

In vitro ispitivanja inhibicije u ljudskim jetrenim mikrosomima ukazuju da su citokromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 i 3A4 uključeni u metabolizam leflunomida. U *in vivo* ispitivanjima interakcija s leflunomidom i cimetidinom (nespecifičnim slabim inhibitorom citokroma P450 (CYP)) nije opažen značajan utjecaj na izloženost A771726. Nakon istodobne primjene pojedinačne doze leflunomida u osoba koje su primale višestruke doze rifampicina (nespecifičnog induktora citokroma P450), vršne koncentracije A771726 porasle su za 40%, dok se vrijednost AUC nije značajno promijenila. Nije jasan mehanizam tog učinka.

Utjecaj leflunomida na druge lijekove

Oralni kontraceptivi

U ispitivanju u kojem se zdravim ženama leflunomid davao istodobno s trifaznim oralnim kontraceptivima koji su sadržavali 30 µg etiniloestradiola nije zabilježena smanjena kontracepcijska aktivnost pilule, dok je farmakokinetika A771726 bila u predvidljivim rasponima. Farmakokinetička interakcija s oralnim kontraceptivima primjećena je za A771726 (vidjeti ispod).

Sljedeća farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja interakcija provedena su za A771726 (glavni aktivni metabolit leflunomida). Budući da se slične interakcije među lijekovima ne mogu isključiti za leflunomid u preporučenim dozama, sljedeći rezultati ispitivanja i preporuke moraju se razmotriti u bolesnika liječenih leflunomidom:

Učinak na repaglinid (CYP2C8 supstrat)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC (1,7 odnosno 3,4 puta) za repaglinid, nakon ponovljenih doza A771726, što ukazuje da je A771726 inhibitor CYP2C8 *in vivo*. Stoga, preporučuje se praćenje bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji se metaboliziraju uz CYP2C8, kao što su repaglinid, paklitaksel, pioglitazon ili rozigitazon, zbog moguće povećane izloženosti lijeku.

Učinak na kofein (CYP1A2 supstrat)

Ponovljene doze A771726 smanjile su prosječnu C_{max} i AUC kofeina (CYP1A2 supstrat) za 18%, odnosno za 55%, što ukazuje da bi A771726 mogao biti slabi induktor CYP1A2 *in vivo*. Stoga se lijekovi koji se metaboliziraju uz CYP1A2 (kao što su duloksetin, alosetron, teofilin i tizanidin) moraju oprezno koristiti tijekom liječenja leflunomidom, budući da može doći do smanjenja djelotvornosti ovih lijekova.

Učinak na supstrate organskog anionskog transportera 3 (OAT 3)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC (1,43 odnosno 1,54 puta) za cefaklor, nakon ponovljenih doza A771726, što ukazuje da je A771726 inhibitor OAT3 *in vivo*. Stoga, preporučuje se oprez kod istodobne primjene leflunomida sa supstratima OAT3, kao što su cefaklor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat, zidovudin.

Učinak na supstrate BCRP (protein za rezistenciju na karcinom dojke, engl. Breast Cancer Resistance Protein) i/ili supstrate organskog anionskog transportnog polipeptida B1 i B3 (OATP1B1/B3)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC (2,65 odnosno 2,51 puta) za rosuvastatin, nakon ponovljenih doza A771726. Međutim, nije zabilježen očiti utjecaj ovog povećanja izloženosti rosuvastatinu u plazmi na aktivnost HMG-CoA reduktaze. Ako se koriste zajedno, doza rosuvastatina ne smije prijeći 10 mg jedanput dnevno. Za ostale supstrate BCRP (npr. metotreksat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doksorubicin) i OATP porodice, osobito inhibitore HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotreksat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), istodobna primjena se također mora provoditi uz oprez. Bolesnike je potrebno pomno pratiti zbog znakova i simptoma pretjerane izloženosti lijekovima i potrebno je razmotriti smanjenje doze tih lijekova.

Učinak na oralne kontraceptive (0,03 mg etinilestradiol i 0,15 mg levonorgestrel)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC₀₋₂₄ (1,58 odnosno 1,54 puta) za etinilestradiol i povećanje prosječne C_{max} i AUC₀₋₂₄ (1,33 odnosno 1,41 puta) za levonorgestrel, nakon ponovljenih doza A771726. Iako se ne očekuje negativan utjecaj ove interakcije na djelotvornost oralnih kontraceptiva, potrebno je razmotriti vrstu terapije oralnim kontraceptivima.

Učinak na varfarin (CYP2C9 supstrat)

Ponovljene doze A771726 nisu imale učinak na farmakokinetiku S-varfarina, što ukazuje da A771726 nije niti inhibitor ni induktor CYP2C9. Ipak, primjećeno je 25%-tno smanjenje vršne vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (INR) kod istodobne primjene A771726 s varfarinom, u usporedbi s monoterapijom varfarinom. Stoga, kod istodobne primjene varfarina, preporučuje se pomno praćenje i nadzor INR-a.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sumnja se da aktivni metabolit leflunomida, A771726, uzrokuje teške defekte novorođenčeta kad se primjenjuje tijekom trudnoće. Repso je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i do dvije godine nakon liječenja (vidjeti „razdoblje čekanja“ u nastavku teksta) ili do 11 dana nakon liječenja (vidjeti „skraćeni postupak eliminacije“ u nastavku teksta).

Bolesnice treba savjetovati da u slučaju kašnjenja menstruacije ili sumnje na trudnoću odmah obavijeste liječnika zbog provođenja testa na trudnoću. Ako je test pozitivan, liječnik mora razgovarati s bolesnicom o riziku za trudnoću. Naime, brzo smanjenje koncentracije aktivnog metabolita leflunomida u krvi, uvođenjem kasnije opisanog postupka eliminacije lijeka, može pri prvom kašnjenju menstruacije smanjiti rizik za fetus.

U manjem prospektivnom ispitivanju u žena (n=64) koje su neplanirano ostale u drugom stanju dok su uzimale leflunomid u trajanju od ne više od tri tjedna nakon začeća i nakon postupka eliminacije lijeka nisu zabilježene značajne razlike (p=0,13) u cjelokupnoj stopi većih strukturalnih oštećenja (5,4%) u odnosu na bilo koju od komparativnih skupina (4,2% u bolesnih žena [n=108] i 4,2% u zdravih trudnica [n=78]).

Za žene koje se liječe leflunomidom a planiraju trudnoću preporučuje se jedan od sljedećih postupaka kako bi se osiguralo da fetus ne bude izložen toksičnim koncentracijama A771726 (ciljna koncentracija niža od 0,02 mg/l):

Razdoblje čekanja

Očekuje se da će se koncentracija A771726 u plazmi, viša od 0,02 mg/l, zadržati duže vrijeme. Smanjenje koncentracije A771726 u plazmi na razinu nižu od 0,02 mg/l očekuje se za oko dvije godine nakon prekida liječenja leflunomidom.

Nakon dvogodišnjeg čekanja koncentracija A771726 mjeri se prvi put. Nakon toga, koncentracija A771726 u plazmi ponovno se mora izmjeriti nakon najmanje 14 dana. Ako su obje koncentracije niže od 0,02 mg/l, ne očekuje se teratogeni rizik.

Za dodatne informacije o ispitivanju uzorka obratite se nositelju odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet ili njegovom lokalnom predstavniku (vidjeti dio 7).

Ispiranje („washout“ postupak)

Nakon prekida uzimanja leflunomida treba primijeniti:

- kolestiramin 8 g tri puta na dan tijekom 11 dana,
- alternativno, 50 g aktivnog ugljena u prahu četiri puta na dan tijekom 11 dana.

Međutim, nakon primjene bilo kojeg navedenog ispiranja („washout“ postupak) potrebno je provjeriti koncentraciju u plazmi na osnovi dva testa provedena u razmaku od najmanje 14 dana i uz razdoblje čekanja od najmanje mjesec i pol između prvog nalaza koncentracije u plazmi niže od 0,02 mg/l i začeca.

Ženama reproduktivne dobi treba reći da moraju proći dvije godine od prekida liječenja do moguće trudnoće. Ako nije moguće čekati dvije godine uz odgovarajuću kontracepciju, preporučuje se profilaktički započeti ispiranje („washout“ postupak).

Kolestiramin i aktivni ugljen u prahu mogu utjecati na apsorpciju estrogena i progesterona. Stoga se kontracepcija oralnim kontraceptivima ne može smatrati pouzdanom tijekom postupka eliminacije u kojima se primjenjuje kolestiramin ili aktivni ugljen u prahu. Preporučuje se primjena alternativnih metoda kontracepcije.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazuju da se leflunomid i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Dojilje, stoga, ne smiju uzimati leflunomid.

Plodnost

Rezultati ispitivanja plodnosti na životinjama pokazali su da nema učinka na plodnost u mužjaka i ženki, ali su u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza bili opaženi štetni učinci na reproduktivnim organima mužjaka (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

U slučaju pojave nuspojava, poput omaglice, može biti oslabljena bolesnikova sposobnost koncentracije i reakcija. U tim slučajevima bolesnici trebaju izbjegavati upravljanje vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave tijekom primjene leflunomida su: blagi porast krvnog tlaka, leukopenija, parestezija, glavobolja, omaglica, proljev, mučnina, povraćanje, poremećaji sluznice usne šupljine (npr. aftozni stomatitis, ulceracije u ustima), bol u trbuhu, pojačani gubitak kose, ekcem, osip (uključujući makulopapulozni osip), svrbež, suha koža, tenosinovitis, povećanje CPK, anoreksija, gubitak težine (obično beznačajan), astenija, blage alergijske reakcije i porast jetrenih parametara (transaminaze (osobito ALT), manje često gama-GT, alkalna fosfataza, bilirubin).

Tablični popis nuspojava

Skupine učestalosti definirane su prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (nije moguće procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Rijetko: teške infekcije, uključujući sepsu koja može biti smrtonosna

Kao i druge tvari s imunosupresivnim potencijalom, leflunomid može povećati osjetljivost na infekcije, uključujući i oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4). Stoga i ukupna incidencija infekcija također može porasti (osobito rinitisa, bronhitisa i pneumonije).

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Neki od imunosupresivnih lijekova mogu povećati rizik od pojave tumora, osobito limfoproliferativnih poremećaja.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: leukopenija (leukociti > 2 g/l).
Manje često: anemija, blaga trombocitopenija (trombociti <100 g/l).
Rijetko: pancitopenija (vjerojatno povezana s antiproliferativnim mehanizmom djelovanja), leukopenija (leukociti <2 g/l), eozinofilija
Vrlo rijetko: agranulocitoza

Nedavno, istodobno ili naknadno uzimanje potencijalno mijelotoksičnih lijekova može povećati rizik od takvih hematoloških učinaka.

Poremećaji imunološkog sustava

Često: blage alergijske reakcije
Vrlo rijetko: teške anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vaskulitis, uključujući kožni nekrotizirajući vaskulitis

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: povećanje CPK
Manje često: hipokalijemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija
Rijetko: povećanje LDH
Nepoznato: hipouricemija

Psijatrijski poremećaji

Manje često: anksioznost

Poremećaji živčanog sustava

Često: parestezija, glavobolja, omaglica, periferna neuropatija

Srčani poremećaji

Često: blagi porast krvnog tlaka
Rijetko: značajan porast krvnog tlaka

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko: intersticijska plućna bolest (uključujući intersticijski pneumonitis), koja može biti smrtonosna
Nepoznato: plućna hipertenzija

Poremećaji probavnog sustava

Često: proljev, mučnina, povraćanje, poremećaji sluznice usne šupljine (npr. aftozni stomatitis, ulceracije u ustima), bol u trbuhu; kolitis, uključujući mikroskopski kolitis poput limfocitnog kolitisa, kolagenog kolitisa

Manje često: poremećaji okusa
Vrlo rijetko: pankreatitis

Poremećaji jetre i žuči

Često: povišene vrijednosti jetrenih enzima (transaminaze (posebno ALT), rjeđe gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina)
Rijetko: hepatitis, žutica/kolestaza
Vrlo rijetko: teško oštećenje jetre poput zatajenja jetre i akutne hepatičke nekroze koja može završiti smrtnim ishodom

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: pojačani gubitak kose, ekcem, osip (uključujući makulopapulozni osip), svrbež, suha koža
Manje često: urtikarija
Vrlo rijetko: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
Nepoznato: kožni eritemski lupus, pustularna psorijaza ili pogoršanje psorijaze, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS)

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: tenosinovitis
Manje često: ruptura tetive

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: zatajenje bubrega

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Nepoznato: granično (reverzibilno) smanjenje koncentracije spermija, ukupnog broja spermija i brze progresivne pokretljivosti

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: anoreksija, gubitak težine (obično neznačajan), astenija

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Postoje izvješća o kroničnom predoziranju bolesnika koji su uzimali leflunomid u dozama do pet puta većima od preporučene dnevne doze, kao i izvješća o akutnom predoziranju u odraslih i djece. U većini prijavljenih slučajeva predoziranja nije bilo nuspojava. Nuspojave u skladu sa sigurnosnim profilom leflunomida bile su: bol u trbuhu, mučnina, proljev, povišene vrijednosti jetrenih enzima, anemija, leukopenija, svrbež i osip.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja ili toksičnosti preporučuje se kolestiramin ili aktivni ugljen kako bi se ubrzala eliminacija. Kolestiramin u dozi od 8 g primijenjen oralno tri puta tijekom 24 sata u tri zdrava dobrovoljca smanjio je koncentraciju A771726 u plazmi za oko 40% u 24 sata, te za 49% do 65% u 48 sati.

Primjenom aktivnog ugljena (prašak pripremljen kao suspenzija) oralno ili putem nazogastrične sonde (50 g svakih 6 sati tijekom 24 sata) smanjila se koncentracija aktivnog metabolita A771726 za 37% u roku od 24 sata i za 48% u roku od 48 sati.

Ispiranje („washout“ postupak) može se ponoviti ako je klinički potrebno.

Studije s hemodijalizom i kroničnom ambulantom peritonealnom dijalizom upućuju da se A771726, primarni metabolit leflunomida, ne može dijalizirati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA13.

Farmakologija u ljudi

Leflunomid je antireumatik s antiproliferativnim svojstvima koji modificira tijek bolesti.

Farmakologija u životinja

Leflunomid je učinkovit na životinjskim modelima artritisa i ostalih autoimunih bolesti te transplantacije uglavnom ako se primjenjuje u fazi senzibilizacije. Ima imunomodulirajuća/imunosupresivna svojstva, djeluje antiproliferativno i ima protuupalna svojstva. Leflunomid pokazuje najbolje zaštitne učinke na životinjskim modelima u autoimunim bolestima kad se primjenjuje u ranoj fazi progresije bolesti.

In vivo se brzo i gotovo potpuno metabolizira u A771726, koji je aktivan *in vitro* te se smatra odgovornim za terapijski učinak.

Mehanizam djelovanja

A771726, aktivni metabolit leflunomida, inhibira humani enzim dihidroorotat dehidrogenazu (DHODH) i djeluje antiproliferativno.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

Djelotvornost leflunomida u liječenju reumatoidnog artritisa pokazala se u 4 kontrolirana ispitivanja (1 u fazi II i 3 u fazi III). U ispitivanju faze II, YU203, 402 randomizirana bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom dobivala su placebo (n=102), leflunomid 5 mg/dan (n=95), 10 mg/dan (n=101) ili 25 mg/dan (n=104). Liječenje je trajalo 6 mjeseci.

Svi bolesnici koji su uzimali leflunomid u ispitivanjima faze III počeli su s dozom od 100 mg tijekom tri dana.

U studiji MN301, 358 randomiziranih bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom uzimalo je leflunomid 20 mg/dan (n=133), sulfasalazin 2 g/dan (n=133) ili placebo (n= 92). Liječenje je trajalo 6 mjeseci.

Studija MN303 bila je neobavezni slijepi šestomjesečni nastavak studije MN301 bez placeba, što je rezultiralo 12-mjesečnom usporedbom leflunomida i sulfasalazina.

U studiji MN302 bilo je 999 randomiziranih bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritismom koji su primali leflunomid 20 mg/dan (n=501) ili metotreksat 7,5 mg/tjedan, s povećanjem doze na 15 mg/tjedan (n=498). Folati su nadoknađivani prema potrebi i uzimalo ih je samo 10% bolesnika. Liječenje je trajalo 12 mjeseci.

U studiji US301, 482 randomizirana bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritismom primala su leflunomid 20 mg/dan (n=182), metotreksat 7,5 mg/tjedan, s povećanjem doze na 15 mg/tjedan (n=182), ili placebo (n=118). Svi bolesnici primali su 1 mg folata dvaput na dan. Liječenje je trajalo 12 mjeseci.

Leflunomid u dnevnoj dozi od najmanje 10 mg (10 do 25 mg u studiji YU203, 20 mg u studijama MN301 i US301) bio je statistički značajno bolji u odnosu na placebo u smanjivanju znakova i simptoma reumatoidnog artritisa u sva 3 placebom-kontrolirana ispitivanja. Stope terapijskog odgovora prema ACR-u (*American College of Rheumatology*) u studiji YU203 bile su 27,7% za placebo, 31,9% za 5 mg/dan, 50,5% za 10 mg/dan i 54,5% za 25 mg/dan. U studijama faze III terapijske stope prema ACR-u bile su 54,6% za leflunomid 20 mg/dan naspram 28,6% za placebo (studija MN301), odnosno 49,4% naspram 26,3% (studija US301). Nakon 12 mjeseci aktivnog liječenja stopa odgovora prema ACR-u u bolesnika koji su primali leflunomid bila je 52,3% (studije MN301/303), 50,5% (studija MN302) i 49,4% (studija US301) u usporedbi s 53,8% (studije MN301/303) u bolesnika koji su primali sulfasalazin te 64,8% (studija MN302) i 43,9% (studija US301) u bolesnika koji su primali metotreksat. U studiji MN302 leflunomid je bio značajno manje učinkovit od metotreksata. Međutim, u studiji US301 nisu zabilježene statistički značajne razlike između leflunomida i metotreksata u vrijednostima primarne djelotvornosti. Nije bilo značajnih razlika između leflunomida i sulfasalazina (studija MN301). Terapijski učinak leflunomida bio je očigledan nakon mjesec dana, a stabiliziran nakon 3 do 6 mjeseci, što se nastavilo u daljnjem tijeku liječenja.

Randomiziranom, dvostruko slijepom, neinfornom studijom paralelnih grupa uspoređivala se relativna učinkovitost dviju različitih dnevnih doza održavanja leflunomida, odnosno 10 i 20 mg. Iz dobivenih rezultata moglo se zaključiti da je učinkovitost dnevne doze održavanja od 20 mg bolja, dok je sigurnosni profil bolji kod dnevne doze održavanja od 10 mg.

Pedijatrijska populacija

Leflunomid je ispitivan u jednom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju na 94 bolesnika (47 po skupini) s poliartikularnim oblikom juvenilnog reumatoidnog artritisa. Bolesnici su bili u dobi između 3 i 17 godina, imali su aktivni poliartikularni oblik juvenilnog reumatoidnog artritisa, bez obzira na tip nastupa bolesti i do tada nisu primali metotreksat ili leflunomid. U ovom su se ispitivanju udarna doza i doza održavanja leflunomida zasnivale na 3 kategorije tjelesne težine: <20 kg, 20-40 kg i >40 kg. Nakon 16 tjedana liječenja razlika u poboljšanju stanja JRA prema definiciji DOI (od engl. *Definition of Improvement*) bila je statistički značajna u korist metotreksata s definicijom poboljšanja $\geq 30\%$ ($p=0,02$). U bolesnika u kojih je zabilježen odgovor na liječenje on se održao kroz 48 tjedana (vidjeti dio 4.2.).

Čini se da je obrazac pojavljivanja nuspojava leflunomida i metotreksata sličan, ali doza korištena kod lakših ispitanika dovela je do relativno slabe izloženosti (vidjeti dio 5.2.). Iz tih podataka nije moguće preporučiti učinkovitu i sigurnu dozu.

Psorijatični artritis

Djelotvornost leflunomida u liječenju psorijatičnog artritisa pokazala se u jednoj kontroliranoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji 3L01 na 188 bolesnika sa psorijatičnim artritismom. Liječeni su dozom od 20 mg/dan, a liječenje je trajalo 6 mjeseci.

Leflunomid, 20 mg dnevno, pokazao se značajno boljim u smanjenju simptoma artritisa u odnosu na placebo u bolesnika sa psorijatičnim artritisom: od bolesnika koji su odgovorili na liječenje prema kriterijima PsARC (*Psoriatic Arthritis Treatment Response Criteria*) 59% bilo je u skupini liječenoj leflunomidom, a 29,7% u skupini koja je primala placebo u trajanju od 6 mjeseci ($p < 0,0001$). Učinak leflunomida na poboljšanje funkcionalne sposobnosti i smanjenje kožnih lezija bio je umjeren.

Postmarketinške studije

U randomiziranoj studiji ispitivana je klinička djelotvornost, stopom odgovora u bolesnika s ranim stadijem reumatoidnog artritisa koji prethodno nisu uzimali DMARD ($n=121$). Bolesnici su podijeljeni u dvije paralelne skupine i dobivali su ili 20 mg ili 100 mg leflunomida tijekom prvih tri dana dvostruko slijepog ispitivanja. Nakon početnog razdoblja uslijedilo je otvoreno ispitivanje doze održavanja u trajanju od tri mjeseca, tijekom kojeg su obje skupine dobivale leflunomid u dozi od 20 mg na dan. Nije zabilježen porast cjelokupne koristi u ispitivanoj populaciji koja je dobivala udarnu dozu. Sigurnosni podaci dobiveni za obje skupine bili su konzistentni s poznatim sigurnosnim profilom leflunomida, ali je incidencija gastrointestinalnih poremećaja i povišenih jetrenih enzima bila viša u bolesnika koji su primali udarnu dozu od 100 mg leflunomida.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Leflunomid se brzo metabolizira u aktivni metabolit, A771726, prvim prolaskom kroz stijenku crijeva i jetru (otvaranje prstena). U ispitivanjima radioaktivno obilježenog ^{14}C -leflunomida u tri zdrava dobrovoljca nije otkriven nepromijenjeni leflunomid u plazmi, mokraći ili stolici. U ostalim ispitivanjima rijetko je zabilježena koncentracija nepromijenjenog leflunomida u plazmi (izmjerena u ng/ml). Jedini otkriveni radioaktivno obilježeni metabolit u plazmi bio je A771726. Taj je metabolit odgovoran za gotovo svu *in vivo* aktivnost leflunomida.

Apsorpcija

Prema podacima iz istraživanja s ^{14}C , najmanje 82% do 95% doze se apsorbira. Vrijeme do postizanja vršne koncentracije A771726 u plazmi jako varira. Vršna koncentracija u plazmi može se pojaviti od 1 do 24 sata nakon jednokratne primjene. Leflunomid se može uzimati s hranom jer se opseg apsorpcije može usporediti s onim kad se uzima naželu. Zbog veoma dugog poluvijeka A771726 (oko 2 tjedna) u kliničkim je ispitivanjima primjenjivana udarna doza od 100 mg tijekom 3 dana kako bi se ubrzalo postizanje stanja dinamičke ravnoteže A771726. Procjenjuje se da bi bez takve udarne doze lijek bilo potrebno uzimati skoro dva mjeseca kako bi se postiglo stanje dinamičke ravnoteže koncentracija lijeka u plazmi. U ispitivanjima višekratnih doza u bolesnika s reumatoidnim artritisom, farmakokinetički parametri A771726 bili su linearni u rasponu doza od 5 do 25 mg. U tim ispitivanjima klinički učinak bio je usko povezan s koncentracijom A771726 u plazmi i dnevnim doziranjem leflunomida. Pri dozi od 20 mg/dan prosječna koncentracija A771726 u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je oko 35 $\mu\text{g/ml}$. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže kumulira se oko 33 do 35 puta u usporedbi s koncentracijom kod primjene jedne doze.

Distribucija

U ljudskoj se plazmi A771726 značajno veže za proteine plazme (albumin). Nevezana frakcija A771726 iznosi oko 0,62%. Vežanje A771726 je linearno u rasponu terapijskih koncentracija. Vežanje A771726 blago je smanjeno i varijabilnije u plazmi bolesnika s reumatoidnim artritisom ili kroničnom insuficijencijom bubrega. Ekstenzivnim vezanjem za proteine A771726 može istisnuti ostale lijekove koji se snažno vežu za proteine plazme. U *in vitro* ispitivanjima interakcija s varfarinom kod vezanja za proteine plazme nisu zabilježene interakcije pri klinički relevantnim koncentracijama. Slična ispitivanja pokazala su da ibuprofen i diklofenak ne istiskuju A771726, dok je nevezana frakcija A771726 povećana 2 do 3 puta u prisutnosti tolbutamida. A771726 istiskuje ibuprofen, diklofenak i tolbutamid, ali se nevezana frakcija tih lijekova povećava za samo 10% do 50%. Nema indicija da su ti učinci klinički značajni. Zbog ekstenzivnog vezanja za bjelančevine A771726 ima mali prividni volumen distribucije (oko 11 litara). Nema preferencijalnog preuzimanja u eritrocitima.

Biotransformacija

Leflunomid se metabolizira u jedan glavni (A771726) i više manjih metabolita, uključujući (4-trifluorometilanilin). Metaboličku biotransformaciju leflunomida u A771726 i naknadni metabolizam A771726 ne kontrolira niti jedan enzim i pokazalo se da se odvijaju u mikrosomalnim i citosolnim staničnim dijelovima. Ispitivanja interakcija s cimetidinom (nespecifični inhibitor citokroma P450) i rifampicinom (nespecifični induktor citokroma P450) pokazuju da CYP enzimi sudjeluju *in vivo* u metabolizmu leflunomida tek u manjoj mjeri.

Eliminacija

Eliminacija A771726 je spora i karakterizirana je prividnim klirensom od oko 31 ml/sat. Poluvijek eliminacije u bolesnika iznosi oko 2 tjedna. Nakon primjene radioaktivno obilježenog leflunomida, radioaktivnost se jednako pojavila u stolici, vjerojatno eliminacijom putem žuči, i u mokraći. A771726 se još mogao otkriti u mokraći i stolici 36 dana nakon primjene jedne doze. Glavni metaboliti u mokraći bili su glukuronidi proizašli iz leflunomida (uglavnom u uzorcima od 0 do 24 sata) i derivati oksanilne kiseline A771726. Glavna komponenta u stolici bio je A771726.

Zabilježeno je da peroralna primjena suspenzije aktivnog ugljika ili kolestiramina u ljudi ubrzava i značajno povećava stupanj eliminacije A771726 i smanjuje njegovu koncentraciju u plazmi (vidjeti dio 4.9.). Smatra se da se taj učinak postiže gastrointestinalnom dijalizom ili prekidom enterohepatičke recirkulacije.

Oštećenje bubrežne funkcije

Jednu oralnu dozu od 100 mg leflunomida primila su 3 hemodijalizirana bolesnika i 3 bolesnika na kontinuiranoj peritonealnoj dijalizi (CAPD). Farmakokinetika A771726 u bolesnika na kontinuiranoj peritonealnoj dijalizi (CAPD) bila je slična onoj u zdravih dobrovoljaca. Znatno brža eliminacija A771726 zapažena je u hemodijaliziranih bolesnika, što nije bilo povezano s ekstrakcijom lijeka u dijalizat.

Oštećenje jetrene funkcije

Nema raspoloživih podataka o liječenju bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom. Aktivni metabolit A771726 ekstenzivno se veže za proteine plazme i uklanja jetrenim metabolizmom te izlučuje putem žuči. Jetrena disfunkcija može utjecati na te procese.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika A771726 nakon oralne primjene leflunomida ispitivana je u 73 pedijatrijska bolesnika u dobi od 3 do 17 godina s poliartikuliranim oblikom juvenilnog reumatoidnog artritisa (JRA). Rezultati populacijske farmakokinetičke analize tih ispitivanja pokazuju da su pedijatrijski bolesnici tjelesne težine ≤ 40 kg imali smanjenu sistemsku izloženost (mjerenu s C_{ss}) A771726 u odnosu na odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom (vidjeti dio 4.2.).

Starije osobe

Podaci o farmakokinetici u starijih osoba (>65 godina) ograničeni su, ali odgovaraju farmakokinetici mlađih odraslih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost leflunomida, primijenjenog oralno i intraperitonealno, ispitivana je na miševima i štakorima. Ponavljana oralna primjena leflunomida na miševima do tri mjeseca, štakorima i psima do 6 mjeseci te majmunima do jednog mjeseca pokazala je da je toksičnost najočitija na koštanoj srži, krvi, gastrointestinalnom sustavu, koži, slezeni, timusu i limfnim čvorovima.

Glavni učinci bili su anemija, leukopenija, smanjen broj trombocita i panmijelopatija i oni pokazuju osnovni način djelovanja tog spoja (inhibicija sinteze DNK). U štakora i pasa nađena su Heinzova tjelešca i/ili Howell-Jolly tjelešca. Ostali učinci zabilježeni na srcu, jetri, rožnici i respiratornom sustavu mogu se objasniti pojavom infekcije povezane s imunosupresijom. Toksičnost u životinja zabilježena je pri primjeni doza koje odgovaraju terapijskim dozama u ljudi.

Leflunomid nije pokazao mutageno djelovanje. Međutim, sporedni metabolit TFMA (4-trifluorometilanilin) uzrokovao je klastogenost i točkaste mutacije *in vitro*, dok su nedostatne informacije o njegovom potencijalu izazivanja tog učinka *in vivo*.

U ispitivanjima kancerogenosti u štakora, leflunomid nije pokazivao karcinogeni potencijal. U ispitivanjima kancerogenosti u miševa zabilježena je povećana incidencija malignog limfoma u mužjaka koji su primali najviše doze, što se pripisuje imunosupresivnom djelovanju leflunomida. U ženki miševa zabilježena je povećana incidencija (ovisna o dozi) bronhiolo-alveolarnih adenoma i karcinoma pluća. Nije sigurno jesu li ti nalazi u miševa značajni za kliničku primjenu leflunomida.

Leflunomid nije pokazao antigena svojstva na životinjskim modelima.

Leflunomid je bio embriotoksičan i teratogen u štakora i kunića u terapijskim dozama za ljude te je izazvao nuspojave na reproduktivnim organima mužjaka pri istraživanjima toksičnosti ponovljenih doza. Fertilitet nije bila smanjena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Repsa 10 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

laktoza hidrat

povidon

krospovidon vrste A

škrob, prethodno geliran (kukuruzni)

talk

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

laktoza, bezvodna

magnezijev stearat

Ovojnica tablete

titanijev dioksid (E171)

polidekstroza (E1200)

hipromeloza (E464)

trietilcitrat (E1505)

makrogol 8000

Repsa 20 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

laktoza hidrat

povidon

krospovidon vrste A

škrob, prethodno geliran (kukuruzni)

talk

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

laktoza, bezvodna

magnezijev stearat

Ovojnica tablete

titanijev dioksid (E171)
hipromeloza (E464)
makrogol 400
željezov oksid, žuti (E172)
polisorb (E433)
boja Quinoline Yellow Aluminium lake (E104)
boja Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Repsol 10 mg filmom obložene tablete

HDPE spremnici za tablete: 2 godine.

Blisteri: 2 godine.

Repsol 20 mg filmom obložene tablete

HDPE spremnici za tablete: 2 godine.

Blisteri: 18 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

HDPE spremnici: Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Blisteri: Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE spremnik za tablete s polipropilenskim čepom s navojem. Veličine pakiranja od 30 i 100 filmom obloženih tableta.

OPA/Al/PVC – aluminij blisteri. Veličine pakiranja od 28, 30 i 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/674/001-010

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. ožujka 2011.
Datum posljednje obnove:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lijek koji više nije odobren

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

Lijek koji više nije odobren

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I. Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis), predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika)

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dužan je osigurati da svi liječnici koji bi mogli propisivati/upotrebljavati Repso dobiju edukacijski komplet za liječnike koji sadržava sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Uputu za liječnika

Uputa za liječnika treba sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Budući da postoji rizik od teškog oštećenja jetre, važno je redovno kontrolirati razine ALT (SGPT) i na taj način pratiti funkciju jetre. Informacije navedene u Uputi za liječnika trebaju uključivati informacije o smanjenju doze, prekidu terapije i postupcima eliminacije lijeka.
- Prepoznat rizik od sinergije između hepatotoksičnosti ili hematotoksičnosti i kombinirane terapije s nekim drugim antireumatikom koji modificira tijek bolesti (primjerice metotreksatom).
- Budući da postoji rizik od teratogenosti, trudnoću treba izbjegavati dok se ne postignu odgovarajuće razine leflunomida u plazmi. Liječnici i bolesnici trebaju biti upoznati s postojanjem *ad hoc* savjetodavne službe za pružanje informacije o laboratorijskim pretragama koncentracije leflunomida u plazmi.
- Rizik od infekcija, uključujući i oportunističke infekcije, i kontraindikacija za primjenu u imunokompromitiranih bolesnika.
- Potreba za savjetovanjem bolesnika o važnim rizicima povezanim s terapijom leflunomidom i odgovarajućim mjerama opreza za vrijeme uzimanja ovoga lijeka.

Lijek koji više nije odobren

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA/BLISTER PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Repsol 10 mg filmom obložene tablete
leflunomid

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg leflunomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži laktozu (vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tablete progutati cijele.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/674/003 28 filmom obloženih tableta
EU/1/11/674/004 30 filmom obloženih tableta
EU/1/11/674/005 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Repso 10 mg filmom obložene tablete

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Repso 10 mg filmom obložene tablete
leflunomid

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA/PAKIRANJE BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Repsol 10 mg filmom obložene tablete
leflunomid

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg leflunomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži laktozu (vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tablete progutati cijele.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/674/001 30 filmom obloženih tableta
EU/1/11/674/002 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Repsol 10 mg filmom obložene tablete

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Repsol 10 mg tablete
leflunomid

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg leflunomida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu (vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 tableta
100 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/674/001 30 filmom obloženih tableta

EU/1/11/674/002 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Repsol 10 mg filmom obložene tablete

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA/BLISTER PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Repsol 20 mg filmom obložene tablete
leflunomid

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg leflunomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži laktozu (Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tablete progutati cijele.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/674/008 28 filmom obloženih tableta
EU/1/11/674/009 30 filmom obloženih tableta
EU/1/11/674/010 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Repso 20 mg filmom obložene tablete

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Repso 20 mg filmom obložene tablete
leflunomid

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA/PAKIRANJE BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Repsol 20 mg filmom obložene tablete
leflunomid

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg leflunomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži laktozu (vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tablete progutati cijele.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/674/006 30 filmom obloženih tableta
EU/1/11/674/007 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Repro 20 mg filmom obložene tablete

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Repsol 20 mg tablete
leflunomid

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 20 mg leflunomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu (vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 tableta
100 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/674/006 30 filmom obloženih tableta
EU/1/11/674/007 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Repsol 20 mg filmom obložene tablete

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Repso 10 mg filmom obložene tablete leflunomid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Repso i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Repso
3. Kako uzimati Repso
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Repso
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Repso i za što se koristi

Repso pripada skupini antireumatskih lijekova. Sadrži djelatnu tvar leflunomid.

Repso se primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim oblikom reumatoidnog artritisa ili aktivnim oblikom psorijatičnog artritisa.

Reumatoidni artritis je oblik artritisa koji dovodi do invaliditeta. Njegovi simptomi uključuju upalu i oticanje zglobova, otežano kretanje i bolove. Ostali simptomi koji utječu na cijeli organizam su gubitak apetita, vrućica, gubitak energije i anemija (nedostatak crvenih krvnih stanica).

Psorijatični artritis je kombinacija psorijaze i artritisa. Simptomi psorijatičnog artritisa uključuju upalu i oticanje zglobova, poteškoće u kretanju, bol i područja crvene, ljuskaste kože (kožne lezije).

2. Što morate znati prije nego što počnete uzimati Repso

Nemojte uzimati Repso

- Ako ste **alergični** na leflunomid (pogotovo ako imate teške kožne reakcije, često udružene s vrućicom, bolovima u zglobovima, crvenim kožnim mrljama ili mjehurićima, npr. Steven-Johnsonov sindrom) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) ili ako ste alergični na teriflunomid (primjenjuje se za liječenje multiple skleroze).
- Ako imate **probleme s jetrom**.
- Ako bolujete od bolesti koja utječe na Vaš **imunološki sustav** (npr. AIDS).
- Ako imate problema s **koštanom srži** ili ako imate smanjen broj crvenih ili bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica (trombocita) koji nije uzrokovan reumatoidnim ili psorijatičnim artritismom.
- Ako imate **jaku infekciju**.
- Ako imate umjerene do teške **probleme s bubrezima**.
- Ako imate izrazito niske vrijednosti **proteina u krvi** (hipoproteinemija).
- Ako ste **trudni**, mislite da **biste mogli biti trudni** ili **dojite**.
- Ako ste žena u reproduktivnoj dobi i ne koristite učinkovitu kontracepciju.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete Repso.

- Ako već imate **niske razine crvenih ili bijelih krvnih stanica** (anemiju ili leukopeniju), **niske razine trombocita**, što može povećati rizik od krvarenja ili pojave modrica (trombocitopenija), odnosno ako imate **smanjenu funkciju koštane srži** ili ako postoji rizik od oštećenja funkcije koštane srži, liječnik Vam može savjetovati uzimanje određenih lijekova koji će ubrzati uklanjanje Repsa iz tijela.
- Ako Vam **otiču desni, imate čireve u usnoj šupljini** ili **gubite zube** (odnosno imate infekciju usne šupljine koja se zove ulcerozni stomatitis), morate se javiti svom liječniku koji će Vam možda savjetovati da prestanete uzimati Repso.
- Ako počnete **uzimati neki drugi lijek** za liječenje reumatoidnog artritisa ili ste nedavno uzimali lijekove koji mogu biti štetni za jetru ili krv, liječnik Vam može savjetovati uzimanje određenih lijekova koji će ubrzati uklanjanje Repsa iz tijela ili Vas može pomno nadzirati nakon što počnete uzimati Repso.
- Ako ste ikad imali **intersticijsku plućnu bolest** (osjećaj nedostatka zraka).
- Ako ste ikad imali **tuberkulozu** ili ako ste bili u bliskom kontaktu s nekim tko ima ili je imao tuberkulozu. Vaš liječnik može provesti testove kako bi ustanovio imate li tuberkulozu.
- Ako ste **muškarac** i želite postati otac. Budući da se ne može isključiti izlučivanje Repsa u sjeme, tijekom terapije Repsom treba primjenjivati učinkovitu kontracepciju. Muškarci koji žele postati roditelji trebaju se obratiti svom liječniku koji im može savjetovati da prestanu uzimati Repso i uzmu određene lijekove koji će brzo i učinkovito ukloniti Repso iz tijela. Trebat ćete napraviti krvne pretrage kako biste bili sigurni da je Repso u dovoljnoj mjeri uklonjen iz tijela i nakon toga pričekati najmanje sljedeća tri mjeseca prije pokušaja ostvarivanja očinstva.

Repsa može povremeno uzrokovati probleme s krvi, jetrom, plućima ili živcima u rukama ili nogama. Također, može uzrokovati neke ozbiljne alergijske reakcije (uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, engl. DRESS) ili povećati mogućnost teške infekcije. Za daljnje informacije pročitajte dio 4 (Moguće nuspojave).

DRESS se u početku javlja u vidu simptoma nalik na gripu i osipa na licu, a zatim kao prošireni osip s visokom temperaturom, povišenom razinom jetrenih enzima vidljivom na krvnim pretragama i porastom broja određenog tipa bijelih krvnih stanica (eozinofilija) te povećanim limfnim čvorovima.

Prije i za vrijeme liječenja Repsom liječnik će Vas u redovitim razmacima slati na krvne pretrage zbog kontrole Vaših krvnih stanica i jetre. Liječnik će Vam također redovito kontrolirati krvni tlak jer Repso može uzrokovati njegovo povećanje.

Obratite se svom liječniku ako imate neobjašnjivi kronični proljev. Vaš liječnik treba provesti dodatna testiranja za postavljanje diferencijalne dijagnoze.

Djeca i adolescenti

Repsa se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Repso

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Posebno ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- **Druge lijekove za reumatoidni artritis**, kao što su antimalarici (npr. klorokin i hidroksiklorokin), intramuskularno ili peroralno zlato, D-penicilamin, azatioprin i druge imunosupresivne lijekove (npr. metotreksat), jer se te kombinacije ne preporučuju.
- **Varfarin** i druge oralne lijekove koji se koriste za razrjeđivanje krvi, jer je potrebno praćenje kako bi se smanjio rizik od nuspojava tih lijekova
- **Teriflunomid** za liječenje multiple skleroze
- **Repaglinid, pioglitazon, nateglinid ili rosiglitazon** za liječenje šećerne bolesti
- **Daunorubicin, doksorubicin, paklitaksel ili topotekan** za liječenje raka

- **Duloksetin** za liječenje depresije, nesposobnosti zadržavanja mokraće ili bolesti bubrega u oboljelih od šećerne bolesti
- **Alosetron** za liječenje teškog proljeva
- **Teofilin** za liječenje astme
- **Tizanidin**, lijek za opuštanje mišića
- **Oralni lijekovi za sprječavanje trudnoće** (koji sadrže etinilestradiol i levonorgestrel)
- **Cefaklor, benzilpenicilin** (penicilin G), **ciprofloksacin**, za liječenje infekcija
- **Indometacin, ketoprofen** za liječenje boli ili upale
- **Furosemid** za liječenje bolesti srca (diuretik, tableta za vodu)
- **Zidovudin** za liječenje HIV infekcije
- **Rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin** za liječenje hiperkolesterolemije (povišeni kolesterol)
- **Sulfasalazin** za liječenje upalne bolesti crijeva ili reumatoidnog artritisa
- **Kolestiramin** (primjenjuje se za snižavanje razine kolesterola i liječenje svrbeža povezanog sa žuticom) ili aktivni ugljen, jer ti lijekovi mogu smanjiti količinu Repsa koju apsorbira Vaše tijelo
- **Cimetidin**, lijek za liječenje žgaravice i peptičkog ulkusa.

Ako već uzimate **nesteroidne protuupalne lijekove** (NSAIL) i/ili **kortikosteroide**, možete ih nastaviti uzimati nakon što počnete uzimati Repso.

Cijepljenje

Ako se trebate cijepiti, posavjetujte se sa svojim liječnikom. Za vrijeme uzimanja Repsa kao i određeno vrijeme nakon prekida liječenja ne smije se provoditi cijepljenje određenim cjepivima.

Repsa s hranom, pićem i alkoholom

Uzimanje alkohola za vrijeme liječenja Repsom može povećati mogućnost oštećenja jetre. Stoga se za vrijeme liječenja **ne preporučuje** konzumacija alkohola.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati Repso ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni. Ako ste trudni ili zatrudnite dok uzimate Repso, rizik od ozbiljnih prirodnih mana u Vašeg djeteta je povećan. Žene reproduktivne dobi ne smiju uzimati Repso ako ne koriste učinkovitu kontracepciju i moraju primjenjivati pouzdane mjere kontracepcije do 2 godine nakon liječenja.

Obavijestite svog liječnika ako želite ostati u drugom stanju nakon prestanka liječenja Repsom jer morate biti sigurni da su svi tragovi lijeka Repso uklonjeni iz Vašeg tijela prije nego što pokušate ostati trudni. Za to može biti potrebno do 2 godine. To se razdoblje može smanjiti na nekoliko tjedana uzimanjem određenih lijekova koji mogu ubrzati uklanjanje lijeka Repso iz tijela.

U svakom slučaju krvnim je pretragama potrebno potvrditi da je Repso u dovoljnoj mjeri uklonjen iz tijela i tada morate pričekati još najmanje mjesec dana prije nego što ostanete trudni.

Za dodatne informacije o laboratorijskim pretragama obratite se svom liječniku.

Ako mislite da ste ostali trudni tijekom uzimanja lijeka Repso ili unutar dvije godine od prestanka uzimanja tog lijeka, **odmah** se morate obratiti svom liječniku radi testa na trudnoću. Ako test potvrdi da ste trudni, liječnik Vam može predložiti uzimanje određenih lijekova za brzo i dostatno uklanjanje lijeka Repso iz tijela jer bi to moglo smanjiti rizik za dijete.

Nemojte uzimati Repso dok dojite jer se leflunomid izlučuje u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Dok uzimate Repso, možete osjećati omaglicu, što može smanjiti Vašu sposobnost koncentriranja i reagiranja. **Ako se to dogodi, nemojte voziti ili upravljati strojevima.**

Repo sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego što počnete uzimati ovaj lijek.

3. Kako uzimati Repo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik koji Vam uvede terapiju Repsom i koji Vas nadzire tijekom terapije treba imati iskustva u liječenju reumatoidnog i psorijatičnog artritisa.

Uobičajena početna doza je 100 mg jedanput na dan tijekom prva 3 dana. Nakon toga doza iznosi:

- Za reumatoidni artritis: 10 mg ili 20 mg jedanput na dan ovisno o težini bolesti.
- Za psorijatični artritis: 20 mg jedanput na dan.

Repo tablete treba **progutati cijele** s većom količinom **vode**. Repo tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

Može biti potrebno oko 4 do 6 tjedana da se počnete osjećati bolje. Neki bolesnici čak mogu osjećati daljnje poboljšanje i nakon 4 do 6 mjeseci liječenja.

Repo ćete uobičajeno uzimati tijekom duljeg vremenskog razdoblja.

Ako uzmete više Repsa nego što ste trebali

Ako Vi ili netko drugi uzme više tableta odjednom, odnosno ako mislite da je dijete progutalo neku od tableta, odmah se javite u najbližu hitnu službu ili svom liječniku. Sa sobom uzmite ovu uputu, sve preostale tablete i bočicu kako bi Vaš liječnik ili liječnica u hitnoj službi znali koje ste tablete popili.

Ako ste zaboravili uzeti Repo

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika i prestanite uzimati Repo

- Ako osjetite **slabost**, ošamućenost ili omaglicu ili imate **poteškoće s disanjem** jer to mogu biti znaci ozbiljne alergijske reakcije.
- Ako dobijete **kožni osip** ili **čireve u ustima** jer to može upućivati na teške reakcije, ponekad opasne po život (npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, engl. DRESS), pogledajte dio 2.

Odmah obavijestite svog liječnika u slučaju

- **Bljedoće kože, umora** ili pojave **modrica** jer to može upućivati na krvne poremećaje uzrokovane poremećenom ravnotežom različitih vrsta krvnih stanica.
- **Umora, boli u trbuhu** ili **žutice** (žuta boja bjeloočnica ili kože) jer to može upućivati na teška stanja kao što je zatajenje jetre, koje može dovesti do smrtnog ishoda.
- Bilo kojeg simptoma **infekcije** kao što su **vrućica, grlobolja** ili **kašalj** jer ovaj lijek može povećati rizik od teških infekcija koje mogu biti opasne po život.

- **Kašlja ili problema s disanjem** jer to može upućivati na probleme s plućima (intersticijska plućna bolest ili plućna hipertenzija)
- Neuobičajenih trnaca, slabosti ili bolova u šakama ili stopalima jer mogu upućivati na probleme sa živcima (periferna neuropatija).

Druge nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- blaži porast krvnog tlaka;
- smanjeni broj bijelih krvnih stanica, što povećava sklonost razvoju infekcija (leukopenija);
- kožne reakcije, npr. osjećaj pečenja i bockanja, svrbež ili trnci (parestezija);
- glavobolja;
- omaglica;
- proljev;
- kolitis;
- mučnina;
- povraćanje;
- čirevi u ustima ili upala;
- bol u trbuhu;
- pojačan gubitak kose;
- ekcem;
- osip;
- svrbež;
- suha koža;
- bol, oticanje i osjetljivost, najčešće u šakama, ručnim zglobovima ili stopalima;
- porast koncentracije određenih enzima u krvi (kreatin fosfokinaze);
- gubitak apetita;
- gubitak težine (obično beznačajan);
- nedostatak ili gubitak snage (slabost);
- blage alergijske reakcije;
- porast vrijednosti određenih jetrenih enzima;
- problemi sa živcima u rukama ili nogama (periferna neuropatija).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- smanjeni broj crvenih krvnih stanica što može uzrokovati bljedocu kože te slabost i otežano disanje (anemija);
- blaže smanjenje broja krvnih pločica, čime se povećava rizik od krvarenja ili stvaranja modrica;
- poremećaji okusa;
- koprivnjača (urtikarija);
- ruptura tetiva;
- smanjenje koncentracije kalija u krvi, što može uzrokovati mišićnu slabost, mišićne kontrakcije ili poremećaj srčanog ritma;
- povećanje razine masnoća u krvi (kolesterol i trigliceridi);
- smanjenje razine fosfata u krvi;
- tjeskoba.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- izraziti porast krvnog tlaka;
- smanjenje broja svih krvnih stanica (pancitopenija);
- značajno smanjenje broja bijelih krvnih stanica, što može povećati sklonost infekcijama (leukopenija);
- povećanje broja krvnih stanica koji se zovu eozinofili (eozinofilija);
- upala pluća (intersticijska plućna bolest), koja može biti smrtonosna;
- povećanje enzima laktat dehidrogenaze u krvi;
- teške infekcije, uključujući sepsu, koje mogu biti dovesti do smrtnog ishoda;
- hepatitis (upala jetre);
- žuta boja kože ili bjeloočnica, koja je posljedica poremećaja jetre ili krvi (žutica).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)

- infekcija praćena vrućicom, grloboljom, promjenama na koži i izrazitim smanjenjem broja bijelih krvnih stanica (agranulocitoza);
- upala gušterače, koja može uzrokovati jaku bol u trbuhu i leđima;
- teške reakcije koje ponekad mogu biti opasne po život (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem);
- jake alergijske reakcije;
- upala malih krvnih žila (vaskulitis, uključujući kožni nekrotizirajući vaskulitis);
- teško oštećena funkcija jetre (zatajenje jetre ili nekroza) koja može biti opasna po život.

Također se mogu javiti druge nuspojave poput zatajenja bubrega, smanjene koncentracije uratne (mokraćne) kiseline u krvi, plućne hipertenzije, muške neplodnosti (koja se povlači nakon prestanka primjene ovoga lijeka), kožnog lupusa (karakteriziran osipom/crvenilom na područjima kože izloženima svjetlu), psorijaze (novonastala psorijaza ili pogoršanje postojeće) i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti gore i dio 2), ali je njihova učestalost nepoznata.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Repso

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju, blisteru ili spremniku za tablete iza oznake „Rok valjanosti“ ili kratice „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Tablete u spremnicima za tablete: Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Tablete u blisterima: Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Repso sadrži

- Djelatna tvar je leflunomid.
 - Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg leflunomida.
- Drugi sastojci su (vidjeti dio „Repso sadrži laktozu“)
 - Jezgra tablete: laktoza hidrat, povidon, krosповidon vrste A, prethodno geliran škrob (kukuruzni), talk, bezvodni koloidni silicijev dioksid, bezvodna laktoza i magnezijev stearat.
 - Ovojnica tablete: titanijev dioksid, polidekstroza, hipromeloza, trietilcitrat i makrogol 8000.

Kako Repso izgleda i sadržaj pakiranja

Repso 10 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle, filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom „10“ na jednoj strani i „L“ na drugoj.

Repso u spremnicima za tablete je dostupan u veličinama pakiranja od 30 i 100 filmom obloženih tableta.

Repo u blisterima je dostupan u veličinama pakiranja od 28, 30 i 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

Proizvođač

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

Τηλ: +30 210 72 79 099

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

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κόπος

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 Latvija
Tel: +371 673 23 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Ova uputa je zadnji put revidirana u {MM/GGGG}.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Repso 20 mg filmom obložene tablete leflunomid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što Repso i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Repso
3. Kako uzimati Repso
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Repso
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Repso i za što se koristi

Repso pripada skupini antireumatskih lijekova. Sadrži djelatnu tvar leflunomid.

Repso se primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim oblikom reumatoidnog artritisa ili s aktivnim oblikom psorijatičnog artritisa.

Reumatoidni artritis je oblik artritisa koji dovodi do invaliditeta. Njegovi simptomi uključuju upalu i oticanje zglobova, otežano kretanje i bolove. Ostali simptomi koji utječu na cijeli organizam su gubitak apetita, vrućica, gubitak energije i anemija (nedostatak crvenih krvnih stanica).

Psorijatični artritis je kombinacija psorijaze i artritisa. Simptomi psorijatičnog artritisa uključuju upalu i oticanje zglobova, poteškoće u kretanju, bol i područja crvene, ljuskaste kože (kožne lezije).

2. Što morate znati prije nego što počnete uzimati Repso

Nemojte uzimati Repso

- Ako ste **alergični** na leflunomid (pogotovo ako imate teške kožne reakcije, često udružene s vrućicom, bolovima u zglobovima, crvenim kožnim mrljama ili mjehurićima, npr. Steven-Johnsonov sindrom) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) ili ako ste alergični na teriflunomid (primjenjuje se za liječenje multiple skleroze).
- Ako imate **probleme s jetrom**.
- Ako bolujete od bolesti koja utječe na Vaš **imunološki sustav** (npr. AIDS).
- Ako imate problema s **koštanom srži** ili ako imate smanjen broj crvenih ili bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica (trombocita) koji nije uzrokovan reumatoidnim ili psorijatičnim artritismom.
- Ako imate **jaku infekciju**.
- Ako imate umjerene do teške **probleme s bubrezima**.
- Ako imate izrazito niske vrijednosti **proteina u krvi** (hipoproteinemija).
- Ako ste **trudni**, mislite da **biste mogli biti trudni** ili **dojite**.
- Ako ste žena u reproduktivnoj dobi i ne koristite učinkovitu kontracepciju.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete Repso.

- Ako već imate **niske razine crvenih ili bijelih krvnih stanica** (anemiju ili leukopeniju), **niske razine trombocita**, što može povećati rizik od krvarenja ili pojave modrica (trombocitopenija), odnosno ako imate **smanjenu funkciju koštane srži** ili ako postoji rizik od oštećenja funkcije koštane srži, liječnik Vam može savjetovati uzimanje određenih lijekova koji će ubrzati uklanjanje Repsa iz tijela.
- Ako Vam **otiču desni, imate čireve u usnoj šupljini** ili **gubite zube** (odnosno imate infekciju usne šupljine koja se zove ulcerozni stomatitis), morate se javiti svom liječniku koji će Vam možda savjetovati da prestanete uzimati Repso.
- Ako počnete **uzimati neki drugi lijek** za liječenje reumatoidnog artritisa ili ste nedavno uzimali lijekove koji mogu biti štetni za jetru ili krv, liječnik Vam može savjetovati uzimanje određenih lijekova koji će ubrzati uklanjanje Repsa iz tijela ili Vas može pomno nadzirati nakon što počnete uzimati Repso.
- Ako ste ikad imali **intersticijsku plućnu bolest** (osjećaj nedostatka zraka).
- Ako ste ikad imali **tuberkulozu** ili ako ste bili u bliskom kontaktu s nekim tko ima ili je imao tuberkulozu. Vaš liječnik može provesti testove kako bi ustanovio imate li tuberkulozu.
- Ako ste **muškarac** i želite postati otac. Budući da se ne može isključiti izlučivanje Repsa u sjeme, tijekom terapije Repsom treba primjenjivati učinkovitu kontracepciju. Muškarci koji žele postati roditelji trebaju se obratiti svom liječniku koji im može savjetovati da prestanu uzimati Repso i uzmu određene lijekove koji će brzo i učinkovito ukloniti Repso iz tijela. Trebat ćete napraviti krvne pretrage kako biste bili sigurni da je Repso u dovoljnoj mjeri uklonjen iz tijela i nakon toga pričekati najmanje sljedeća tri mjeseca prije pokušaja ostvarivanja očinstva.

Repsa može povremeno uzrokovati probleme s krvi, jetrom, plućima ili živcima u rukama ili nogama. Također, može uzrokovati neke ozbiljne alergijske reakcije (uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, engl. DRESS), ili povećati mogućnost teške infekcije. Za daljnje informacije pročitajte dio 4 (Moguće nuspojave).

DRESS se u početku javlja u vidu simptoma nalik na gripu i osipa na licu, a zatim kao prošireni osip s visokom temperaturom, povišenom razinom jetrenih enzima vidljivom na krvnim pretragama i porastom broja određenog tipa bijelih krvnih stanica (eozinofilija) te povećanim limfnim čvorovima.

Prije i za vrijeme liječenja Repsom liječnik će Vas u redovitim razmacima slati na krvne pretrage zbog kontrole Vaših krvnih stanica i jetre. Liječnik će Vam također redovito kontrolirati krvni tlak jer Repso može uzrokovati njegovo povećanje.

Obratite se svom liječniku ako imate neobjašnjivi kronični proljev. Vaš liječnik treba provesti dodatna testiranja za postavljanje diferencijalne dijagnoze.

Djeca i adolescenti

Repsa se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Repso

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Posebno ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- **Druge lijekove za reumatoidni artritis**, kao što su antimalarici (npr. klorokin i hidroksiklorokin), intramuskularno ili peroralno zlato, D-penicilamin, azatioprin i druge imunosupresivne lijekove (npr. metotreksat), jer se te kombinacije ne preporučuju.
- **Varfarin** i druge oralne lijekove koji se koriste za razrjeđivanje krvi, jer je potrebno praćenje kako bi se smanjio rizik od nuspojava tih lijekova
- **Teriflunomid** za liječenje multiple skleroze
- **Repaglinid, pioglitazon, nateglinid ili rosiglitazon** za liječenje šećerne bolesti
- **Daunorubicin, doksorubicin, paklitaksel ili topotekan** za liječenje raka

- **Duloksetin** za liječenje depresije, nesposobnosti zadržavanja mokraće ili bolesti bubrega u oboljelih od šećerne bolesti
- **Alosetron** za liječenje teškog proljeva
- **Teofilin** za liječenje astme
- **Tizanidin**, lijek za opuštanje mišića
- **Oralni lijekovi za sprječavanje trudnoće** (koji sadrže etinilestradiol i levonorgestrel)
- **Cefaklor, benzilpenicilin** (penicilin G), **ciprofloksacin**, za liječenje infekcija
- **Indometacin, ketoprofen** za liječenje boli ili upale
- **Furosemid** za liječenje bolesti srca (diuretik, tableta za vodu)
- **Zidovudin** za liječenje HIV infekcije
- **Rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin** za liječenje hiperkolesterolemije (povišeni kolesterol)
- **Sulfasalazin** za liječenje upalne bolesti crijeva ili reumatoidnog artritisa
- **Kolestiramin** (primjenjuje se za snižavanje razine kolesterola i liječenje svrbeža povezanog sa žuticom) ili aktivni ugljen, jer ti lijekovi mogu smanjiti količinu Repsa koju apsorbira Vaše tijelo
- **Cimetidin**, lijek za liječenje žgaravice i peptičkog ulkusa.

Ako već uzimate **nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL)** i/ili **kortikosteroide**, možete ih nastaviti uzimati nakon što počnete uzimati Repso.

Cijepljenje

Ako se trebate cijepiti, posavjetujte se sa svojim liječnikom. Za vrijeme uzimanja Repsa kao i određeno vrijeme nakon prekida liječenja ne smije se provoditi cijepljenje određenim cjepivima.

Repsa s hranom, pićem i alkoholom

Uzimanje alkohola za vrijeme liječenja Repsom može povećati mogućnost oštećenja jetre. Stoga se za vrijeme liječenja **ne preporučuje** konzumacija alkohola.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati Repso ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni. Ako ste trudni ili zatrudnite dok uzimate Repso, rizik od ozbiljnih prirodnih mana u Vašeg djeteta je povećan. Žene reproduktivne dobi ne smiju uzimati Repso ako ne koriste učinkovitu kontracepciju i moraju primjenjivati pouzdane mjere kontracepcije do 2 godine nakon liječenja.

Obavijestite svog liječnika ako želite ostati u drugom stanju nakon prestanka liječenja Repsom jer morate biti sigurni da su svi tragovi lijeka Repso uklonjeni iz Vašeg tijela prije nego što pokušate ostati trudni. Za to može biti potrebno do 2 godine. To se razdoblje može smanjiti na nekoliko tjedana uzimanjem određenih lijekova koji mogu ubrzati uklanjanje lijeka Repso iz tijela.

U svakom slučaju krvnim je pretragama potrebno potvrditi da je Repso u dovoljnoj mjeri uklonjen iz tijela i tada morate pričekati još najmanje mjesec dana prije nego što ostanete trudni.

Za dodatne informacije o laboratorijskim pretragama obratite se svom liječniku.

Ako mislite da ste ostali trudni tijekom uzimanja lijeka Repso ili unutar dvije godine od prestanka uzimanja tog lijeka, **odmah** se morate obratiti svom liječniku radi testa na trudnoću. Ako test potvrdi da ste trudni, liječnik Vam može predložiti uzimanje određenih lijekova za brzo i dostatno uklanjanje lijeka Repso iz tijela jer bi to moglo smanjiti rizik za dijete.

Nemojte uzimati Repso dok **dojite** jer se leflunomid izlučuje u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Dok uzimate Repso, možete osjećati omaglicu, što može smanjiti Vašu sposobnost koncentriranja i reagiranja. **Ako se to dogodi, nemojte voziti ili upravljati strojevima.**

Repo sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego što počnete uzimati ovaj lijek.

3. Kako uzimati Repo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik koji Vam uvede terapiju Repsom i koji Vas nadzire tijekom terapije treba imati iskustva u liječenju reumatoidnog i psorijatičnog artritisa.

Uobičajena početna doza je 100 mg jedanput na dan tijekom prva 3 dana. Nakon toga doza iznosi:

- Za reumatoidni artritis: 10 mg ili 20 mg jedanput na dan ovisno o težini bolesti
- Za psorijatični artritis: 20 mg jedanput na dan.

Repo tablete treba **progutati cijele** s većom količinom **vode**. Repo tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

Može biti potrebno oko 4 do 6 tjedana da se počnete osjećati bolje. Neki bolesnici čak mogu osjećati daljnje poboljšanje i nakon 4 do 6 mjeseci liječenja.

Repo ćete uobičajeno uzimati tijekom duljeg vremenskog razdoblja.

Ako uzmete više Repsa nego što ste trebali

Ako Vi ili netko drugi uzme više tableta odjednom, odnosno ako mislite da je dijete progutalo neku od tableta, odmah se javite u najbližu hitnu službu ili svom liječniku. Sa sobom uzmite ovu uputu, sve preostale tablete i bočicu kako bi Vaš liječnik ili liječnici u hitnoj službi znali koje ste tablete popili.

Ako ste zaboravili uzeti Repo

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika i prestanite uzimati Repo

- Ako osjetite **slabost**, ošamućenost ili omaglicu ili imate **poteškoće s disanjem** jer to mogu biti znaci ozbiljne alergijske reakcije.
- Ako dobijete **kožni osip** ili **čireve u ustima** jer to može upućivati na teške reakcije, ponekad opasne po život (npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, engl. DRESS), pogledajte dio 2.

Odmah obavijestite svog liječnika u slučaju

- **Bljedoće kože, umora** ili pojave **modrica** jer to može upućivati na krvne poremećaje uzrokovane poremećenom ravnotežom različitih vrsta krvnih stanica.
- **Umora, boli u trbuhu** ili **žutice** (žuta boja bjeloočnica ili kože) jer to može upućivati na teška stanja kao što je zatajenje jetre, koje može dovesti do smrtnog ishoda.
- Bilo kojeg simptoma **infekcije** kao što su **vrućica, grlobolja** ili **kašalj** jer ovaj lijek može povećati rizik od teških infekcija koje mogu biti opasne po život.

- **Kašlja ili problema s disanjem** jer to može upućivati na probleme s plućima (intersticijska plućna bolest ili plućna hipertenzija)
- Neuobičajenih trnaca, slabosti ili bolova u šakama ili stopalima jer mogu upućivati na probleme sa živcima (periferna neuropatija).

Druge nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- blaži porast krvnog tlaka;
- smanjeni broj bijelih krvnih stanica, što povećava sklonost razvoju infekcija (leukopenija);
- kožne reakcije, npr. osjećaj pečenja i bockanja, svrbež ili trnci (parestezija);
- glavobolja;
- omaglica;
- proljev;
- kolitis;
- mučnina;
- povraćanje;
- čirevi u ustima ili upala;
- bol u trbuhu;
- pojačan gubitak kose;
- ekcem;
- osip;
- svrbež;
- suha koža;
- bol, oticanje i osjetljivost, najčešće u šakama, ručnim zglobovima ili stopalima;
- porast koncentracije određenih enzima u krvi (kreatin fosfokinaze);
- gubitak apetita;
- gubitak težine (obično beznačajan);
- nedostatak ili gubitak snage (slabost);
- blage alergijske reakcije;
- porast vrijednosti određenih jetrenih enzima;
- problemi sa živcima u rukama ili nogama (periferna neuropatija).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- smanjeni broj crvenih krvnih stanica što može uzrokovati bljedocu kože te slabost i otežano disanje (anemija);
- blaže smanjenje broja krvnih pločica, čime se povećava rizik od krvarenja ili stvaranja modrica;
- poremećaji okusa;
- koprivnjača (urtikarija);
- ruptura tetiva;
- smanjenje koncentracije kalija u krvi, što može uzrokovati mišićnu slabost, mišićne kontrakcije ili poremećaj srčanog ritma;
- povećanje razine masnoća u krvi (kolesterol i trigliceridi);
- smanjenje razine fosfata u krvi;
- tjeskoba.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1 000 osoba)

- izraziti porast krvnog tlaka;
- smanjenje broja svih krvnih stanica (pancitopenija);
- značajno smanjenje broja bijelih krvnih stanica, što može povećati sklonost infekcijama (leukopenija);
- povećanje broja krvnih stanica koje se zovu eozinofili (eozinofilija);
- upala pluća (intersticijska plućna bolest), koja može biti smrtonosna;
- povećanje enzima laktat dehidrogenaze u krvi;
- teške infekcije, uključujući sepsu, koje mogu biti dovesti do smrtnog ishoda;
- hepatitis (upala jetre);
- žuta boja kože ili bjeloočnica, koja je posljedica poremećaja jetre ili krvi (žutica).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)

- infekcija praćena vrućicom, grloboljom, promjenama na koži i izrazitim smanjenjem broja bijelih krvnih stanica (agranulocitoza);
- upala gušterače, koja može uzrokovati jaku bol u trbuhu i leđima;
- teške reakcije koje ponekad mogu biti opasne po život (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem);
- jake alergijske reakcije;
- upala malih krvnih žila (vaskulitis, uključujući kožni nekrotizirajući vaskulitis);
- teško oštećena funkcija jetre (zatajenje jetre ili nekroza) koja može biti opasna po život.

Također se mogu javiti druge nuspojave poput zatajenja bubrega, smanjene koncentracije uratne (mokraćne) kiseline u krvi, plućne hipertenzije, muške neplodnosti (koja se povlači nakon prestanka primjene ovoga lijeka), kožnog lupusa (karakteriziran osipom/crvenilom na područjima kože izloženima svjetlu), psorijaze (novonastala psorijaza ili pogoršanje postojeće) i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti gore i dio 2), ali je njihova učestalost nepoznata.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Repso

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju, blisteru ili spremniku za tablete iza oznake "Rok valjanosti" ili kratice „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Tablete u spremnicima za tablete: Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Tablete u blisterima: Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Repso sadrži

- Djelatna tvar je leflunomid.
 - Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg leflunomida.
- Drugi sastojci su (vidjeti dio 2 „Repso sadrži laktozu“)
 - Jezgra tablete: laktoza hidrat, povidon, krosppovidon vrste A, prethodno geliran škrob (kukuruzni), talk, bezvodni koloidni silicijev dioksid, bezvodna laktoza i magnezijev stearat.
 - Ovojnica tablete: titanijev dioksid, hipromeloza, makrogol 400, željezov oksid žuti, polisorbat, quinoline yellow aluminium lake i indigo carmine aluminium lake.

Kako Repso izgleda i sadržaj pakiranja

Repso 20 mg filmom obložene tablete su tamno bež, filmom obložene tablete, trokutastog oblika, s utisnutom oznakom „20“ na jednoj strani i „L“ na drugoj.

Repo u spremnicima za tablete je dostupan u veličinama pakiranja od 30 i 100 filmom obloženih tableta.

Repo u blisterima je dostupan u veličinama pakiranja od 28, 30 i 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

Proizvođač

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

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 Фармасијотикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 70 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Ova uputa je zadnji put revidirana u {MM/GGGG

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>