипопротеинемия, напр. нефротичен синдром.
- Бременни жени или жени с детероден потенциал, които не са използвали сигурна контрацепция по време на лечението с лефлуномид и след това, докато плазмените нива на активния метаболит са над 0,02 mg/l (вж. точка 4.6). Преди започване на лечението с лефлуномид трябва да се изключи бременност.
- Кърмещи жени (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едновременното приложение на хепатотоксични или хематотоксични МБАЛ (напр. метотрексат) не се препоръчва.

Активният метаболит на лефлуномид, A771726, има дълъг полуживот, обикновено 1 до 4 седмици. Може да се развият тежки нежелани реакции (напр. хепатотоксичност, хематотоксичност или алергични реакции, вж. по-долу), дори ако лечението с лефлуномид бъде прекратено. Ето защо, при поява на токсични прояви по каквато и да е друга причина, A771726 трябва да бъде елиминиран от организма максимално бързо, като за това трябва да се следва очистващата процедура. При клинична необходимост процедурата може да се повтори.

За очистващата процедура и други препоръчителни действия в случай на желана или нежелана бременност вижте точка 4.6.

Чернодробни реакции

Редки случаи на тежко чернодробно увреждане, включително с фатален изход, са били съобщавани по време на лечението с лефлуномид. Повечето от случаите са възникнали през първите 6 месеца на лечението. Често е била наблюдавана съпътстваща терапия с други хепатотоксични лекарствени продукти. Важно е да се следват точно препоръките за проследяване.

Преди започване на лечение с лефлуномид трябва да се определи АЛАТ (СГПТ), а после да се изследва със същата честота както пълната кръвна картина (на всеки две седмици) през първите шест месеца от лечението, а след това веднъж на всеки 8 седмици.

При увеличаване на АЛАТ (СГПТ) от 2 до 3 пъти над горната граница на нормата, влиза в съображение намаляване на дозата от 20 mg на 10 mg и ежеседмично мониториране. Ако увеличението на АЛАТ (СГПТ) е 2 пъти над нормата и персистира или увеличението е повече от 3 пъти над нормата, приемането на лефлуномид трябва се прекрати и да се премине към очистващата процедура. Препоръчва се продължаване на мониторирането на чернодробните ензими след прекратяване на лечението с лефлуномид до намаляване на ензимните нива.

Поради възможността за допълнителни хепатотоксични ефекти, се препоръчва по време на лечението с лефлуномид да се избягва употребата на алкохол.

Тъй като активният метаболит на лефлуномид, A771726, е силно свързан с белтъците и се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна секреция, плазмените нива на A771726 се очаква да бъдат повишени при пациенти с хипопротеинемия. Repso е противопоказан при пациенти с тежка хипопротеинемия или увредена функция на черния дроб (вж. точка 4.3)

Колит

При пациентите, лекувани с лефлуномид, е съобщено за колит, включително микроскопичен колит. Пациентите на лечение с лефлуномид, при които възниква необяснима хронична диария, трябва да бъдат подложени на подходящи диагностични процедури.

Хематологични реакции

Едновременно с АЛАТ трябва да се направи пълна кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и тромбоцитите, а после да се изследват със същата честота преди започване на лечението с лефлуномид, а също и веднъж на две седмици през първите 6 месеца от лечението и веднъж на всеки 8 седмици след това.

При пациенти с предшестваща анемия, левкопения и/или тромбоцитопения, а така също и при пациенти с увредена функция на костния мозък или при такива с риск към потискане на костния мозък, рискът от хематологични нарушения е увеличен. В такива случаи трябва да се обмисли почистване (вж. по-долу) за намаляване на плазмените нива на А771726.

В случай на тежки хематологични реакции, включително панцитопения, Респо и всяка съпътстваща миелосупресивна терапия трябва да бъде прекратена и да се започне почистваща процедура от лефлуномид.

Комбинации с друго лечение

Употребата на лефлуномид с антималярийни продукти, използвани в лечението на ревматични заболявания (напр. хлорохин и хидроксихлорохин), интрамускулно или перорално злато, D-пенициламин, азатиоприн и други имunosупресори, включително инхибитори на тумор-некротизиращ фактор-алфа, до момента не е била достатъчно проучвана в рандомизирани проучвания (с изключение на метотрексат, вж. точка 4.5). Рискът, свързан с комбинираната терапия и особено при дългосрочната терапия, е неизвестен. Тъй като лечението може да доведе до адитивна или дори до синергично проявяваща се токсичност (напр. хепато- или хематотоксичност), комбинацията с други МБАЛ (напр. метотрексат) не се препоръчва.

Едновременното приложение на терифлуномид с лефлуномид не се препоръчва, тъй като лефлуномид е изходното съединение на терифлуномид.

Преминаване на друго лечение

Тъй като лефлуномид има дълъг престой в организма, преминаването към друго МБАЛ (напр. метотрексат) без извършване на почистващата процедура (вж. по-долу) може да засили възможността от допълнителни рискове, дори дълго време след смяната (напр. кинетично взаимодействие, органна токсичност).

По същия начин, скорошно лечение с хепатотоксични или хематотоксични лекарствени продукти (напр. метотрексат) може да доведе до увеличени нежелани реакции; следователно започване на лечение с лефлуномид трябва да бъде внимателно обмислено по отношение съотношението полза/риск и се препоръчва стриктно проследяване в началната фаза след смяната.

Кожни реакции

В случай на улцерозен стоматит, приложението на лефлуномид трябва да се прекрати.

Много редки случаи на синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) са съобщавани при пациенти, лекувани с лефлуномид. Когато се наблюдават кожни и/или мукозни промени, които

пораждат подозрение за такива тежки реакции, Repso и всяка друга възможно свързана терапия трябва да бъде прекратена и да се започне незабавно почистващата процедура от лефлуномид. В такива случаи е необходимо пълно почистване. В такива случаи повторното приемане на лефлуномид е противопоказано (вж. точка 4.3).

Има съобщения за пустулозен псориазис и влошаване на псориазис след употреба на лефлуномид. Може да се обмисли преустановяване на лечението, като се вземат предвид заболяването на пациента и анамнезата.

Инфекции

Известно е, че лекарствените продукти с имunosупресивни свойства – като лефлуномид – може да предразположат пациентите към инфекции, включително опортюнистични инфекции. Инфекциите може да са по-тежки по своя характер, поради което изискват ранно и енергично лечение. В случай че се появи тежка неконтролируема инфекция, може да се наложи прекратяване на лечението с лефлуномид и прилагане на процедура за почистване, както е описана по-долу.

При пациенти, получаващи лефлуномид и други имunosупресори, са били докладвани редки случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ).

Преди започване на лечението, всички пациенти трябва да се изследват за активна и неактивна („латентна“) туберкулоза, съгласно локалните препоръки. Това може да включва медицинска анамнеза, възможен предшестваш контакт с туберкулоза и/или подходящ скрининг, като например рентгенография на белите дробове, туберкулинов тест и/или интерферон-гама тест, както е приложимо. На предписващите лекари трябва да се напомня за риска от фалшиво отрицателни резултати от туберкулиновия кожен тест, особено при пациенти, които са тежко болни или имунокомпрометирани. Пациентите с анамнеза за туберкулоза трябва да се проследяват внимателно поради възможността за реактивиране на инфекцията.

Респираторни реакции

Интерстициална белодробна болест, както и редки случаи на белодробна хипертония са съобщени по време на лечението с лефлуномид (вж. точка 4.8). Рискът от настъпването им може да бъде повишен при пациенти с анамнеза за интерстициална белодробна болест. Интерстициална белодробна болест е заболяване с потенциално фатален изход, което може да възникне остро по време на терапията. Симптоми от страна на белите дробове, като кашлица и задух, могат да бъдат причина за преустановяване на лечението, а при необходимост - и за допълнително изследване.

Периферна невропатия

При пациенти, получаващи Repso, са съобщени случаи на периферна невропатия. Повечето пациенти са се подобрили след прекратяване на Repso. Наблюдава се, обаче, широка вариабилност по отношение на крайния изход, т.е. при някои пациенти невропатията е отзвучала, а някои пациенти са имали персистиращи симптоми. Възраст над 60 години, съпътстващи невротоксични лекарства и диабет могат да повишат риска от периферна невропатия. Ако пациент, който приема Repso, развие периферна невропатия, трябва да се обсъди прекратяване на лечението с Repso и провеждане на процедура за елиминиране на лекарствения продукт (вж. точка 4.4).

Кръвно налягане

Артериалното налягане трябва да се контролира преди започване на лечението с лефлуномид и периодично след това.

Възпроизводство (препоръки за мъже)

Мъжете трябва да бъдат наясно за възможна, медирана от мъжа, фетална токсичност. По време на лечение с лефлуномид трябва да бъде гарантирана подходяща контрацепция.

Няма точни данни за риска от медирана от мъжа фетална токсичност. Проучвания при животни за оценка на този специфичен риск не са били провеждани. За намаляване на всеки възможен риск, мъжете, желаещи да станат бащи, трябва да обмислят спиране на употребата на лефлуномид и да приемат колестирамин 8 g 3 пъти дневно за 11 дни или 50 g активен въглен на прах 4 пъти дневно за 11 дни.

И в двата случая плазмената концентрация на A771726 тогава трябва да се измери за пръв път. След това плазмената концентрация на A771726 трябва да се определи отново след интервал от поне 14 дни. Ако двете плазмени концентрации са под 0,02 mg/l и след период на изчакване най-малко от 3 месеца, рискът от фетална токсичност е много нисък

Процедура на почистване

Колестирамин 3 g се прилага три пъти дневно. Като алтернатива се прилага 50 g активен въглен на прах четири пъти дневно. Продължителността на пълното почистване е обикновено 11 дни. Продължителността може да бъде модифицирана в зависимост от клинични или лабораторни промени.

Лактоза

Repro съдържа лактоза. Пациенти с наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Увеличаване броя на нежеланите реакции може да се наблюдава при едновременното и скорошно приемане на хепатотоксични или хематотоксични лекарства или когато лечението с лефлуномид се последва от приемането на такива лекарства без период на почистване (вж. също упътването относно комбинация с други лечения, точка 4.4). Поради това се препоръчва внимателно проследяване на чернодробните ензими и хематологичните показатели в началната фаза след смяна на терапията.

Метотрексат

При малко (n=30) проучване с едновременно приложение на лефлуномид (10 до 20 mg дневно) с метотрексат (10 до 25 mg седмично), при 5 от 30 пациенти е било наблюдавано от 2- до 3-кратно повишаване на чернодробните ензими. Всички повишения са отзвучали, 2 с продължаване на двата продукта и 3 след преустановяване на лефлуномид. По-голямо от 3-кратно увеличение е било наблюдавано при други 5 пациенти. Всички те също са отзвучали, 2 с продължаване на двете лекарства и 3 след преустановяване на лефлуномид.

При пациенти с ревматоиден артрит не са били наблюдавани никакви фармакокинетични взаимодействия между лефлуномид (10 до 20 mg дневно) и метотрексат (10 до 25 mg седмично).

Ваксинации

Няма клинични данни за ефикасността и безопасността на ваксинациите по време на лечение с лефлуномид. Ваксинирането с живи атенюирани ваксини, обаче, не се препоръчва. Дългият

полуживот на лефлуномид трябва да се има предвид, когато се планува приложение на жива атенюирана ваксина след спиране на Repso.

Варфарин и други кумаринови антикоагуланти

Има съобщения за случаи на увеличено протромбиново време, когато лефлуномид и варфарин се приемат едновременно. В клинично фармакологично проучване е наблюдавано фармакодинамично взаимодействие с варфарин и A771726 (вж. по-долу). Поради това, при едновременно приложение на варфарин или друг кумаринов антикоагулант, се препоръчва внимателно проследяване на международното нормализирано съотношение (INR) и наблюдение.

НСПВС/Кортикостероиди

Ако пациентът вече приема нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и/или кортикостероиди, те може да се продължат след започване на лечението с лефлуномид.

Ефект на други лекарствени продукти върху лефлуномид

Колестирамин или активен въглен

Препоръчва се пациентите, приемащи лефлуномид, да не се лекуват с колестирамин или активен въглен на прах, тъй като това води до бързо и значително намаляване на плазмената концентрация на A771726 (активният метаболит на лефлуномид; вж. също точка 5). Счита се, че механизмът се дължи на прекъсване на ентерохепаталния цикъл и/или на стомашно-чревното отделяне на A771726.

CYP450 инхибитори и индуктори

Проучвания *in vitro* за инхибиране при човешки чернодробни микросоми показват, че цитохром P450 (CYP) 1A2, 2C19 и 3A4 участват в метаболизма на лефлуномид. Проучвания *in vivo* за взаимодействия с лефлуномид и циметидин (неспецифичен слаб инхибитор на цитохром P450 (CYP)) са показали липса на значимо влияние върху експозицията на A771726. След едновременен прием на единична доза лефлуномид от пациенти, приемащи многократни дози рифампицин (неспецифичен цитохром P 450 индуктор), пиковите нива на A771726 са се увеличили с 40%, докато AUC₀₋₂₄ не е била значително променена. Механизмът на този ефект е неясен.

Ефект на лефлуномид върху други лекарствени продукти

Перорални контрацептиви

В проучване, в което лефлуномид е бил прилаган заедно с трифазни орални контрацептиви, съдържащи 30 µg етинилестрадиол, на здрави жени доброволки, не е било наблюдавано намаляване на контрацептивната активност на противозачатъчното средство, а фармакокинетиката на A771726 е била в предвижданите граници. Наблюдавано е фармакокинетично взаимодействие с перорални контрацептиви и A771726 (вж. по-долу).

Проведени са следните фармакокинетични и фармакодинамични проучвания за взаимодействията с A771726 (главен активен метаболит на лефлуномид). Тъй като подобни взаимодействия лекарство-лекарство не могат да се изключат за лефлуномид в препоръчителните дози, следните резултати от изпитванията и препоръки трябва да се имат предвид при пациенти, лекувани с лефлуномид:

Ефект върху репаглинид (субстрат на CYP2C8)

Наблюдавано е повишаване на средната C_{max} и AUC на репаглинид (съответно 1,7- и 2,4-пъти) след многократно приложение на A771726, което предполага че A771726 е инхибитор на CYP2C8 *in vivo*. Ето защо се препоръчва проследяване на пациентите при едновременна употреба на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C8, като например репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон или розиглитазон, тъй като те могат да имат по-висока експозиция.

Ефект върху кофеин (субстрат на CYP1A2)

Многократното приложение на A771726 намалява средната C_{max} и AUC на кофеин (субстрат на CYP1A2), съответно с 18% и 55%, което предполага че A771726 може да бъде слаб индуктор на CYP1A2 *in vivo*. Поради това, лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP1A2 (като например дулоксетин, алосетрон, теофилин и тизанидин), трябва да се използват с повишено внимание по време на лечението, тъй като това би могло да доведе до намаляване на ефикасността на тези продукти.

Ефект върху субстрати на органичния анионен транспортер 3 (OAT3)

Наблюдавано е повишаване на средната C_{max} и AUC на цефаклор (съответно 1,43- и 1,54-пъти) след многократно приложение на A771726, което предполага че A771726 е инхибитор на OAT3 *in vivo*. Поради това е необходимо повишено внимание, когато се прилага едновременно със субстрати на OAT3, като цефаклор, бензилпеницилин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат, зидовудин.

Ефект върху BCRP (протеин на резистентност на рак на гърдата) и/или субстрати на органичния анионен транспортиращ полипептид В1 и В3 (OATP1B1/B3)

Наблюдавано е повишаване на средните C_{max} и AUC на розувастатин (съответно 2,65- и 2,51-пъти) след многократно приложение на A771726. Въпреки това, не се наблюдава видимо въздействие на това повишаване на плазмената експозиция на розувастатин върху активността на HMG-CoA редуктазата. Ако се използват едновременно, дозата на розувастатин не трябва да надхвърля 10 mg веднъж дневно. За други субстрати на BCRP (напр. метотрексат, топотекан, сулфасалазин, даунорубицин, доксорубицин) и семейството на OATP, особено инхибитори на HMG-CoA редуктазата (напр. симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглинид, репаглинид, рифампицин), едновременното приложение трябва също да се извършва с повишено внимание. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на прекомерна експозиция на лекарствените продукти и трябва да се има предвид намаляване на дозата на тези лекарствени продукти.

Ефект върху перорални контрацептиви (0,03 mg етинилестрадиол и 0,15 mg левоноргестрел)

Наблюдавано е повишаване на средната C_{max} и AUC₀₋₂₄ на етинилестрадиол (съответно 1,58- и 1,54-пъти) и C_{max} и AUC₀₋₂₄ на левоноргестрел (съответно 1,33- и 1,41-пъти) след многократно приложение на A771726. Въпреки че не се очаква това взаимодействие да повлияе неблагоприятно ефикасността на пероралните контрацептиви, трябва да се обърне внимание на вида на лечението с перорален контрацептив.

Ефект върху варфарин (субстрат на CYP2C9)

Многократното приложение на A771726 не е имало ефект върху фармакокинетиката на S-варфарин, което показва, че A771726 не е инхибитор или индуктор на CYP2C9. Наблюдавано е обаче намаление с 25% на максималното международно нормализирано съотношение (INR), когато A771726 се прилага едновременно с варфарин, в сравнение със самостоятелно

приложение на варфарин. Ето защо, когато варфарин се прилага едновременно, се препоръчва стриктно проследяване на INR и наблюдение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Активният метаболит на лефлуномид, A771726, може да причини тежки малформации на новороденото, ако се прилага по време на бременност. Repso е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 2 години след лечението (вж. “Период на изчакване” по-долу) или до 11 дни след лечението (вж. скъсения “Период на очистване” по-долу).

Пациентката трябва да бъде уведомена, че ако има някакво забавяне на мензиса или някаква друга причина да подозира бременност, тя трябва веднага да предупреди лекаря за провеждане на тестове за бременност и ако са положителни, лекарят и пациентката трябва да обсъдят риска за бременността. Възможно е при бързо понижаване на кръвните нива на активния метаболит чрез провеждането на процедура за елиминиране на лекарството, описана по-долу, още при първото забавяне на мензиса да се намали рискът за плода от лефлуномид.

В едно малко проспективно проучване при жени (n=64), забременели непланирано, докато са приемали лефлуномид за не повече от три седмици след зачеването и с последваща процедура за елиминиране на лекарството, не са били наблюдавани значителни разлики (p=0,13) в общата честота на значими структурни дефекти (5,4%) в сравнение с която и да е от сравнителните групи (4,2 % в групата със заболяване [n=108] и 4,2% при здрави бременни жени [n=78]).

При жени, които приемат лефлуномид и искат да забременеят, се препоръчва една от следните процедури, за да се констатира, че плодът не е изложен на токсични концентрации на A771726 (таргетна концентрация под 0,02 mg/l).

Период на изчакване

Може да се очаква плазмените нива на A771726 да бъдат над 0,02 mg/l за продължителен период. Може да се очаква концентрацията да спадне под 0,02 mg/l след около 2 години от спирането на лечението с лефлуномид.

След 2-годишен период на изчакване плазмената концентрация на A771726 се измерва за първи път. След това плазмената концентрация на A771726 трябва да се определи отново след интервал от поне 14 дни. Ако двете плазмените концентрации са под 0,02 mg/l, не се очаква тератогенен риск.

За допълнителна информация по отношение на изследването, моля, обърнете се към Притежателя на Разрешението за употреба или локалния представител (вж. точка 7).

Очистваща процедура

След спиране на лечението с лефлуномид:

- прилага се колестирамин 8 g 3 пъти дневно за период от 11 дни,
- алтернативно се прилага 50 g активен въглен на прах 4 пъти дневно за период от 11 дни.

Все пак, след която и да е от двете очистващи процедури е необходимо верифицирането ѝ чрез 2 отделни теста, на интервал от поне 14 дни, и период на изчакване от един месец и половина между първата поява на плазмена концентрация под 0,02 mg/l и забременяването.

Жените с детороден потенциал трябва да бъдат информирани, че е необходим период на изчакване от 2 години след спиране на лечението преди забременяване. Ако периодът на изчакване от до приблизително 2 години с надеждна контрацепция се счита за непрактичен, може да се има предвид профилактичното прилагане на очистваща процедура.

Двата метода на очистване, с колестирамин и активен въглен на прах, може да повлияят абсорбцията на естрогени и прогестагени по такъв начин, че надеждната контрацепция с перорални контрацептиви да не е гарантирана по време на очистващата процедура с колестирамин или активен въглен на прах. Препоръчва се използването на алтернативни методи за контрацепция.

Кърмене

Проучванията при животни са показали, че лефлуномид или неговите метаболити преминават в кърмата. Поради това, кърмещите жени не трябва да получават лефлуномид.

Фертилитет

Резултатите от проучвания при животни не показват ефект върху фертилитета при мъжките и женските, но в проучвания за репродуктивна токсичност с многократно прилагане са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжките репродуктивни органи (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При появата на нежелани лекарствени реакции, като замаяност, способността на пациентите за концентрация и адекватна реакция може да бъде нарушена. В такива случаи пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират или да не работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с лефлуномид са: леко повишаване на артериалното налягане, левкопения, парестезия, главоболие, замаяност, диария, гадене, повръщане, нарушения на лигавицата на устната кухина (напр. афтозен стоматит, улцерации в устата), коремна болка, усилен косяпад, екзема, обрив (включително макуло-папулозен обрив), сърбеж, суха кожа, теносиновит, повишаване на СРК, анорексия, отслабване на тегло (обикновено незначително), астения, леки алергични реакции и повишаване стойностите на чернодробните показатели (трансаминази (особено АЛТ), по-рядко гама-ГТ, алкалната фосфатаза, билирубин).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Групите в зависимост от честотата са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации

Редки: тежки инфекции, включително сепсис, който може да е фатален

Както и други лекарства с имunosупресивен потенциал, лефлуномид може да повиши податливостта към инфекции, включително опортюнистични инфекции (вж. също точка 4.4). Следователно, общата честота на инфекциите може да бъде повишена (особено на ринит, бронхит и пневмония).

Неоплазми, доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Рискът от поява на злокачествено заболяване и особено лимфопролиферативни нарушения е повишен при употребата на някои имunosупресори.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: левкопения (левкоцити > 2 G/l)
Нечести: анемия, лека тромбоцитопения (тромбоцити < 100 G/l)
Редки: панцитопения (вероятно по антипролиферативен механизъм), левкопения (левкоцити < 2 G/l), еозинофилия
Много редки: агранулоцитоза

Скорошна, съпътстваща или последваща употреба на потенциално миелотоксични продукти може да е свързана с повишен риск от хематологични ефекти.

Нарушения на имунната система

Чести: леки алергични реакции
Много редки: тежки анафилактични/анафилактоидни реакции, васкулит, включително кожен некротизиращ васкулит

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: повишение на СРК
Нечести: хипокалиемия, хиперлипидемия, хипофосфатемия
Редки: повишение на LDH
С неизвестна честота: хипоурикемия

Психични нарушения

Нечести: тревожност

Нарушения на нервната система

Чести: парестезия, главоболие, замаяност, периферна невропатия

Сърдечни нарушения

Чести: леко повишаване на кръвното налягане
Редки: силно повишаване на кръвното налягане

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: интерстициална белодробна болест (включително интерстициален пневмонит), която може да бъде фатална

С неизвестна честота: белодробна хипертония

Стомашно-чревни нарушения

Чести: диария, гадене, повръщане, увреждания на устната лигавица (напр. афтозен стоматит, улцерации в устата), коремна болка; колит, включително микроскопичен колит, като например лимфоцитен колит, колагенозен колит
Нечести: нарушения на вкуса
Много редки: панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Чести:	повишение на стойностите на чернодробните показатели (трансаминази [особено АЛАТ], не толкова чести - гама-ГТ, алкална фосфатаза, билирубин)
Редки:	хепатит, жълтеница/холестаза
Много редки:	тежко чернодробно увреждане, като чернодробна недостатъчност и остра чернодробна некроза, която може да бъде фатална

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Чести:	усилен косопад, екзема, обрив (включително макулопапулозен обрив), пруритус, суха кожа
Нечести:	уртикария
Много редки:	токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
С неизвестна честота:	кожен лупус еритематодес, пустулозен псориазис или влошаване на псориазис, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

Чести:	тендосиновит
Нечести:	руптура на сухожилие

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота: бъбречна недостатъчност

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: маргинално (обратимо) намаление на концентрацията на сперматозоидите, общия брой на сперматозоидите и подвижността им

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: анорексия, отслабване на тегло (обикновено незначително), астения

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

Получени са съобщения за хронично предозиране при пациенти, приемащи лефлуномид в дневни дози до пет пъти по-високи от препоръчаната и съобщения за остро предозиране при възрастни и деца. В повечето от съобщенията за предозиране не е имало докладвани нежелани лекарствени реакции. Нежеланите реакции са били в съответствие с профила на безопасност на лефлуномид: коремна болка, гадене, диария, повишение на чернодробните ензими, анемия, левкопения, пруритус и обрив.

Лечение

В случай на предозиране или токсичност се препоръчват колестирамин или активен въглен с цел ускоряване на елиминирането. Колестирамин, приложен перорално при доза от 8 g три пъти дневно в продължение на 24 часа на трима здрави доброволци, е понижил плазмените нива на A771726 с приблизително 40 % за 24 часа и с 49 % до 65 % за 48 часа.

Пероралното приложение на активен въглен (суспензия, получена от прах) или чрез назогастрална сонда (50 g на всеки 6 часа в продължение на 24 часа) е довело до понижаване на плазмените концентрации на активния метаболит A771726 с 37 % за 24 часа и с 48 % за 48 часа.

При клинична необходимост процедурата по почистване може да се повтори.

Изследвания и при хемодиализа, и при ХАПД (хронична амбулаторна перитонеална диализа) са показали, че A771726, основният метаболит на лефлуномид, не се очиства посредством диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни имunosупресори, АТС код: L04AA13.

Фармакология при хора

Лефлуномид е модифициращо болестта антиревматоидно лекарство с антипролиферативни свойства.

Фармакология при животни

Лефлуномид е ефективен при модели на артрит и други автоимунни заболявания при животни, а така също и при трансплантации, главно ако се приложи във фазата на сенсibiliзиране. Той има имуномодулиращи/имunosупресивни свойства, действа като антипролиферативно средство с противовъзпалителни свойства. Най-добър протективен ефект при животински модели на автоимунни заболявания оказва при въвеждане в ранната фаза на развитие на заболяването.

In vivo той бързо и почти напълно се метаболизира до A771726, който е активен *in vitro* и се предполага, че е отговорен за терапевтичния ефект.

Механизъм на действие

Активният метаболит на лефлуномид, A771726, инхибира човешкия ензим дихидрооротат дехидрогеназа и проявява антипролиферативна активност.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

Ефикасността на Repso при лечение на ревматоиден артрит е била доказана в 4 контролирани проучвания (1 във фаза II и 3 във фаза III). В проучване фаза II YU203 са били рандомизирани 402 пациенти с активен ревматоиден артрит, от които на плацебо 102 пациенти (n=102), на лефлуномид 5 mg 95 пациенти (n=95), на 10 mg 101 пациенти (n=101), на 25 mg/дневно 104 пациенти (n=104). Лечението е продължило 6 месеца.

Всички пациенти в проучването фаза III са приемали като начална доза 100 mg лефлуномид за три дни.

В проучването MN301 са били рандомизирани 358 пациенти с активен ревматоиден артрит да получават лефлуномид 20 mg/дневно (n=133), сулфасалазин 2 g/дневно (n=133) или плацебо (n=92). Продължителността на лечението е била 6 месеца.

Проучването MN303 е било 6-месечно, сляпо продължение на MN301 без рамото на плацебо, като в резултат на това, в 12-месечния период са сравнявани лефлуномид и сулфасалазин.

В проучването MN302 999 пациенти с активен ревматоиден артрит са били рандомизирани да получават 20 mg дневно лефлуномид (n=501) или метотрексат 7,5 mg седмично (n=498). Заместването с фолиева киселина е било вариант на избор и е приложено само при 10 % от пациентите. Лечение е продължило 12 месеца.

В проучването US301 са били рандомизирани 482 пациенти с активен ревматоиден артрит на лечение с лефлуномид 20 mg/дневно (n=182), метотрексат 7,5 mg/седмично до 15 mg/седмично (n=182) или плацебо (n=118). Всички пациенти са получавали междуременно по 1 mg фолиева киселина два пъти дневно. Лечението е продължило 12 месеца.

Лефлуномид при дневна доза най-малко 10 mg (10 до 25 mg в проучване U203, 20 mg в MN301 и US301) е показал статистически значимо по-добър ефект от плацебо при намаляване на признаците и симптомите на ревматоидния артрит при всички 3 плацебо контролирани проучвания. Отговорите на лечението по класификацията на ACR (Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology)) в проучване U203 са били 27,7 % при плацебо, 31,9 % за 5 mg, 50,5 % при 10 mg и 54,5 % при 25 mg дневна доза. В проучвания фаза III тези отговори за лефлуномид 20 mg/дневно спрямо плацебо са били 54,6 % спрямо 28,6 % (проучване MN301) и 49,4 % спрямо 26,3 % (проучване US301). След 12 месеца на активно лечение отговорите към лефлуномид са били 32,3 (проучване MN301/303), 50,5 % (проучване MN302) и 49,4 % (проучване US301), сравнени с тези при пациенти на сулфасалазин – 53,8 % (проучване MN301/303) и тези на метотрексат - 64,8 % (проучване MN302) и 43,9 % (проучване US301). В проучване MN302 лефлуномид е бил значително по-слабо ефективен от метотрексат. В проучване US301 не са били установени значими различия между лефлуномид и метотрексат в първичните показатели за ефикасност. Не са били намерени значими различия и между ефекта на лефлуномид и сулфасалазин (проучване MN301). Ефектът от лечението с лефлуномид се е проявил след 1 месец, стабилизирал се е след 3 до 6 месеца и е продължил по време на целия курс на лечение.

Едно рандомизирано, двойносляпо, паралелногрупово проучване за неинфериорност е сравнило относителната ефикасност на две различни дневни дози лефлуномид, 10 mg и 20 mg. От получените резултати може да се направи заключението, че резултатите за ефикасност на поддържащата доза от 20 mg са били по-благоприятни, като от друга страна, при доза от 10 mg резултатите за безопасност са били по-добри.

Педиатрична популация

Лефлуномид е бил проучен в едно многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване при 94 пациенти (47 в едно рамо) с полиартикуларно засягане на ювенилен ревматоиден артрит. Пациентите са били на възраст между 3-17 години с ЮЗА с активно полиартикуларно засягане, без значение от първоначалното проявление и наличие или не на предшестващо лечение с метотрексат или лефлуномид. В това проучване натоварващата и поддържащата дози на лефлуномид са били основани на три категории според телесното тегло: < 20 kg, 20-40 kg и > 40 kg. След лечение, продължило 16 седмици, различията в степента на отговор са били статистически значими в полза на метотрексат за определението за подобрене на ЮРА ≥ 30 % ($p = 0,02$). При отговорилите на лечението, отговорът е бил подържан за период от 48 седмици (вж. точка 4.2).

Характерът на нежеланите лекарствени реакции за лефлуномид и метотрексат е бил сходен, но използваната доза при децата с по-ниско тегло е довела до сравнително по-ниска експозиция

(вж. точка 5.2). Тези данни не позволяват да се направи ефективна и безопасна препоръка за дозиране.

Псориатичен артрит

Ефикасността на лефлуномид при лечение на псориатичен артрит е доказана с контролирано, рандомизирано, двойносляпо проучване 3L01 при 188 пациенти с псориатичен артрит, лекувани с 20 mg/ден. Продължителността на лечение е 6 месеца.

Лефлуномид 20 mg/ден е значително по-добър от плацебо за намаляване на артритните симптоми при пациенти с псориатичен артрит: КОЛПА (Критерии за отговор към лечението на псориатичен артрит) реагиралите са 59% в групата на лефлуномид и 29,7% в групата на плацебо до 6 месеца ($p < 0,0001$). Ефектът на лефлуномид върху подобряване на функцията и намаляване на кожните лезии е умерен.

Постмаркетингови проучвания

Рандомизирано проучване оценява клинично ефикасната степен на повлияване при нелекувани с МБАЛ пациенти ($n=121$) с ранен РА, които са получавали 20 mg или 100 mg лефлуномид в две паралелни групи, по време на началния, тридневен, двойносляп период. Началният период е последван от тримесечен, открит, поддържащ период, по време на който и двете групи са получавали лефлуномид при доза 20 mg дневно. Не е наблюдавано нарастване на общата полза в изследваната популация при приложение на натоварваща схема на прилагане. Данните за безопасност, получени от двете групи на лечение, са в съответствие с известния профил на безопасност на лефлуномид, като честотата на стомашно-чревни нежелани събития и на повишени чернодробни ензими е по-висока при пациентите, получаващи натоварваща доза от 100 mg лефлуномид.

5.2 Фармакокинетични свойства

Лефлуномид бързо се трансформира в активния метаболит А771726 при първо преминаване (отворен пръстен) в чревната стена и черния дроб. В едно проучване с радиоизотопно маркиран ^{14}C -лефлуномид, проведено при трима здрави доброволци, в плазмата, урината или изпражненията не е бил открит непроменен лефлуномид. В други проучвания нивата на непроменения лефлуномид в плазмата са били едва откриваеми, макар и в стойности от ng/ml. Единствения открит радиоизотопно маркиран метаболит е бил А771726. Този метаболит е отговорен за основните ефекти на лефлуномид *in vivo*.

Абсорбция

Данните от екскрецията при проучване с ^{14}C са показали, че най-малко 82 до 95 % от дозата се абсорбира. Времето до достигане на пиковите плазмени концентрации на А771726 е много вариабилно; пиковите плазмени нива може да бъдат достигнати между 1 час и 24 часа след единична доза. Лефлуномид може да се прилага с храна, тъй като степента на абсорбция на гладно и след нахранване е сходна. Поради много дългия полуживот на А771726 (приблизително 2 седмици), натоварваща доза от 100 mg в продължение на 3 седмици е била използвана в клинични проучвания за по-бързо достигане на стойности на А771726 в стационарно състояние. Било е изчислено, че без натоварваща доза, за постигането на плазмени концентрации в стационарно състояние биха били необходими почти два месеца приложение. В проучване с многократно приложение при пациенти с ревматоиден артрит, фармакокинетичните показатели на А771726 са били линейни в целия дозов интервал от 5 до 25 mg. В тези изпитвания клиничният ефект е бил непосредствено свързан с плазмената концентрация на А771726 и дневната доза на лефлуномид. При дозово ниво от 20 mg дневно, средната плазмена концентрация на А771726 в стационарно състояние е приблизително 35 $\mu\text{g/ml}$. При стационарно състояние плазмените нива са били по-високи от единичната доза с около 33-35 пъти.

Разпределение

A771726 в човешката плазма се свързва в голяма степен с протеините (албумин). Несвързаната фракция на A771726 е около 0,62 %. Свързването на A771726 е линейно в диапазона на терапевтичната концентрация. Свързването на A771726 изглежда леко се понижава и е по-променливо в плазмата на пациенти с ревматоиден артрит или хронична бъбречна недостатъчност. Голямата степен на свързване с плазмените протеини би довела до изместване на други свързващи се с тях лекарства. Проучванията за взаимодействия с варфарин в клинично значими концентрации, проведени *in vitro*, на ниво свързване с плазмените протеини, обаче, не са показали взаимодействие. Подобни проучвания са показали, че ибупрофен и диклофенак не изместват A771726, докато несвързаната фракция на A771726 се повишава 2- до 3-кратно при наличието на толбутамид. A771726 измества ибупрофен, диклофенак и толбутамид, но несвързаната фракция на тези лекарства се повишава само с 10 % до 50 %. Няма данни, че тези ефекти имат клинично значение. В съответствие с голямата степен на свързване с протеините, A771726 има нисък обем на разпределение (приблизително 11 литра). Не е било установено преференциално захващане от еритроцитите.

Биотрансформация

Лефлуномид се метаболизира до един основен (A771726) и много второстепенни метаболити, включително TFMA (4-трифлуорометилаланин). Метаболитната биотрансформация на лефлуномид до A771726 и последващия метаболитизъм на A771726 се контролира не само от един ензим и е било установено, че протича в микрозомните и цитозолни клетъчни фракции. Проучванията за взаимодействия с циметидин (неспецифичен инхибитор на цитохром P450) и рифампицин (неспецифичен индуктор на цитохром P450) са показали, че *in vivo* CYP ензимите са ангажирани в метаболизма на лефлуномид само в малка степен.

Елиминиране

Елиминирането на A771726 е бавно и се характеризира с привиден клирънс около 31 ml/h. Елиминационният полуживот при пациенти е около 2 седмици. След прилагането на доза радиоизотопно маркиран лефлуномид, радиоактивността се е излъчила в еднаква степен с изпражненията, вероятно чрез билиарна екскреция, и с урината. 36 дни след еднократно приложение A771726 е бил все още откриваем в урината и изпражненията. Основните метаболити, открити в урината, са били глюкуронид, получен от лефлуномид (предимно в 0 до 24 часови проби), и производно на оксанилиновата киселина, получено от A771726. Във фекалиите се открива главно A771726.

При хора е било установено, че прием на перорална суспензия на активен въглен или колестирамин води до бързо и значително ускоряване на екскрецията на A771726 и намаляване на плазмените нива (вж. точка 4.9). Счита се, че това се дължи на стомашно-чревен механизъм на отделяне или поради прекъсване на enteroхепаталния цикъл.

Бъбречно увреждане

Лефлуномид е бил приложен като единична перорална доза от 100 mg на 3 пациенти на хемодиализа и 3 пациенти на продължителна перитонеална диализа (ХАПД). Фармакокинетиката на A771726 при ХАПД пациентите изглежда е била сходна с тази на здравите доброволци. По-бързо елиминиране на A771726 е било наблюдавано при пациентите на хемодиализа, което не се дължи на екстракция на лекарството по време на диализата.

Чернодробно увреждане

Няма данни относно лечение на пациенти с чернодробни увреждания. Активният метаболит A771726 се свързва в голяма степен с протеините и се елиминира чрез чернодробен метаболитизъм и жлъчна секреция. Тези процеси могат да бъдат повлияни от чернодробната дисфункция.

Педиатричната популация

Фармакокинетиката на А771726 след перорално приложение на лефлуномид е била изследвана при 73 педиатрични пациенти с полиартикуларен тип ювенилен ревматоиден артрит (ЮРА), на възраст от 3 до 17 години. Резултатите от фармакокинетичния анализ на тези проучвания върху популацията са показали, че педиатричните пациенти с телесно тегло ≤ 40 kg са имали намалена системна експозиция (измерена чрез C_{ss}) на А771726, подобно на възрастните пациенти с ревматоиден артрит (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Фармакокинетичните данни при хора в старческа възраст (> 65 години) са ограничени, но съответстват на фармакокинетиката при по-младите възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лефлуномид, приложен орално и интраперитонеално, е бил проучен в проучвания за остра токсичност при мишки и плъхове. Проучвания за многократно перорално прилагане на лефлуномид на мишки за период от 3 месеца, плъхове и кучета до 6 месеца и маймуни до 1 месец са показали, че главните таргетни органи за токсично увреждане са костния мозък, кръвта, гастроинтестиналният тракт, кожата, далака, тимуса и лимфните възли. Главните ефекти са били анемия, левкопения, намален брой на тромбоцитите и панмиелопатия и са отразявали основния механизъм на действие на съединението (инхибиране на ДНК синтезата). При плъхове и кучета са били открити телцата на Heinz и/или Howell-Jolly. Други ефекти, установени при сърцето, черния дроб, корнеята и респираторния тракт, биха могли да бъдат обяснени с инфекции, дължащи се на имunosупресията. Токсичността при животни е била наблюдавана в дози, еквивалентни на терапевтичните дози при хора.

Лефлуномид не е мутагенен. Второстепенният метаболит TFMA (4-трифлуорометиланилин), обаче, е предизвикал кластогенност и точкови мутации *in vitro*, но за потенциалът му да предизвиква подобни ефекти *in vivo* информацията е недостатъчна.

В проучвания за канцерогенност, проведени при плъхове, лефлуномид не е показал канцерогенен потенциал. В едно проучване за канцерогенност при мишки, в групата с най-висока доза се е появила по-висока честота на малигнен лимфом при мъжки животни, за което се счита, че се дължи на имunosупресивната активност на лефлуномид. При женските мишки е била отчетена по-висока честота на дозозависими бронхиоло-алвеоларни аденоми и карциноми на белите дробове. Значението на тези находки при мишки по отношение на клиничната употреба на лефлуномид е неясно.

В животински модели лефлуномид не е бил имуногенен.

При плъхове и зайци, при дози в терапевтичния диапазон за хора, лефлуномид е бил ембриотоксичен и тератогенен и е проявил нежелани ефекти върху мъжките репродуктивни органи в проучвания за репродуктивна токсичност с многократно прилагане. Фертилитетът не е бил намален.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Repso 10 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката
Лактоза монохидрат

Повидон
Кросповидон тип А
Прежелатинизирано нишесте (царевично)
Талк
Силициев диоксид, колоиден безводен
Лактоза, безводна
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Титанов диоксид (E171)
Полидекстроза (E1200)
Хипромелоза (E464)
Триетилов цитрат (E1505)
Макрогол 8000

Repso 20 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Повидон
Кросповидон тип А
Прежелатинизирано нишесте (царевично)
Талк
Силициев диоксид, колоиден безводен
Лактоза, безводна
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Титанов диоксид (E171)
Хипромелоза (E464)
Макрогол 400
Железен оксид, жълт (E172)
Полисорбат (E433)
Хинолиново жълто, алуминиев лак (E104)
Индигокармин, алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Repso 10 mg филмирани таблетки

Опаковки за таблетки от HDPE: 2 години
Блистери: 2 години

Repso 20 mg филмирани таблетки

Опаковки за таблетки от HDPE: 2 години
Блистери: 18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Опаковки от HDPE: Да не се съхранява над 30°C.
Блистери: Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Опаковка за таблетки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова капачка. Опаковки от 30 и 100 филмирани таблетки.

ОРА/Алуминий/PVC – алуминиеви блистери. Опаковки от 28, 30 и 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/674/001-010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 14 март 2011 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да предостави на всички лекари, които се очаква да предписват/използват Repso, обучителни материали със следното съдържание:

- Кратката характеристика на продукта
- Брошура за лекаря

Брошурата за лекаря трябва да съдържа следните ключови съобщения:

- Че съществува риск от тежко чернодробно увреждане и затова е важно редовното измерване на нивата на АЛАТ (СГПТ) за проследяване на чернодробната функция. Информацията, представена в брошурата за лекаря трябва да предоставя информация за намаляване на дозата, прекратяване на лечението и почистващи процедури.
- Установеният риск от синергична хепато- или хематотоксичност, свързан с комбинирана терапия с друго модифициращо болестта антиревматоидно лекарство (напр. метотрексат).
- Че съществува риск от тератогенност и поради това трябва да се избягва бременност, докато плазмените нива на лефлуномид не са на съответното ниво. Лекарите и пациентите трябва да са наясно, че е на разположение специална консултативна служба за предоставяне на информация за лабораторно изследване на плазменото ниво на лефлуномид.
- Рискът от инфекции, включително опортюнистични инфекции, и противопоказанието за приложение при имунокомпрометирани пациенти.
- Необходимостта от съветване на пациентите за значителните рискове, свързани с терапията с лефлуномид, и съответните предпазни мерки, когато използват лекарството.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА/БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repso 10 mg филмирани таблетки
лефлуномид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 10 mg лефлуномид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Поглъщайте таблетките цели.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/674/003 28 филмирани таблетки
EU/1/11/674/004 30 филмирани таблетки
EU/1/11/674/005 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Repso 10 mg филмирани таблетки

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repso 10 mg филмирани таблетки
лефлуномид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА/БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repso 10 mg филмирани таблетки
лефлуноמיד

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 10 mg лефлуноמיד.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ /ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Поглъщайте таблетките цели.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/674/001 30 филмирани таблетки
EU/1/11/674/002 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Repso 10 mg филмирани таблетки

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repso 10 mg филмирани таблетки
лефлуноמיד

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 10 mg лефлуноמיד.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 таблетки

100 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/674/001 30 филмирани таблетки

EU/1/11/674/002 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Repso 10 mg филмирани таблетки

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА/БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repso 20 mg филмирани таблетки
лефлуномид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 20 mg лефлуномид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ЧЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Поглъщайте таблетките цели.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/674/008 28 филмирани таблетки
EU/1/11/674/009 30 филмирани таблетки
EU/1/11/674/010 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Repso 20 mg филмирани таблетки

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repso 20 mg филмирани таблетки
лефлуномид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА/БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repso 20 mg филмирани таблетки
лефлуноמיד

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 20 mg лефлуноמיד.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Поглъщайте таблетките цели.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/674/006 30 филмирани таблетки
EU/1/11/674/007 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Repso 20 mg филмирани таблетки

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repso 20 mg филмирани таблетки
лефлуномид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 20 mg лефлуномид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 таблетки

100 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/674/006 30 филмирани таблетки

EU/1/11/674/007 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Repso 20 mg филмирани таблетки

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

Repso 10 mg филмирани таблетки лефлуномид (leflunomide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Repso и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Repso
3. Как да приемате Repso
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Repso
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Repso и за какво се използва

Repso принадлежи към група лекарства, наречени антиревматични лекарства. Той съдържа активното вещество лефлуномид.

Repso се използва за лечение на възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит или с активен псориазис.

Ревматоидният артрит е инвалидизираща форма на артрит. Симптомите включват възпаление на ставите, подуване, затруднено движение и болка. Други симптоми, които повлияват цялото тяло включват загуба на апетит, повишена температура, загуба на енергия и анемия (недостатъчен брой червени кръвни клетки).

Псориазисът е комбинация от псориазис и артрит. Симптомите включват възпаление на ставите, подуване, затруднено движение, болка и участъци на зачервена, лющеща се кожа (кожни лезии).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Repso

Не приемайте Repso

- ако сте **алергични** към лефлуномид (особено тежка кожна реакция, често придружена от висока температура, ставни болки, червени петна по кожата или мехури, например синдром на Стивънс-Джонсън) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6), или ако сте алергични към терифлуномид (използван за лечение на множествена склероза);
- ако имате **чернодробни проблеми**;
- ако страдате от тежко заболяване, което повлиява Вашата **имунна система**, например СПИН;
- ако имате **нарушения на костния мозък** или нисък брой на червените или белите

- кръвни клетки, или намален брой тромбоцити, вследствие на причини, различни от ревматоиден артрит или псориатичен артрит;
- ако имате **тежка инфекция**;
 - ако имате **умерени до тежки бъбречни проблеми**;
 - ако имате **много ниски нива на белтък в кръвта** (хипопротеинемия);
 - ако сте **бременна**, мислите **че може би сте бременна** или **кърмите**;
 - ако сте жена в детеродна възраст и не използвате ефективна контрацепция.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Repso:

- ако Вие вече имате нисък брой на **червените или белите кръвни клетки** (анемия или левкопения), нисък брой тромбоцити, което може да усилва кървенето или появата на синини (тромбоцитопения), **понижена функция на костния мозък** или ако сте изложени на риск Вашият костен мозък да не функционира правилно, Вашият лекар може да Ви препоръча да приемате някои лекарства, които да ускорят отстраняването на Repso от Вашия организъм;
- ако **венците Ви се подуят и набъбнат**, имате **язви в устата** или **загубите зъби** (инфекционно заболяване на устата, известно като улцерозен стоматит), консултирайте се с Вашия лекар, който може да Ви посъветва да спрете приема на Repso;
- ако **преминавате към друго лекарство** за лечение на ревматоиден артрит или наскоро сте приемали лекарства, които може да са опасни за Вашия черен дроб или кръвта, Вашият лекар може да Ви посъветва да приемате някои лекарства, които ускоряват отстраняването на Repso от организма, или може да Ви наблюдава много внимателно, когато спрете да приемате Repso;
- ако някога сте имали **интерстициална белодробна болест** (получавали сте задух);
- ако някога сте имали **туберкулоза** или сте били в близък контакт с някой, който има или е имал туберкулоза. Вашият лекар може да направи изследвания, за да провери дали имате туберкулоза.
- ако сте **мъж** и искате да станете баща, тъй като не може да се изключи вероятността за преминаване на Repso в спермата, трябва да се прилагат надеждни контрацептивни мерки по време на лечението с Repso. Мъжете, които желаят да станат бащи, трябва да се консултират със своя лекар, който ще им препоръча да спрат приема на Repso и да приемат някои лекарства, за да отстранят Repso бързо и в достатъчна степен от организма си. Ще е необходимо провеждане на кръвен тест, за да сте сигурни, че Repso е в достатъчна степен отстранен от организма Ви и ще трябва да изчакате допълнително най-малко 3 месеца, преди да се опитате да създавате деца.

В редки случаи Repso може да е причина за поява на някои проблеми в кръвта, черния дроб, белите дробове или нервите на ръцете или краката. Освен това, може да предизвика някои сериозни алергични реакции (включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS]) или да повиши вероятността за развитие на тежка инфекция. За повече информация по този въпрос, моля, прочетете точка 4 (Възможни нежелани реакции).

DRESS се появява първоначално като грипоподобни симптоми и обрив по лицето, след това обширен обрив с висока температура, повишени нива на чернодробните ензими при изследване на кръвта, повишаване на един вид бели кръвни клетки (еозинофилия) и увеличени лимфни възли.

Преди и по време на терапията с Repso Вашият лекар ще провежда **изследване на кръвта** на определени интервали от време. Това се налага, за да се контролира броят на кръвните клетки и състоянието на черния дроб. Тъй като Repso може да предизвика повишаване на артериалното налягане, Вашият лекар ще настоява да се измерва редовно.

Говорете с Вашия лекар, ако имате необяснима хронична диария. Вашият лекар може да извърши допълнителни изследвания за диференциална диагноза.

Деца и юноши

Repso не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Repso

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва и лекарства, отпускани без рецепта.

Особено ако приемате което и да е от следните лекарства:

- **други лекарства за ревматоиден артрит**, като антималярийни средства (напр. хлорохин и хидроксихлорохин), интрамускулно или перорално злато, D-пенициламин, азатиоприн и други имunosупресивни лекарства (напр. метотрексат), тъй като тези комбинации не са препоръчителни;
- **варфарин** и други перорални лекарства, използвани за разреждане на кръвта, тъй като е необходимо наблюдение, за да се намали рискът от поява на нежелани реакции на това лекарство;
- **терифлуномид** за множествена склероза;
- **репаглинид, пиоглитазон, натеглинид или розиглитазон** за диабет;
- **даунорубицин, доксорубицин, паклитаксел или топотекан** за рак;
- **дулоксетин** за депресия, инконтиненция на урината или бъбречно заболяване при диабетици;
- **алосетрон** за лечение на тежка диария;
- **теофилин** за астма;
- **тизанидин**, миорелаксант;
- **орални контрацептиви** (съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел);
- **цефаклор, бензилпеницилин** (пеницилин G), **ципрофлоксацин** за инфекции;
- **индометацин, кетопрофен** за болка или възпаление;
- **фуросемид** за сърдечно заболяване (диуретик, отводняващо лекарство);
- **зидовудин** за HIV инфекция;
- **розувастатин, симвастатин, аторвастатин, правастатин** за хиперхолестеролемия (висок холестерол);
- **сулфасалазин** за възпалително заболяване на червата или ревматоиден артрит;
- **колестирамин** (използван за понижаване нивата на холестерола и за лечение на сърбеж, дължащ се на жълтеница) или активен въглен, тъй като тези лекарства може да понижат количеството на Repso, което се усвоява в организма Ви;
- **циметидин**, лекарство за лечение на киселини и пептични язви.

Ако вече сте на лечение с **нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)** и/или **кортикостероиди**, може да продължите да ги използвате, след като започнете да приемате Repso.

Ваксинации

Моля, консултирайте се с Вашия лекар, ако се налага да си направите каквато и да е ваксинация. Някои ваксини не трябва да се правят, докато приемате Repso, както и за определено време след спирането му.

Repso с храна, напитки и алкохол

Употребата на алкохол, докато приемате Repso, може да повиши риска от увреждане на черния дроб. Затова **не се препоръчва** по време на лечението да пиете алкохол.

Бременност и кърмене

Не приемайте Repso, ако сте бременна или мислите, че може би сте **бременна**. Ако сте бременна или забременеете, докато приемате Repso, рискът от раждане на бебе със сериозни вродени дефекти е повишен. Жените с детероден потенциал не трябва да приемат Repso, без да използват надеждни мерки за предпазване от забременяване, и трябва да използват надеждни мерки за предпазване от забременяване до 2 години след лечението.

Информирайте Вашия лекар, ако възнамерявате да забременеете след спиране на лечението с Repso, тъй като е необходимо да се уверите, че не са останали следи от Repso в организма Ви, преди да правите опити за забременяване. Това може да отнеме до 2 години. Това изчакване може да се съкрати до няколко седмици чрез приемането на лекарства, които ускоряват отстраняването на Repso от Вашия организъм.

Във всички случаи, трябва да бъде потвърдено чрез кръвни изследвания, че Repso е отстранен в достатъчна степен от Вашия организъм, като Вие трябва да изчакате най-малко още един месец, преди да забременеете.

За допълнителна информация за лабораторното изследване, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Ако имате съмнение, че сте бременна по време на лечението с Repso или през 2-те години след неговото спиране, трябва **незабавно** да се свържете с Вашия лекар за тест за бременност. При положителен тест за бременност, Вашият лекар може да Ви предложи лечение с определени лекарства за отстраняване на Repso бързо и в достатъчна степен от организма Ви, тъй като това може да намали риска за Вашето бебе.

Не приемайте Repso по време на кърмене, тъй като лефлуномид преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Repso може да предизвика замаяност. Това би повлияло Вашата способност за концентрация и правилна реакция. **Ако Ви се случи, не шофирайте и не работете с машини.**

Repso съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него, преди да приемате това лекарство.

3. Как да приемате Repso

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лекарят, който Ви е предписал лечение с Repso и Ви наблюдава, докато се лекувате, трябва да е специалист в лечението на ревматоиден артрит и псориазисен артрит.

Обичайната начална доза е 100 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни. След това дозата е:

- за ревматоиден артрит: 10 mg или 20 mg веднъж дневно, в зависимост от тежестта на заболяването;
- за псориазисен артрит: 20 mg веднъж дневно.

Таблетките Repso трябва да се **поглъщат цели** с голямо количество **вода**. Таблетките Repso може да се приемат със или без храна.

Преди да почувствате подобрение в състоянието си ще минат 4 до 6 седмици. Някои хора забелязват допълнително подобрение след още 4 до 6 месеца лечение.

Обикновено ще приемате Repso за дълъг период от време.

Ако сте приели повече от необходимата доза Repso

Ако Вие или някой друг е погълнал голямо количество таблетки наведнъж или мислите, че дете е погълнало някакви таблетки, веднага се обадете в най-близкия център за спешна помощ или на Вашия лекар. Моля, носете със себе си тази листовка, останали таблетки и опаковката, така че лекарите да знаят какви таблетки са погълнати.

Ако сте пропуснали да приемете Repso

Ако сте забравили да вземете доза, вземете я веднага след като си спомните. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно се обадете на Вашия лекар и спрете употребата на Repso

- ако почувствате **слабост**, световъртеж или замаяност, или имате **задух**, тъй като това може да са признаци на сериозна алергична реакция;
- ако получите **кожен обрив** или **язви в устата**, тъй като те може да са показател за тежки, понякога животозастрашаващи реакции (например синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS]), вижте точка 2.

Уведомете Вашия лекар **незабавно**, ако получите

- **бледа кожа, уморяемост** или **поява на синини**, тъй като те може да показват нарушения на кръвта, причинени от промяна в баланса на различните видове кръвни клетки, които съставляват кръвта;
- **уморяемост, болка в корема** или **жълтеница** (жълто оцветяване на очите или кожата), тъй като те може да показват наличие на сериозни състояния, като чернодробна недостатъчност, което може да е фатално;
- каквито и да е симптоми на инфекция, като **повишена температура, възпалено гърло** или **кашлица**, тъй като това лекарство може да повиши Вашата податливост към тежки инфекции, които може да са животозастрашаващи;
- **кашлица** или **проблеми с дишането**, тъй като това може да означава проблеми с белия дроб (интерстициална белодробна болест или белодробна хипертония);
- необичайно изтръпване, слабост или болка в ръцете или стъпалата, тъй като това може да е признак на проблеми с нервите (периферна невропатия).

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- леко повишение на кръвното налягане;
- слабо намален брой бели кръвни клетки, което може да повиши вероятността за инфекция (левкопения);
- кожна чувствителност, т.е. парене, боцкане, сърбеж или изтръпване (парестезия);
- главоболие;
- замаяност;
- диария;
- колит;
- гадене;
- повръщане;
- язви в устата или възпаление;
- коремна болка;
- усилен косопад;
- екзема;
- обрив;
- сърбеж;
- суха кожа;

- болка, подуване и чувствителност, най-често по ръцете, китките или стъпалата;
- повишени стойности на някои ензими в кръвта (креатининфосфокиназа);
- загуба на апетит;
- отслабване на телло (обикновено незначително);
- загуба или липса на сила (слабост);
- леки алергични реакции;
- повишени стойности на някои чернодробни показатели;
- проблеми с нервите на ръцете или краката (периферна невропатия).

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100)

- намален брой червени кръвни клетки, което може да предизвика бледост на кожата или задух (анемия);
- леко намаление на тромбоцитите, което повишава риска от кръвене или поява на синини;
- нарушения на вкуса;
- копривна треска (уртикария);
- скъсване на сухожилие;
- ниски нива на калия в кръвта, което може да причини мускулна слабост, потрепвания или неравномерен сърдечен ритъм;
- повишение на нивата на мазнините в кръвта (холестерол и триглицериди);
- намаление на нивата на фосфатите в кръвта;
- тревожност.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1000 души)

- силно повишение на кръвното налягане;
- намаляване на броя на всички кръвни клетки (панцитопения);
- ясно изразено понижаване на броя на белите кръвни клетки, което прави развитието на инфекции по-вероятно (левкопения);
- увеличение на броя на кръвните клетки, наречени еозинофили (еозинофилия);
- възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест), което може да е фатално;
- повишение на лактат дехидрогеназата (кръвен ензим);
- тежки инфекции (включително сепсис), които може да са фатални;
- хепатит (възпаление на черния дроб);
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от черния дроб, или проблеми на кръвта (жълтеница).

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- инфекция, която се характеризира с висока температура, възпалено гърло, кожни лезии и изключително силно намаление на белите кръвни клетки (агранулоцитоза);
- възпаление на задстомашната жлеза, което предизвиква силна болка в корема и гърба;
- тежки, понякога животозастрашаващи реакции (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе);
- тежки алергични реакции;
- възпаление на малките кръвоносни съдове (васкулит, включително кожен некротизиращ васкулит);
- тежко чернодробно увреждане (например чернодробна недостатъчност, чернодробна некроза), която може да е фатална.

Други нежелани реакции, като бъбречна недостатъчност, понижаване на нивото на пикочна киселина в кръвта, белодробна хипертония, безплодие при мъже (което е обратимо след спиране на лечението с това лекарство), кожен лупус (характеризиращ се с обрив/зачервяване на кожни участъци, които са изложени на светлина), псориазис (ново появил се или влошаващ се) и DRESS (вижте по-горе и точка 2), също могат да се появят с неизвестна честота.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка

нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Когато съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Repso

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, блистера или опаковката за таблетки след “Годен до:/EXP:” Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

За таблетки в опаковки за таблетки: Да не се съхранява над 30°C.

За таблетки в блистери: Да не се съхранява над 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Repso

- Активното вещество е лефлуномид.
 - Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg лефлуномид.
- Другите съставки са (вижте точка 2 „Repso съдържа лактоза”)
 - Ядро на таблетката: лактоза монохидрат, повидон, кросповидон тип А, прежелатинизирано нишесте (царевично), талк, колоиден, безводен силициев диоксид, безводна лактоза и магнезиев стеарат.
 - Таблетна обвивка: титанов диоксид, полидекстроза, хипромелоза, триетилов цитрат и макрогол 8000.

Как изглежда Repso и какво съдържа опаковката

Repso 10 mg филмирани таблетки са бели, кръгли филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение “10” от едната страна и “L” от другата.

Repso, предлаган в опаковки за таблетки, е в опаковки от 30 и 100 филмирани таблетки.

Repso, предлаган в блистери, е в опаковки от 28, 30 и 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

Производители

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Slovenija

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

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

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/ПГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

Repso 20 mg филмирани таблетки лефлуномид (leflunomide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Repso и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Repso
3. Как да приемате Repso
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Repso
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Repso и за какво се използва

Repso принадлежи към група лекарства, наречени антиревматични лекарства. Той съдържа активното вещество лефлуномид.

Repso се използва за лечение на възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит или с активен псориатичен артрит.

Ревматоидният артрит е инвазивизираща форма на артрит. Симптомите включват възпаление на ставите, подуване, затруднено движение и болка. Други симптоми, които повлияват цялото тяло включват загуба на апетит, повишена температура, загуба на енергия и анемия (недостатъчен брой червени кръвни клетки).

Псориатичният артрит е комбинация от псориазис и артрит. Симптомите включват възпаление на ставите, подуване, затруднено движение, болка и участъци на зачервена, лющеща се кожа (кожни лезии).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Repso

Не приемайте Repso

- ако сте **алергични** към лефлуномид (особено тежка кожна реакция, често придружена от висока температура, ставни болки, червени петна по кожата или мехури, например синдром на Стивънс-Джонсън) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6), или ако сте алергични към терифлуномид (използван за лечение на множествена склероза);
- ако имате **чернодробни проблеми**;
- ако страдате от тежко заболяване, което повлиява Вашата **имунна система**, например СПИН;
- ако имате **нарушения на костния мозък** или нисък брой на червените или белите

- кръвни клетки, или намален брой тромбоцити, вследствие на причини, различни от ревматоиден артрит или псориатичен артрит;
- ако имате **тежка инфекция**;
- ако имате **умерени до тежки бъбречни проблеми**;
- ако имате **много ниски нива на белтък в кръвта** (хипопротеинемия);
- ако сте **бременна**, мислите **че може би сте бременна** или **кърмите**;
- ако сте жена в детеродна възраст и не използвате ефективна контрацепция.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Repso

- ако Вие вече имате нисък брой на **червените или белите кръвни клетки** (анемия или левкопения), нисък брой тромбоцити, което може да усилва кървенето или появата на синини (тромбоцитопения), **понижена функция на костния мозък** или ако сте изложени на риск Вашият костен мозък да не функционира правилно, Вашият лекар може да Ви препоръча да приемате някои лекарства, които да ускорят отстраняването на Repso от Вашия организъм;
- ако **венците Ви се надуват и набъбнат**, имате **язви в устата** или **загубите зъби** (инфекциозно заболяване на устата, известно като улцерозен стоматит), консултирайте се с Вашия лекар, който може да Ви посъветва да спрете приема на Repso;
- ако **преминавате към друго лекарство** за лечение на ревматоиден артрит или наскоро сте приемали лекарства, които може да са опасни за Вашия черен дроб или кръвта, Вашият лекар може да Ви посъветва да приемате някои лекарства, които ускоряват отстраняването на Repso от организма или може да Ви наблюдава много внимателно, когато спрете да приемате Repso;
- ако някога сте имали **интерстициална белодробна болест** (получавали сте задух);
- ако някога сте имали **туберкулоза** или сте били в близък контакт с някой, който има или е имал туберкулоза. Вашият лекар може да направи изследвания, за да провери дали имате туберкулоза.
- ако сте **мъж** и искате да станете баща. Тъй като не може да се изключи вероятността за преминаване на Repso в спермата, надеждни контрацептивни мерки трябва да се прилагат по време на лечението с Repso. Мъжете, които желаят да станат бащи, трябва да се консултират със своя лекар, който ще им препоръча да спрат приема на Repso и да приемат някои лекарства, за да отстранят Repso бързо и в достатъчна степен от организма си. Ще е необходимо провеждане на кръвен тест, за да сте сигурни, че Repso е в достатъчна степен отстранен от организма Ви и ще трябва да изчакате допълнително най-малко 3 месеца, преди да се опитате да създавате деца.

В редки случаи Repso може да е причина за поява на проблеми в кръвта, черния дроб, белите дробове или нервите на ръцете или краката. Освен това, може да предизвика някои сериозни алергични реакции (включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS]) или да повиши вероятността за развитие на тежка инфекция. За повече информация по този въпрос, моля, прочетете точка 4 (Възможни нежелани реакции).

DRESS се появява първоначално като грипоподобни симптоми и обрив по лицето, след това обширен обрив с висока температура, повишени нива на чернодробните ензими при изследване на кръвта, повишаване на един вид бели кръвни клетки (еозинофилия) и увеличени лимфни възли.

Преди и по време на терапията с Repso Вашият лекар ще провежда **изследване на кръвта** на определени интервали от време. Това се налага, за да се контролира броят на кръвните клетки и състоянието на черния дроб. Тъй като Repso може да предизвика повишаване на артериалното налягане, Вашият лекар ще настоява да се измерва редовно.

Говорете с Вашия лекар, ако имате необяснима хронична диария. Вашият лекар може да извърши допълнителни изследвания за диференциална диагноза.

Деца и юноши

Repso не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Repso

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва и лекарства, отпускани без рецепта.

Особено, ако приемате което и да е от следните лекарства:

- **други лекарства за ревматоиден артрит**, като антималярийни средства (напр. хлорохин и хидроксихлорохин), интрамускулно или перорално злато, D-пенициламин, азатиоприн и други имunosупресивни лекарства (напр. метотрексат), тъй като тези комбинации не са препоръчителни;
- **варфарин** и други перорални лекарства, използвани за разреждане на кръвта, тъй като е необходимо наблюдение, за да се намали рискът от поява на нежелани реакции на това лекарство;
- **терифлуномид** за множествена склероза;
- **репаглинид, пиоглитазон, натеглинид или розиглитазон** за диабет;
- **даунорубицин, доксорубицин, паклитаксел или топотекан** за рак;
- **дулоксетин** за депресия, инконтиненция на урината или бъбречно заболяване при диабетици;
- **алосетрон** за лечение на тежка диария;
- **теофилин** за астма;
- **тизанидин**, миорелаксант;
- **орални контрацептиви** (съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел);
- **цефаклор, бензилпеницилин** (пеницилин G), **ципрофлоксацин** за инфекции;
- **индометацин, кетопрофен** за болка или възпаление;
- **фуросемид** за сърдечно заболяване (диуретик, отводняващо лекарство);
- **зидовудин** за HIV инфекция;
- **розувастатин, симвастатин, аторвастатин, правастатин** за хиперхолестеролемия (висок холестерол);
- **сулфасалазин** за възпалително заболяване на червата или ревматоиден артрит;
- **колестирамин** (използван за понижаване нивата на холестерола и за лечение на сърбеж, дължащ се на жълтеница) или активен въглен, тъй като тези лекарства може да понижат количеството на Repso, което се усвоява в организма Ви.
- **циметидин**, лекарство за лечение на киселини и пептични язви.

Ако вече сте на лечение с **нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)** и/или **кортикостероиди**, може да продължите да ги използвате, след като започнете да приемате Repso.

Ваксинации

Моля, консултирайте се с Вашия лекар, ако се налага да си направите каквато и да е ваксинация. Някои ваксини не трябва да се правят, докато приемате Repso, както и за определено време след спирането му.

Repso с храна, напитки и алкохол

Употребата на алкохол, докато приемате Repso, може да повиши риска от увреждане на черния дроб. Затова **не се препоръчва** по време на лечението да пиете алкохол.

Бременност и кърмене

Не приемайте Repso, ако сте бременна или мислите, че може би сте **бременна**. Ако сте бременна или забременеете, докато приемала Repso, рискът от раждане на бебе със сериозни вродени дефекти е повишен. Жените с детероден потенциал не трябва да приемат Repso, без да използват надеждни мерки за предпазване от забременяване, и трябва да използват надеждни мерки за предпазване от забременяване до 2 години след лечението.

Информирайте Вашия лекар, ако възнамерявате да забременеете след спиране на лечението с Repso, тъй като е необходимо да се уверите, че не са останали следи от Repso в организма Ви, преди да правите опити за забременяване. Това може да отнеме до 2 години. Това изчакване може да се съкрати до няколко седмици чрез приемането на лекарства, които ускоряват отстраняването на Repso от Вашия организъм.

Във всички случаи, трябва да бъде потвърдено чрез кръвни изследвания, че Repso е отстранен в достатъчна степен от Вашия организъм, като Вие трябва да изчакате най-малко още един месец, преди да забременеете.

За допълнителна информация за лабораторното изследване, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Ако имате съмнение, че сте бременна по време на лечението с Repso или през 2-те години след неговото спиране, трябва **незабавно** да се свържете с Вашия лекар за тест за бременност. При положителен тест за бременност, Вашият лекар може да Ви предложи лечение с определени лекарства за отстраняване на Repso бързо и в достатъчна степен от организма Ви, тъй като това може да намали риска за Вашето бебе.

Не приемайте Repso по време на кърмене, тъй като лефлуномид преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Repso може да предизвика замаяност. Това би повлияло Вашата способност за концентрация и правилна реакция. **Ако Ви се случи, не шофирайте и не работете с машини.**

Repso съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него, преди да приемате това лекарство.

3. Как да приемате Repso

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лекарят, който Ви е предписал лечение с Repso и Ви наблюдава, докато се лекувате, трябва да е специалист в лечението на ревматоиден артрит и псориатичен артрит.

Обичайната начална доза е 100 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни. След това дозата е:

- за ревматоиден артрит: 10 mg или 20 mg веднъж дневно, в зависимост от тежестта на заболяването.
- за псориатичен артрит: 20 mg веднъж дневно.

Таблетките Repso трябва да се **поглъщат цели** с голямо количество **вода**. Таблетките Repso може да се приемат със или без храна.

Преди да почувствате подобрение в състоянието си ще минат 4 до 6 седмици. Някои хора забелязват допълнително подобрение след още 4 до 6 месеца лечение.

Обикновено ще приемате Repso за дълъг период от време.

Ако сте приели повече от необходимата доза Repso

Ако Вие или някой друг е погълнал голямо количество таблетки наведнъж или мислите, че дете е погълнало някакви таблетки, веднага се обадете в най-близкия център за спешна помощ или на Вашия лекар. Моля, носете със себе си тази листовка, останали таблетки и опаковката, така че лекарите да знаят какви таблетки са погълнати.

Ако сте пропуснали да приемете Repso

Ако сте забравили да вземете доза, вземете я веднага след като си спомните. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно се обадете на Вашия лекар и спрете употребата на Repso

- ако почувствате **слабост**, световъртеж или замаяност, или имате **задух**, тъй като това може да са признаци на сериозна алергична реакция;
- ако получите **кожен обрив** или **язви в устата**, тъй като те може да са показател за тежки, понякога животозастрашаващи реакции (например синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS]), вижте точка 2.

Уведомете Вашия лекар **незабавно**, ако получите

- **бледа кожа, уморяемост** или **поява на синини**, тъй като те може да показват нарушения на кръвта, причинени от промяна в баланса на различните видове кръвни клетки, които съставляват кръвта;
- **уморяемост, болка в корема** или **жълтеница** (жълто оцветяване на очите или кожата), тъй като те може да показват наличие на сериозни състояния, като чернодробна недостатъчност, което може да е фатално;
- каквито и да е симптоми на инфекция, като **повишена температура, възпалено гърло** или **кашлица**, тъй като това лекарство може да повиши Вашата податливост към тежки инфекции, които може да са животозастрашаващи;
- **кашлица** или **проблеми с дишането**, тъй като това може да означава проблеми с белия дроб (интерстициална белодробна болест или белодробна хипертония);
- необичайно изтръпване, слабост или болка в ръцете или стъпалата, тъй като това може да е признак на проблеми с нервите (периферна невропатия).

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- леко повишение на кръвното налягане;
- слабо намален брой бели кръвни клетки, което може да повиши вероятността за инфекция (левкопения);
- кожна чувствителност, т.е. парене, боцкане, сърбеж или изтръпване (парестезия);
- главоболие;
- замаяност;
- диария;
- колит;
- гадене;
- повръщане;
- язви в устата или възпаление;
- коремна болка;
- усилен косопад;
- екзема;
- обрив;
- сърбеж;
- суха кожа;

- болка, подуване и чувствителност, най-често по ръцете, китките или стъпалата;
- повишени стойности на някои ензими в кръвта (креатининфосфокиназа);
- загуба на апетит;
- отслабване на тегло (обикновено незначително);
- загуба или липса на сила (слабост);
- леки алергични реакции;
- повишени стойности на някои чернодробни показатели;
- проблеми с нервите на ръцете или краката (периферна невропатия).

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 до 100 души)

- намален брой червени кръвни клетки, което може да предизвика бледост на кожата или задух (анемия);
- леко намаление на тромбоцитите, което повишава риска от кръвене или поява на синини;
- нарушения на вкуса;
- копривна треска (уртикария);
- скъсване на сухожилие;
- ниски нива на калия в кръвта, което може да причини мускулна слабост, потрепвания или неравномерен сърдечен ритъм;
- повишение на нивата на мазнините в кръвта (холестерол и триглицериди);
- намаление на нивата на фосфатите в кръвта;
- тревожност.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1000 души)

- силно повишение на кръвното налягане;
- намаляване на броя на всички кръвни клетки (панцитопения);
- ясно изразено понижаване на броя на белите кръвни клетки, което прави развитието на инфекции по-вероятно (левкопения);
- увеличение на броя на кръвните клетки, наречени еозинофили (еозинофилия);
- възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест), което може да е фатално;
- повишение на лактат дехидрогеназата (кръвен ензим);
- тежки инфекции (включително сепсис), които може да са фатални;
- хепатит (възпаление на черния дроб);
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от черния дроб, или проблеми на кръвта (жълтеница).

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000)

- инфекция, която се характеризира с висока температура, възпалено гърло, кожни лезии и изключително силно намаление на белите кръвни клетки (агранулоцитоза);
- възпаление на задстомашната жлеза, което предизвиква силна болка в корема и гърба;
- тежки, понякога животозастрашаващи реакции (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе);
- тежки алергични реакции;
- възпаление на малките кръвоносни съдове (васкулит, включително кожен некротизиращ васкулит);
- тежко чернодробно увреждане (например чернодробна недостатъчност, чернодробна некроза), която може да е фатална.

Други нежелани реакции, като бъбречна недостатъчност, понижаване на нивото на пикочна киселина в кръвта, белодробна хипертония, безплодие при мъже (което е обратимо след спиране на лечението с това лекарство), кожен лупус (характеризиращ се с обрив/зачервяване на кожни участъци, които са изложени на светлина), псориазис (ново появил се или влошаващ се) и DRESS (вижте по-горе и точка 2), също могат да се появят с неизвестна честота.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка

нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Когато съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Repso

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, блистера или опаковката за таблетки след “Годен до:/EXP:” Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

За таблетки в опаковки за таблетки: Да не се съхранява над 30°C.

За таблетки в блистери: Да не се съхранява над 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Repso

- Активното вещество е лефлуномид.
 - Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg лефлуномид.
- Другите съставки са (вижте точка 2 „Repso съдържа лактоза”):
 - Ядро на таблетката: лактоза монохидрат, повидон, кросповидон тип А, прежелатинизирано нишесте (царевично), талк, колоиден, безводен силициев диоксид, безводна лактоза и магнезиев стеарат.
 - Таблетна обвивка: титанов диоксид, полидекстроза, хипромелоза, триетил цитрат и макрогол 8000.

Как изглежда Repso и какво съдържа опаковката

Repso 20 mg филмирани таблетки са бели, кръгли филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение “20” от едната страна и “L” от другата.

Repso, предлаган в опаковки за таблетки, е в опаковки от 30 и 100 филмирани таблетки.

Repso, предлаган в блистери, е в опаковки от 28, 30 и 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

Производители

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Slovenija

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

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

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/ПГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба