

**VIÐAUKI I**

**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## HEITI LYFS

Repo 10 mg filmuhúðaðar töflur

Repo 20 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Repo 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af leflúnómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 97,25 mg af mjólkursykurseinhýdrati og 3,125 mg af vatnsfríum laktósa.

Repo 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af leflúnómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 194,5 mg af mjólkursykurseinhýdrati og 6,25 mg af vatnsfríum laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Repo 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur með áletruninni „10“ á annarri hliðinni og „L“ á hinni.

Repo 20 mg filmuhúðaðar töflur

Dökkdrapplitar, þríhyrndar, filmuhúðaðar töflur með áletruninni „20“ á annarri hliðinni og „L“ á hinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Leflúnómíð er ætlað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með

- virka iktsýki, sem sjúkdómstemprandi gigtarlyf (disease-modifying antirheumatic drug (DMARD))
- virka sóraliðbólgu (active psoriatic arthritis).

Nýafstaðin eða yfirstandandi meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum sem hafa eiturverkanir á lifur eða blóð (t.d. metótrexat) getur leitt til aukinnar hættu á alvarlegum aukaverkunum. Með tilliti til þessara kosta/áhættuþátta skal íhuga vandlega hvort hefja á leflúnómíðmeðferð.

Auk þessa geta skipti frá leflúnómíð í annað sjúkdómstemprandi gigtarlyf einnig aukið líkur á hættu á alvarlegum aukaverkunum, jafnvel löngu eftir skiptin, ef útskolunaraðferð er ekki fylgt (sjá kafla 4.4).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingar með reynslu í meðferð iktsýki og sóraliðbólgu eiga að hefja meðferð með lyfinu og hafa eftirlit með henni.

Mæla verður alanínamínótransferasa (ALT) (eða serum glútamopýruvattransferasa SGPT) samtímis því sem heildarblóðkornatalning, þ.m.t mismunandi hvítkorna- og blóðflagnatalning er gerð, en það skal gera:

- áður en leflúnómíðmeðferð hefst
- á tveggja vikna fresti fyrstu 6 mánuði meðferðar og
- eftir það á 8 vikna fresti (sjá kafla 4.4).

### Skammtar

- Við iktsýki: Meðferð með leflúnómíði er venjulega hafin með 100 mg hleðsluskammti einu sinni á sólarhring í 3 sólarhringa. Með því að sleppa hleðsluskammti er hægt að minnka hættu á aukaverkunum (sjá kafla 5.1).  
Ráðlagður viðhaldsskammtur er 10 til 20 mg af leflúnómíði einu sinni á sólarhring, háð því hversu alvarlegur (virkur) sjúkdómurinn er.
- Við sóraliðagigt: Meðferð með leflúnómíði er venjulega hafin með 100 mg hleðsluskammti einu sinni á sólarhring í 3 sólarhringa.  
Ráðlagður viðhaldsskammtur er 20 mg af leflúnómíði einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.1).

Áhrif meðferðarinnar koma yfirleitt fram eftir 4 til 6 vikur og geta aukist í allt að 4 til 6 mánuði.

Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga nýrnabilun.

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem eru eldri en 65 ára.

### *Börn*

Ekki er mælt með notkun Repso hjá sjúklingum yngri en 18 ára þar sem verkun og öryggi við barnaliðagigt (juvenile rheumatoid arthritis) hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 5.1 og 5.2).

### Lyfjagjöf

Repso töflur eru til inntöku. Töflurnar á gleypa heilar með nægilegu magni af vökva. Fæðuneysla hefur engin áhrif á frásog leflúnómíðs.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi (einkum ef sjúklingur hefur áður fengið Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), regnbogaróðasótt), fyrir virka efninu, helsta virka umbrotsefninu leflúnómíði eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi.
- Sjúklingar með alvarlega ónæmisbælingu, t.d. alnæmi (AIDS).
- Sjúklingar með verulega skerta starfsemi beinmergs eða verulegt blóðleysi, hvítfrumnafæð, hvítkornafæð eða blóðflagnafæð af öðrum orsökum en iktsýki eða sóraliðbólgu.
- Sjúklingar með alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.4).
- Sjúklingar með miðlungs til alvarlega nýrnabilun, þar sem ekki liggur fyrir nægjanleg reynsla hjá þessum sjúklingahópi.
- Sjúklingar með alvarlegan blóðpróteinskort, t.d. vegna nýrungaeilkennis.
- Barnshafandi konur og konur á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með leflúnómíði stendur og eftir að henni lýkur svo lengi sem plasmabéttni virks

umbrotsefnis er hærri en 0,02 mg/l (sjá kafla 4.6). Áður en meðferð með leflúnómíði hefst verður að útiloka þungun.

- Konur með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Samtímis gjöf sjúkdómstemplandi gigtarlyfja sem hafa eiturverkanir á lifur eða blóð (t.d. metótrexat) er ekki ráðleg.

Virka umbrotsefni leflúnómíðs, A771726, hefur langan helmingunartíma, venjulega 1 til 4 vikur. Alvarlegar aukaverkanir geta komið fram (t.d. eiturverkanir á lifur, eiturverkanir á blóð eða ofnæmi, sjá síðar), jafnvel eftir að meðferð með leflúnómíði hefur verið hætt. Þegar slíkar eitranir koma fram eða ef nauðsynlegt reynist að losa líkamann hratt við umbrotsefnið A771726, skal fylgja útskolunaraðferð. Endurtaka má útskolun eftir þörfum.

Leiðbeiningar um útskolunaraðferð og aðrar aðgerðir sem eru ráðlagðar þegar óskað er eftir þungun eða við ótímabæra þungun er lýst í kafla 4.6.

##### Áhrif á lifur

Skýrt hefur verið frá alvarlegum lifrarskemmdum, þar með talin tilvik sem leitt hafa til dauða, meðan á leflúnómíðmeðferð stendur, en það er mjög sjaldgæft. Flest tilvik urðu á fyrstu 6 mánuðum meðferðarinnar. Oft var um samtímis meðferð að ræða með öðrum lyfjum, sem hafa eiturverkanir á lifur. Talið er mikilvægt að fylgt sé nákvæmlega ráðleggingum um eftirlit.

Mæla verður ALT (SGPT) áður en meðferð með leflúnómíði hefst og síðan samtímis því sem heildarblóðkornatalning er gerð fyrstu sex mánuði meðferðarinnar (á tveggja vikna fresti) og síðan á 8 vikna fresti.

Verði hækkun á ALT (SGPT) sem svarar tvöföldum og þreföldum efri mörkum eðlilegra gilda skal íhuga að minnka skammt úr 20 mg í 10 mg og verður að fylgjast vikulega með sjúklingi. Ef viðvarandi hækkun á ALT (SGPT) er meiri en tvöföld efri mörk eðlilegra gilda eða ef hækkun ALT sem er meiri en þreföld efri mörk eðlilegra gilda er viðvarandi verður að hætta leflúnómíðgjöf og framkvæma útskolun.

Ráðlagt er að fylgjast áfram með lifrarsímum eftir að meðferð með leflúnómíði er hætt, þar til gildi lifrarsíma lækka niður í eðlileg gildi.

Ráðlagt er að forðast notkun áfengis á meðan á leflúnómíðmeðferð stendur vegna hugsanlegra samanlagðra eiturverkana á lifur.

Þar sem virka umbrotsefni leflúnómíðs, A771726, er mikið próteinbundið og skilst út við umbrot í lifur og gallseytingu, má gera ráð fyrir að styrkur þess í plasma hækki hjá sjúklingum með blóðpróteinskort. Sjúklingar með alvarlegan blóðpróteinskort eða skerta lifrarstarfsemi eiga ekki að nota Repso (sjá kafla 4.3).

##### Ristilbólga

Greint hefur verið frá ristilbólgu, þ.m.t. smásærri ristilbólgu (microscopic colitis) hjá sjúklingum í meðferð með leflunomid. Gera verður viðeigandi rannsóknir hjá sjúklingum á meðferð með leflunomid með óútskýrðan þrálátan niðurgang.

##### Áhrif á blóð

Áður en leflúnómíðmeðferð hefst verður, auk mælinga á ALT, að gera heildarblóðkornatalningu, þar með talið aðgreinandi hvítkornatalningu og blóðflagnatalningu og síðan á tveggja vikna fresti fyrstu 6 mánuði meðferðar og eftir það á 8 vikna fresti.

Hætta á blóðsjúkdómum eykst hjá sjúklingum sem hafa áður verið með blóðskort, fækkun á hvítum blóðkornum og/eða blóðflögum svo og hjá sjúklingum með skerta beinmergsstarfsemi eða þeim sem eiga á hættu að fá beinmergsbælingu. Ef vart verður við slík áhrif skal íhuga útskolun (sjá síðar) til að lækka plasmabéttni A771726.

Sé um alvarlegar eiturverkanir á blóð að ræða, þar með talið blóðfrumnafæð, verður að hætta meðferð með Repso og annarri samhliða meðferð með mergbælandi lyfjum og hefja útskolun á leflúnómíði.

### Samhliða lyfjagjöf

Notkun leflúnómíðs með malaríulyfjum sem notuð eru við gigtarsjúkdómum (t.d. klórókín og hýdroxýklórókín), gulli gefnu í vöðva eða til inntöku, D-penisillamíni, azatíopríni og öðrum ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. Tumour Necrosis Factor alpha-hemlum hefur enn sem komið er ekki verið nægjanlega rannsökuð í slembuðum rannsóknum (að undanskildu metótrexati, sjá kafla 4.5). Hætta tengd samsettri meðferð, einkum langtímameðferð, er óþekkt. Þar sem slík meðferð getur leitt til viðbótar og jafnvel samverkandi eiturverkana (t.d. eiturverkana á blóð eða lifur) er samhliða gjöf með öðru sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (t.d. metótrexati) ekki ráðlögð.

Ekki er mælt með að gefa samhliða teriflúnómíð og leflúnómíð því leflúnómíð er móðurefni teriflúnómíðs.

### Skipti yfir í aðra meðferð

Þar sem leflúnómíð er lengi í líkamanum, geta skipti yfir í annað sjúkdómstemprandi gigtarlyf (t.d. metótrexat) án þess að útskolun sé framkvæmd (sjá síðar) aukð líkurnar á samanlagðri áhættu, jafnvel löngu eftir skiptin (þ.e. lyfjahvarfamilliverkun, eiturverkanir á líffæri).

Á sama hátt getur nýafstaðin meðferð með lyfjum sem hafa eiturverkanir á lifur eða blóð (t.d. metótrexat) leitt til aukinnar tíðni aukaverkana. Því verður að íhuga og meta þessa kosti/áhættuþætti vandlega við upphaf leflúnómíðmeðferðar og er ráðlagt að fylgjast vel með sjúklingi fyrst eftir að skipt er um meðferð.

### Húðbreytingar

Ef munnsárabólga kemur fram á að hætta leflúnómíðmeðferð.

Í örfáum tilvikum hefur verið greint frá Stevens-Johnson heilkenni eða eitrunardreplosi í húðþekju og lyfjaútbrotum með eosíníklafjöld og altækum einkennum (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)) hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með leflúnómíði. Um leið og einkenni í húð og/eða slímhúð sjást sem vekja grunsemdir um slíkar alvarlegar verkanir, skal hætta meðferð með Repso og annarri meðferð sem hugsanlega tengist þeim og hefja strax útskolun á leflúnómíði. Í slíkum tilvikum er algjör útskolun nauðsynleg og ekki má gefa leflúnómíð aftur (sjá kafla 4.3).

Eftir notkun leflúnómíðs hefur verið greint frá graftarbólusóra og versnun sóra. Íhuga skal að hætta meðferð út frá sjúkdómi og fyrri sögu sjúklings.

### Sýkingar

Þekkt er að lyf sem hafa ónæmisbælandi verkun eins og leflúnómíð - geta valdið því að sjúklingar verða næmari fyrir sýkingum, þar með talið tækifærissýkingum (opportunistic infections). Sýkingar geta orðið alvarlegri en ella og getur því þurft að meðhöndla tafarlaust og með kröftugri meðferð. Ef fram koma alvarlegar óheftar sýkingar getur reynst nauðsynlegt að gera hlé á leflúnómíðmeðferð og framkvæma útskolun eins og lýst er hér á eftir.

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með leflúnómíði samtímis öðrum lyfjum til ónæmisbælingar.

Áður en meðferð hefst skal meta hvort sjúklingar eru með virka eða óvirka (dulda) berkla í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað. Það getur átt við um heilsufarssögu, hugsanlega snertingu við berkla áður og/eða viðeigandi skimun svo sem lungnamyndatöku, berklapróf og/eða interferon-gamma greiningu eftir því sem við á. Þeir sem ávísa lyfjum eru áminntir um hættuna á falskt neikvæðum niðurstöðum af berklaprófi á húð, einkum hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða með skerta ónæmissvörun. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum með sögu um berkla vegna þess að berklasýkingin getur tekið sig upp aftur.

### Öndunarfæri

Skýrt hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi sem og mjög sjaldgæfum tilvikum um lungnaháþrýsting meðan á meðferð með leflúnómíði stendur (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með sögu um millivefslungnasjúkdóm er aukin hættu á að þessir sjúkdómar komi fram. Millivefslungnasjúkdómur, sem getur komið skyndilega fram meðan á meðferð stendur, er hugsanlega lífshættulegur. Ástæða getur verið til að hætta meðferð og rannsaka sjúkling nánar eftir því sem við á, ef einkenni frá lungum eins og hósti og andnað koma fram.

### Úttaugakvilli

Greint hefur verið frá tilvikum úttaugakvilla hjá sjúklingum sem fá Repso. Flestir sjúklinganna náðu bata eftir að meðferð með Repso var hætt. Hinsvegar kom fram mikill breytileiki í lokaniðurstöðum, þ.e. hjá sumum sjúklingum náðist bati á úttaugakvillanum en hjá öðrum sjúklingum voru einkennin þrálát. Hærri aldur en 60 ár, samtímis notkun lyfja með eiturverkun á taugakerfi og sykursýki geta aukið hættu á úttaugakvilla. Íhugið að hætta meðferð með Repso og hefja lyfjaútskolunaraðgerðir, ef sjúklingur sem notar Repso fær úttaugakvilla (sjá kafla 4.4).

### Blóðþrýstingur

Mæla á blóðþrýsting áður en leflúnómíð meðferð hefst og síðan reglulega.

### Æxlun (ráðleggingar fyrir karlmenn)

Karlar eiga að vera meðvitaðir um möguleikann á því að eiturverkanir á fóstur geta borist við samfarir frá karli til konu. Tryggja á notkun örugggra getnaðarvarna meðan á meðferð með leflúnómíði stendur.

Engar sérstakar upplýsingar liggja fyrir um hættu á því að eiturverkanir á fóstur geti borist við samfarir frá körlum til kvenna. Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á dýrum til að meta þessa hættu. Til að draga úr hugsanlegri hættu eiga karlar, sem óska eftir að geta barn, að íhuga að hætta töku leflúnómíðs og taka kólestryramín 8 g þrisvar sinnum á sólarhring í 11 daga eða 50 g af virkum lyfjakolum fjórum sinnum á sólarhring í 11 daga.

Í hvoru tilviki fyrir sig er plasmabéttni A771726 síðan mæld og eftir það þarf að mæla plasmabéttni A771726 aftur eftir a.m.k. 14 daga. Ef báðar mælingar sýna að þéttni í plasma er lægri en 0,02 mg/l og liðnir eru a.m.k. 3 mánuðir er hættu á eiturverkunum á fóstur mjög lítil.

### Útskolunaraðferð

Kólestryramín er gefið, 8 g þrisvar sinnum á sólarhring, eða virk lyfjakol, 50 g fjórum sinnum á sólarhring. Algjör útskolun tekur venjulega 11 daga, en hægt er að stýra lengd hennar eftir klínískum gildum eða breytingum á rannsóknargildum.

### Mjólkursykur (laktósi)

Repso inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með galaktósaþþol, laktasapurð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar á fullorðnum.

Auknar aukaverkanir geta komið fram þegar nýlega eða samtímis hafa verið notuð lyf sem hafa eiturvekanir á lifur eða blóð eða þegar slík lyf eru notuð að lokinni leflúnómíðmeðferð án útskolunartímabils á milli (sjá einnig leiðbeiningar um samhliða lyfjagjöf, kafla 4.4). Því er mælt með nánara eftirliti með lifrarendimum og blóðgildum fyrst eftir að skipt er um lyf.

##### Metótrexat

Í lítilli rannsókn (n=30) þar sem leflúnómíð (10 til 20 mg á sólarhring) var gefið ásamt metótrexati (10 til 25 mg á viku) sást tvöföld til þreföld hækkun lifrarendíma hjá 5 af 30 sjúklingum. Breytingarnar gengu til baka hjá þeim öllum, hjá tveimur sjúklingum með áframhaldandi töku beggja lyfjanna og hjá þremur sjúklingum þegar gjöf leflúnómíðs var hætt. Meira en þreföld hækkun kom fram hjá fimm öðrum sjúklingum. Í öllum þessum tilvikum gengu þessar breytingar einnig til baka, hjá tveimur sjúklingum þegar lyfjagjöf beggja lyfjanna var haldið áfram og hjá þremur sjúklingum eftir að töku leflúnómíðs var hætt.

Hjá sjúklingum með iktsýki, hefur ekki verið greint frá lyfjahvarfa milliverkunum milli leflúnómíðs (10 til 20 mg á dag) og metótrexats (10 til 25 mg á viku).

##### Ónæmisáðgerðir

Engin klínísk gögn eru fyrirbyggjandi um verkun og öryggi ónæmisáðgerða meðan á leflúnómíð meðferð stendur. Ónæmisáðgerðir með lifandi bóluefnum eru þó ekki ráðlagðar. Hafa skal í huga langan helmingunartíma leflúnómíðs þegar ígrunduð er ónæmisáðgerð með lifandi bóluefni eftir að meðferð með Repso er hætt.

##### Warfarín og önnur kúmarín segavarnarlyf

Tilkynnt hefur verið um tilfelli um aukinn prótrombín tíma þegar leflúnómíð og warfarín eru gefin samhliða. Vart varð við milliverkun lyfhrifa við warfarín með A771726 í klínískri lyfjafræðilegri rannsókn (sjá hér að neðan). Því er mælt með nákvæmri INR-eftirfylgni og eftirliti þegar warfarín eða önnur kúmarín segavarnarlyf eru gefin samhliða.

##### NSAIDS-lyf/barkstera

Sjúklingar sem taka bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) og/eða barkstera mega halda notkun þeirra áfram eftir að leflúnómíðmeðferð hefst.

##### Áhrif annarra lyfja á leflúnómíð

###### *Kólestryramín eða virk lyfjakol*

Mælt er með því að sjúklingar á leflúnómíðmeðferð fái ekki kólestryramín eða virk lyfjakol þar sem það leiðir til skyndilegrar og verulegrar lækkunar á plasmáþéttni A771726 (virka umbrotsefni leflúnómíðs; sjá einnig kafla 5). Talið er að þetta gerist við truflun á þarma-lifrar hringrásinni og/eða með skilun á A771726 um slímhúð meltingarvegarins.

###### *CYP450-hemlar og -virkjar*

*In vitro* rannsóknir á hömlun í frymisögnum í lifur manna benda til þess til að cýtókróm 450 (CYP) 1A2, 2C19 og 3A4 taki þátt í umbroti leflúnómíðs. *In vivo* rannsókn á milliverkunum með leflúnómíði

og cimetidíni (ósértækur, vægur cytókróm P450 (CYP) hemill) hefur ekki sýnt áhrif á útsetningu A771726. Eftir samhliða gjöf eins leflúnómíðsskammts hjá einstaklingum sem fá ítreakað rifampisínskammta (ósértækur cytókróm P450 hvati) jókst hámarksþéttni A771726 um 40% en flatarmál undir blóðþéttiferli breyttist óverulega. Ekki er þekkt hvernig þetta gerist.

### Áhrif leflúnómíðs á önnur lyf

#### *Getnaðarvarnartöflur*

Í rannsókn þar sem heilbrigðum konum var gefið leflúnómíð samhliða þriggja fasa getnaðarvarnartöflum sem innihéldu 30 míkrog etínýlestradíól, dró ekki úr getnaðarvarnaráhrifum taflnanna og lyfjahvörf A771726 voru innan þess ramma sem búist var við. Lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir við getnaðarvarnartöflur sáust með A771726 (sjá hér að neðan).

Eftirfarandi rannsóknir á lyfjahvarfafræðilegum og lyfhrifamilliverkunum fóru fram með A771726 (helsta virka umbrotsefni leflúnómíðs). Þar sem ekki er hægt að útiloka hliðstæðar milliverkanir lyfja við ráðlagða skammta af leflúnómíði skal hafa í huga eftirfarandi rannsóknandiúrstoður og ráðleggingar hjá sjúklingum sem fá leflúnómíð-meðferð:

#### *Áhrif á repaglíníð (CYP2C8 hvarfefni)*

Aukning varð á  $C_{max}$ - og AUC- meðalgildi (1,7- og 2,4-föld, í þeirri röð), eftir endurtekna skammta af A771726, sem bendir til þess að A771726 sé hemill á CYP2C8 *in vivo*. Því er mælt með að fylgst sé með sjúklingum sem nota samhliða lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C8, svo sem repaglíníð, paklitaxel, píóglítazón og rósíglítazón þar sem útsetning fyrir þeim gæti aukist.

#### *Áhrif á koffín (CYP1A2 hvarfefni)*

Endurteknir skammtar af A771726 minnkuðu  $C_{max}$  og AUC-meðalgildi koffíns (CYP1A2 hvarfefni) um 18% og 55%, í þeirri röð, en það bendir til að A771726 geti verið vægur virki CYP1A2 *in vivo*. Þess vegna skal nota lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP1A2 (svo sem dúoxetín, alósetron, teófyllín og tízanídín) með varúð á meðan á meðferð stendur því það getur orðið til að draga úr verkun þessara lyfja.

#### *Áhrif á hvarfefni flutningsefnis líftæna anjóna 3 (OAT3)*

Aukning varð á  $C_{max}$ - og AUC-meðalgildi cefaklors (1,43- og 1,54-föld, í þeirri röð), eftir endurtekna skammtar af A771726 sem bendir til að A771726 sé hemill á OAT3 *in vivo*. Þegar hann er gefinn samhliða hvarfefnum OAT3, t.d. cefaklor, benzýlpensílín, cíprófloxacín, indómethacín, ketóprófen, furósemíð, cimetidín, metótrexat eða zidovúdín skal gæta varúðar.

#### *Áhrif á BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) og/eða hvarfefni OATP1B1/B1*

Aukning varð á  $C_{max}$ - og AUC-meðalgildi rósúvastaíns (2,65- og 2,51-föld, í þeirri röð), eftir endurtekna skammta af A771726. Þó urðu engin skýr áhrif þessarar plasmaaukningar rósúvastaíns á virkni HMG-CoA redúktasa. Við samhliðanotkun skal skammturinn af rósúvastaíni ekki fara fram úr 10 mg einu sinni á sólarhring. Varðandi önnur hvarfefni BCRP (t.d. metótrexat, tópotekan, súlfasalazín, daunorubicín, doxorubicín) og OATP-fjölskyldunnar, einkum HMG-CoA redúktasahemla (t.d. simvastatín, atorvastatín, pravastatín, metótrexat, nateglíníð, repaglíníð, rifampicín) skal samhliðagiöf einnig framkvæmd með varúð. Náíð skal fylgst með einkennum hjá sjúklingum sem verða fyrir of mikilli útsetningu og íhuga skal að draga úr skömmtum lyfjanna.

#### *Áhrif á getnaðarvarnartöflur (0,03 mg etínýlestradíól og 0,15 mg levonorgestrel)*

Aukning varð á  $C_{max}$ - og AUC<sub>0-24</sub>-meðalgildi etínýlestradíóls (1,58- og 1,54-föld, í þeirri röð) og á  $C_{max}$ - og AUC<sub>0-24</sub>- meðalgildi levonorgestrels (1,33- og 1,41-föld, í þeirri röð) eftir endurtekna



skammta af A771726. Þótt ekki sé búist við að þessi milliverkun hafi slæm áhrif á verkun getnaðarvarnartafna skal gefa gaur að því hvaða gerð af getnaðarvarnartöflum er notuð.

#### Áhrif á warfarín (CYP2C9 hvarfefni)

Endurteknir skammtar af A771726 höfðu engin áhrif á lyfjahvörf S-warfaríns, sem bendir til að A771726 sé hvorki hemill né virkir fyrir CYP2C9. Þó varð vart við 25% minnkun INR-hlutfalls þegar A771726 var gefið samhliða warfaríni samanborið við warfarin eitt og sér. Við samhliðagjöf warfaríns er mælt með nákvæmri INR-eftirfylgni og eftirliti.

### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

#### Meðganga

Grunur leikur á að hið virka umbrotsefni leflúnómíðs, A771726, valdi alvarlegum fæðingargöllum þegar lyfið er tekið á meðgöngu. Notkun Repso er frábending á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn á meðan og í allt að 2 ár eftir að meðferð lýkur (sjá „biðtími“ hér að neðan) eða í allt að 11 daga eftir meðferð (sjá um styttingu með „útskolun“ hér að neðan).

Ráðleggja skal sjúklingi að hafa samband við lækni og framkvæma þungunarpróf ef einhver seinkun verður á tíðablæðingum eða ef af einhverjum öðrum ástæðum leikur grunur á þungun. Ef þungunarpróf er jákvætt eiga sjúklingur og læknir að ræða hættuna sem fylgir þunguninni. Ef seinkun verður á tíðablæðingum er hægt er að lækka blóðþéttni virka umbrotsefnisins hratt með útskolunaraðferð, sem er lýst hér á eftir, og minnka þannig líkunar á skaðlegum áhrifum leflúnómíðs á fóstur.

Í lítilli framsýnni rannsókn hjá konum (n=64) sem urðu óvart barnshafandi á meðan þær tóku leflúnómíð, í að hámarki þrjár vikur eftir getnað, og eftirfarandi útskolunarferil fyrir lyfið, kom ekki fram marktækur munur (p=0,13) á heildartíðni meiriháttar formgerðargalla (5,4%) í samanburði við hvorn samanburðarhópinn sem var (4,2% í sjúkdómsparaða hópnum [n=108] og 4,2% hjá heilbrigðum barnshafandi konum [n=78]).

Ef konur sem eru á leflúnómíðmeðferð óska eftir að verða þungaðar er mælt með einni af eftirfarandi áætlunum til að tryggja að fóstur verði ekki fyrir eiturverkunum A771726 (markþéttni undir 0,02 mg/l):

#### *Biðtími*

Búast má við að plasmáþéttni A771726 verði lengi hærri en 0,02 mg/l. Um það bil 2 árum eftir að leflúnómíðmeðferð er hætt má reikna með að þéttni verði lægri en 0,02 mg/l.

Eftir tveggja ára biðtíma er plasmáþéttni A771726 mæld í fyrsta skipti og síðan aftur eftir a.m.k. 14 daga. Ef plasmáþéttni er lægri en 0,02 mg/l í bæði skiptin er ekki gert ráð fyrir eiturverkunum á fóstur.

Ef óskað er frekari upplýsinga um þetta próf á að hafa samband við markaðsleyfishafa eða umboðsmann (sjá kafla 7).

#### *Útskolunaraðferð*

Eftir að meðferð leflúnómíðs er hætt:

- kólestryamín 8 g eru gefin þrisvar sinnum á sólarhring í 11 daga.
- eða 50 g af virkum lyfjakolum fjórum sinnum á sólarhring í 11 daga.

Eftir útskolun með annarri hvorri aðferðinni þarf þó mælingu á plasmabéttni með tveimur aðskildum prófum með að minnsta kosti 14 daga millibili. Bíða þarf einn og hálfan mánuð frá því að plasmabéttni mælist fyrst undir 0,02 mg/l þar til frjövgun er æskileg.

Upplýsa á konur á barneignaraldri um að 2 ár þurfi að líða frá því meðferð var hætt áður en þær geti orðið þungaðar. Ef notkun öruggrar getnaðarvarnar í allt að tvö ár hentar ekki, er mælt með fyrirbyggjandi aðgerð með útskolun.

Bæði kólestryramín og virk lyfjakol í duftformi geta haft áhrif á frásog östrógens og prógesteróns þannig að öryggi getnaðarvarnataflna til inntöku er ekki tryggt meðan á útskolun stendur og því er notkun annarra getnaðarvarna ráðlögð á meðan.

### Brjóstagjöf

Rannsóknir á dýrum benda til þess að leflúnómíð og umbrotsefni þess berist í brjóstamjólk. Konur sem eru með barn á brjósti mega því ekki taka leflúnómíð.

### Frjósemi

Niðurstöður frjósemisrannsókna hjá dýrum sýndu engin áhrif á frjósemi kvenna eða karldýra, en aukaverkanir á æxlunarfærum karldýra sástu í rannsóknum á eiturverkunum. Þó endurtekna skammta (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Aukaverkanir eins og svimi geta dregið úr einbeitingarhæfni sjúklings eða viðbragðsflýti. Í slíkum tilvikum á sjúklingur hvorki að aka bifreið né stjórna vélum.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt um öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanir leflúnómíðs, sem greint hefur verið frá eru: væg hækkun blóðþrýstings, hvítfrumnafeð, náladofi, höfuðverkur, sundl, niðurgangur, ógleði, uppköst, kvillar í munnslímhúð (t.d. munnangursbólga, munnsár), kvíðverkir, aukið hárlas, exem, útbrot (þar með talið dröfnuörðuútbrot), kláði, húðþurrkur, sinaslíðursbólga, hækkun á kreatínkínasa (CK), lystarleysi, þyngdartap (venjulega óverulegt), þröttleysi, væg ofnæmisviðbrögð og hækkun lifrargilda (transamínasar (einkum ALT), sjaldnar gamma-GT, alkalískur fosfatasi, bilirúbín).

### Tafla yfir aukaverkanir

Tíðniflokkun er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

### *Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra*

Mjög sjaldgæfar: Alvarlegar sýkingar, þar með talið sýklasótt, sem getur verið lífshættuleg.

Eins og við á um önnur lyf með ónæmisbælandi verkun, getur leflúnómíð aukið næmi fyrir sýkingum, tækifærissýkingum þar með töldum (sjá einnig kafla 4.4). Heildartíðni sýkinga getur þar af leiðandi aukist (einkum nefslímubólga, berkjubólga og lungnabólga).

### *Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)*

Hætta á illkynja æxlum, einkum illkynja eitilfrumufjölgun, eykst við notkun sumra ónæmisbælandi lyfja.

### *Blóð og eitlar*

Algengar:	Hvítfrumnafeð (hvítfrumur $>2 \times 10^9/l$ ).
Sjaldgæfar:	Blóðleysi, væg blóðflagnafæð, (blóðflögur $<100 \times 10^9/l$ ).
Mjög sjaldgæfar:	Blóðfrumnafeð (sennilega vegna hömlunar á nýmyndun), hvítfrumnafeð (hvítfrumur $<2 \times 10^9/l$ ), eósíníklafjöld.
Koma örsjaldan fyrir:	Kyrningahrap.

Nýafstaðin, samhliða eða samfelld notkun lyfja sem hugsanlega hafa eiturvekanir á beinmerg getur tengst meiri hættu á áhrifum á blóð.

### *Ónæmiskerfi*

Algengar:	Vægt ofnæmi.
Koma örsjaldan fyrir:	Alvarleg bráðafnæmis-/bráðafnæmislik svörun, æðabólga, þar með talið æðabólga í húð sem veldur drepri.

### *Efnaskipti og næring*

Algengar:	Hækkun á kreatínínasa (CK).
Sjaldgæfar:	Kalíumbrestur, fitudreyri, lág fosfatþéttni í blóði.
Mjög sjaldgæfar:	Aukning á laktatdehýdrógenasa (LDH).
Tíðni ekki þekkt	Óhóflega lítið magn þvagsýru í sermi.

### *Geðræn vandamál*

Sjaldgæfar:	Kvíði.
-------------	--------

### *Taugakerfi*

Algengar:	Náladofí, höfuðverkur, sundl, úttaugakvilli
-----------	---

### *Hjarta*

Algengar:	Væg blóðþrýstingshækkun.
Mjög sjaldgæfar:	Alvarleg blóðþrýstingshækkun.

### *Öndunarferi, brjósthol og miðmæti*

Mjög sjaldgæfar:	Millivefslungnasjúkdómur (millivefslungnabólga þar með talin), sem getur verið lífshættulegur.
Tíðni ekki þekkt:	Lungnaháþrýstingur.

### *Meltingarfæri*

Algengar:	Þjougangur, ógleði, uppköst, slímhúðarbólga í munni (t.d. munnslímusæri, sár í munni), kvíðverkir; ristilbólga þ.m.t. smásæ ristilbólga (microscopic colitis) svo sem eitilfrumuristilbólga (lymphocytic colitis) og kollagenristilbólga (collagenous colitis).
Sjaldgæfar:	Truflanir á bragðskyni.
Koma örsjaldan fyrir:	Brisbólga.

### *Lifur og gall*

Algengar:	Hækkun lifrargilda (transamínasar [einkum ALT], sjaldnar gamma-GT, alkalískur fosfatasi, bilirúbín).
Mjög sjaldgæfar:	Lifrabólga, gula/gallteppa.
Koma örsjaldan fyrir:	Alvarlegar lifrarskemmdir eins og lifrabilun og brátt drep í lifur, sem geta verið lífshættulegar.

### *Húð og undirhúð*

Algengar:	Aukið hárlas, exem, útbrot (þ. á m. dröfnuörðu (maculopapular) útbrot), kláði, þurr húð.
Sjaldgæfar:	Ofsakláði.
Koma örsjaldan fyrir:	Eitrunardreplos í húðþekju, Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt.

Tíðni ekki þekkt: Húðhelluroði (cutaneous lupus erythematosus), graftarbólusóri (pustular psoriasis) eða versnun sóra, lyfjaútbrot með eósinfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS)

#### *Stoðkerfi og stoðvefur*

Algengar: Sinaslíðursbólga.  
Sjaldgæfar: Sinarof.

#### *Nýru og þvaggfæri*

Tíðni ekki þekkt: Nýrnabilun

#### *Æxlunarfæri og brjóst*

Tíðni ekki þekkt: Lítils háttar (afturkræf) lækkun á þéttni sáðfrumna og heildarfjölda sáðfrumna og minni hreyfanleiki þeirra.

#### *Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið*

Algengar: Lystarleysi, þyngdartap (venjulega óverulegt), þróttleysi.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Skýrt hefur verið frá langvarandi ofskömmun hjá sjúklingum sem taka leflúnómíð daglega í allt að fimmföldum ráðlögðum dagskammti og skýrt hefur verið frá bráðri ofskömmun hjá fullorðnum og börnum. Í flestum tilvikum þegar skýrt var frá ofskömmun var ekki skýrt frá neinum aukaverkunum. Aukaverkanir í samræmi við rannsóknir á öryggi notkunar leflúnómíðs voru: kviðverkir, ógleði, niðurgangur, hækkanir á lifrargildum, blóðleysi, hvítfrumnaþæð, kláði og útbrot.

### Meðferð

Verði eitrun eða ofskömmun, er mælt með gjöf kólestryamíns eða lyfjakola til þess að hraða brotthvarfi. Kólestryamín sem gefið var þremur heilbrigðum sjálfboðaliðum til inntöku í skammtinum 8 g þrisvar sinnum á sólarhring í einn sólarhring lækkaði plasmabéttni A771726 um u.þ.b. 40% á 24 klst. og um 49% til 65% á 48 klst.

Gjöf lyfjakola (dreifu, sem búin er til úr dufti) til inntöku eða með magaslöngu (50 g á 6 klst. fresti í einn sólarhring) lækkar plasmabéttni virka umbrotsefnisins A771726 um 37% á einum sólarhring og um 48% á tveimur sólarhringum.

Þessar útskolunaraðferðir má endurtaka ef nauðsynlegt þykir.

Rannsóknir, bæði á þeim sem eru í blóðskilun og í stöðugri himnuskilun en þó með fótavist (CAPD (chronic ambulatory peritoneal dialysis)), benda til þess að ekki sé hægt að skola A771726, aðalumbrotsefni leflúnómíðs, út með þessum aðferðum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sértek ónæmisbælandi lyf, ATC flokkur: L04AA13.

## Verkunarháttur hjá mönnum

Leflúnómíð er sjúkdómstemandi gigtarlyf með eiginleika gegn frumfjölgun.

## Verkunarháttur hjá dýrum

Leflúnómíð er virkt í dýralíkönunum við gigt og öðrum sjálfsofnæmissjúkdómum og við líffæraflutning, einkum ef það er gefið við næmingu. Það hefur ónæmistemandi/ónæmisbælandi eiginleika, verkar gegn frumfjölgun og vinnur gegn bólgusvörum.

Í dýralíkönunum af sjálfsofnæmissjúkdómum eru verndandi áhrif leflúnómíðs mest þegar það er gefið á fyrstu stigum sjúkdómsversunar.

*In vivo* umbrotnar leflúnómíð hratt og nær algerlega í A771726, sem er virkt *in vitro* og er talið ábyrgt virka form lyfsins.

## Verkunarháttur

A771726, virka umbrotsefni leflúnómíðs, hamlar ensíminu díhýdróórótat dehýdrógenasa (DHODH) hjá mönnum og hefur virkni gegn frumfjölgun.

## Klínísk verkun og öryggi

### *Iktsýki*

Sýnt var fram á virkni leflúnómíðs við meðferð á iktsýki í fjórum samanburðarrannsóknum (ein II. stigs og þrjár III. stigs). Í II. stigs rannsókninni, rannsókn YU203, var 402 einstaklingum með virka iktsýki gefið af handahófi ýmist lyfleysa (n=102), leflúnómíð 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) eða 25 mg daglega (n=104). Meðferðin stóð í 6 mánuði.

Allir sjúklingar sem fengu leflúnómíð í III. stigs rannsóknunum fengu 100 mg upphafsskammt í 3 daga.

Í rannsókn MN301 var 358 einstaklingum með virka iktsýki gefið af handahófi ýmist leflúnómíð 20 mg/dag (n=133), súlfasalazín 2 g/dag (n=133) eða lyfleysa (n=92). Meðferðin stóð í 6 mánuði.

Með rannsókn MN303, sem var valfrjálst 6 mánaða blind framhaldsrannsókn á MN301 án lyfleysuhópsins, fékkst samanburður yfir 12 mánaða tímabil á leflúnómíði og súlfasalazíni.

Í rannsókn MN302 var 999 einstaklingum með virka iktsýki gefið af handahófi leflúnómíð 20 mg á sólarhring (n=501) eða metótrexat 7,5 mg á viku, sem var aukið í 15 mg á viku (n=498). Fólátuppbót var valfrjálst og einungis notuð af 10% sjúklinganna. Meðferðin stóð í 12 mánuði.

Í rannsókn US301 var 482 einstaklingum með virka iktsýki gefið af handahófi ýmist leflúnómíð 20 mg á sólarhring (n=182), metótrexat 7,5 mg á viku, sem var aukið í 15 mg á viku (n=182), eða lyfleysa (n=118). Allir sjúklingarnir fengu fólát 1 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Meðferðin stóð í 12 mánuði.

Leflúnómíð í a.m.k. 10 mg skammti á sólarhring (10 til 25 mg í rannsókn YU203, 20 mg í MN301 og US301 rannsóknunum) var marktækt betra en lyfleysa til að draga úr vísbendingum og einkennum iktsýki í öllum þremur samanburðarrannsóknum með lyfleysu. ACR (American College of Rheumatology) svörunarhlutfall í YU203 rannsókninni var 27,7% fyrir lyfleysu, 31,9% fyrir 5 mg, 50,5% fyrir 10 mg og 54,5% fyrir 25 mg á sólarhring. Í III. stigs rannsóknunum var ACR svörunarhlutfallið fyrir leflúnómíð 20 mg/dag 54,6% samanborið við 28,6% fyrir lyfleysu (rannsókn MN301) og 49,4% samanborið við 26,3% (rannsókn US301). Eftir 12 mánuði með virkri meðferð, var ACR svörunarhlutfall hjá sjúklingum sem fengu leflúnómíð 52,3% (rannsóknir MN301/303), 50,5% (rannsókn MN302) og 49,4% (rannsókn US301) samanborið við 53,8% (rannsóknir MN301/303) hjá sjúklingum sem fengu súlfasalazín, 64,8% (rannsókn MN302) og 43,9% (rannsókn US301) hjá sjúklingum sem fengu metótrexat.

Í MN302 rannsókninni var leflúnómíð marktækt minna virkt en metótrexat. Hins vegar kom enginn marktækur munur fram á milli leflúnómíðs og metótrexats í stuðlum sem skipta mestu máli í US301 rannsókninni. Enginn munur kom fram á milli leflúnómíðs og súlfasalazíns (MN301 rannsókn). Áhrif leflúnómíðsmeðferðar voru sjáanleg eftir 1 mánuð, voru orðin stöðug eftir 3 til 6 mánuði og héldust út allan meðferðartímann.

Í tvíblindri rannsókn með slembivali, sem gerð var samhliða á tveimur hópum, var gerður hlutfallslegur samanburður á verkun tveggja mismunandi daglegra viðhaldsskammta af leflúnómíði, 10 mg og 20 mg. Af niðurstöðum má ráða, að betri verkun næst með 20 mg viðhaldsskammti, en hins vegar er 10 mg viðhaldsskammtur á sólarhring æskilegri með tilliti til öryggis við notkun lyfsins.

### *Börn*

Leflúnómíð var rannsakað í einni fjölsetra, tvíblindri rannsókn með slembivali hjá 94 sjúklingum (47 í hvorum hópi) með barnaliðagigt í mörgum liðum með samanburði við virkt lyf. Sjúklingar voru 3-17 ára gamlir með virka barnaliðagigt í mörgum liðum án tillits til upphafsgerðar og höfðu ekki áður fengið metótrexat eða leflúnómíð. Í þessari rannsókn byggðist hleðsluskammtur og viðhaldsskammtur á þremur þyngdarflokkum: <20 kg, 20-40 kg og >40 kg. Eftir 16 vikna meðferð var munur á svörunarhlutfalli meðferðar tölfræðilega marktækur metótrexati í hag fyrir skilgreiningu á bata barnaliðagigtar (Definition of Improvement (DOI))  $\geq 30\%$  ( $p=0,02$ ). Hjá þeim sem svörun kom fram hjá, hélst þessi svörun í 48 vikur (sjá kafla 4.2).

Aukaverkanamynstur leflúnómíðs og metótrexats virðast vera svipuð, en tiltölulega lág útsetning fékkst af þeim skammti sem gefinn var léttari einstaklingum (sjá kafla 5.2). Þessar upplýsingar nægja ekki til að unnt sé að ráðleggja virka og örugga skammta.

### *Sóraliðbólga*

Sýnt var fram á virkni Leflúnómíð í einni tvíblindri samanburðarrannsókn með slembivali 3L01 hjá 188 sjúklingum með sóraliðbólgu, sem voru meðhöndlaðir með 20 mg/dag. Meðferðin stóð í 6 mánuði.

Leflúnómíð 20 mg/dag var marktækt betri en lyfleysa við að draga úr einkennum liðbólgu hjá sjúklingum með sóraliðbólgu: PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) svörun var 59% hjá þeim sem fengu leflúnómíð og 29,7% hjá þeim sem fengu lyfleysu í 6 mánuði ( $p < 0,0001$ ). Áhrif leflúnómíðs til að bæta hreyfihæfni sjúklinga og draga úr einkennum í húð voru fremur lítil.

### *Rannsóknir eftir markaðssetningu*

Slembivalsrannsókn var gerð til að meta svörunarhlutfall klínískrar verkunar hjá sjúklingum ( $n=121$ ) með iktsýki á byrjunarstigi, sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD naïve). Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir samhliða í tveimur hópum, annar hópurinn fékk 20 mg og hinn 100 mg af leflúnómíði á sólarhring, á tvíblindu upphafstímabili sem stóð yfir í þrjú sólarhringa. Eftir upphafstímabilið tók við opið viðhaldstímabil sem stóð yfir í 3 mánuði, þá fengu báðir hóparnir 20 mg af leflúnómíði á sólarhring. Enginn stigvaxandi heildarávinningur kom fram hjá rannsóknarþýðinu miðað við þá áætlun sem fylgt var við gjöf hleðsluskammts. Niðurstöður sem fengust hjá báðum meðferðarhópunum varðandi öryggi voru í samræmi við rannsóknir á öryggi notkunar leflúnómíðs, hins vegar hafði tíðni aukaverkana á meltingarfæri og hækkanar lifrarendíma tilhneigingu til að vera hærrí hjá sjúklingum sem fengu 100 mg hleðsluskammt af leflúnómíði.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Leflúnómíð umbrotnar hratt í virka umbrotsefnið, A771726, við umbrot í fyrstu umferð (opnun hrings) um þarmaveggi og lifur. Í rannsókn með geislamerktu  $^{14}\text{C}$ -leflúnómíði á þremur heilbrigðum sjálfbodaliðum, greindist ekkert leflúnómíð á óbreyttu formi í plasma, þvagi eða saur. Í öðrum rannsóknum hefur leflúnómíð á óbreyttu formi einstaka sinnum greinst í plasma og hefur plasmabéttni þá mælst í ng/ml. Eina geislamerkta umbrotsefnið sem greindist í plasma var A771726. Þetta umbrotsefni er í grundvallaratriðum ábyrgt fyrir *in vivo* virkni leflúnómíðs.

### Frásög

Gögn um útskilnað úr 14C-rannsókn benda til þess að minnsta kosti 82 til 95% af gefnum skammti frásogist. Tíminn þar til hámarksþéttni A771726 næst í plasma er mjög mismunandi; plasmabéttnitoppar geta komið fram eftir 1 til 24 klst. eftir gjöf eins skammts. Leflúnómíð má gefa með mat, þar sem frásog er óbreytt óháð því hvort sjúklingurinn er fastandi eða ekki. Vegna hins mjög langa helmingunartíma A771726 (um 2 vikur), var hleðsluskammtur notaður í klínískum rannsóknum, 100 mg í þrjá daga, til að auðveldara væri að ná plasmabéttni A771726 fljótt í jafnvægi. Án hleðsluskammts er talið að nærri tveggja mánaða notkun þurfi til að ná stöðugri plasmabéttni. Í fjölskammta rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki voru lyfjahvarfastuðlar A771726 í línulegu hlutfalli á skammtabilinu 5 til 25 mg. Í þessum rannsóknum var verkun mjög háð plasmabéttni A771726 og sólarhringsskammti leflúnómíðs. Við 20 mg /dag, var plasmabéttni A771726 að meðaltali í jafnvægi um 35 míkrog/ml. Við stöðuga þéttni er uppsöfnuð plasmabéttni um 33 til 35 föld í samanburði við þéttni eftir gjöf eins skammts.

### Dreifing

A771726 er mjög mikið próteinbundið (albúmín) í plasma manna. Óbundni hluti A771726 er um 0,62%. Binding A771726 er línuleg við lækningalegt þéttibil. Binding A771726 virtist örllítið minni og breytilegri í plasma hjá sjúklingum með iktsýki eða langvarandi skerta nýrnastarfsemi. Hin mikla próteinbinding A771726 getur leitt til tilfærslu annarra mikið próteinbundinna lyfja. Rannsóknir in vitro á milliverkunum við warfarín við þéttni sem skiptir klínískt máli vegna próteinbindingar í plasma sýndu þó engar milliverkanir. Hliðstæðar rannsóknir sýndu að íbúprófen og díklófenak færðu A771726 ekki úr stað, en hins vegar jókst óbundni hlutinn af A771726 tvöfalt til þrefalt þegar tólbútamíð var til staðar. A771726 færði íbúprófen, díklófenak og tólbútamíð úr stað en óbundni hluti þessara lyfja jókst einungis um 10% til 50%. Ekkert bendir til að þessi áhrif skipti klínískt máli. Í samræmi við mikla próteinbindingu hefur A771726 lítið dreifingarrúmmál (um 11 lítrar). Engin sérstök upptaka er í rauð blóðkorn.

### Umbrot

Leflúnómíð umbrotnar í eitt aðalumbrotsefni (A771726) og mörg minni, þ.á m. TFMA (4 trífúórómetylanilín). Efnaskiptaumbrot leflúnómíðs í A771726 og síðara umbroti A771726 er ekki stjórnað af einu ensími og hefur komið í ljós að það á sér stað í frymisögnum og frumuhlaupi. Rannsóknir á milliverkunum við címetíð (ósértækur cytókróm P450 hemill) og rifampísín (ósértækur cytókróm P450 hvati) benda til þess *in vivo* að CYP ensím eigi að mjög litlu leyti þátt í umbrotum leflúnómíðs.

### Brotthvarf

Brotthvarf A771726 er hægt og einkennist af sýndarúthreinsun sem er u.þ.b. 31 ml/klst. Helmingunartími brotthvarfs hjá sjúklingum er um 2 vikur. Eftir gjöf eins skammts af geislamerktu leflúnómíði, skildist álíka magn af geislamerktu efni út í hægðum, sennilega með galli og í þvagi. A771726 greindist enn í þvagi og hægðum 36 dögum eftir gjöf eins skammts. Aðalumbrotsefni í þvagi voru glúkúróníðafleiður leflúnómíðs (aðallega í sýnum sem tekin voru á tímabilinu 0 til 24 klst. eftir lyfjagjöf) og oxanilsýruafleiða, af A771726. Aðalumbrotsefnið í hægðum var A771726.

Sýnt hefur verið fram á að inntaka lyfjakola í formi dreifu eða kólestryamíns hraðar og eykur brotthvarf A771726 marktækt hjá mönnum og lækkar plasmabéttni þess (sjá kafla 4.9). Þetta er talið nást með skilun yfir í maga og/eða með því að trufla þarma-lifrarhringrásina.

### Skert nýrnastarfsemi

Þremur sjúklingum í blóðskilun og þremur sjúklingum í stöðugri himnuskilun (CAPD (continuous peritoneal dialysis)) var gefinn einn 100 mg skammtur af leflúnómíði til inntöku. Lyfjahlvörf A771726 hjá sjúklingum í stöðugri himnuskilun virtust vera svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum. Hraðara brotthvarf A771726 sást hjá sjúklingum í blóðskilun, en það var ekki vegna úrhlutunar efnisins í skilunarvökvann.

## Skert lifrarstarfsemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um meðferð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Virka umbrotsefnið A771726 er að stærstum hluta próteinbundið og útskilst með galli eftir umbrot í lifur. Skert lifrarstarfsemi getur hugsanlega haft áhrif á þessi ferli.

## Börn

Lyfjahlvörf A771726 eftir inntöku leflúnómíðs hafa verið rannsökuð hjá 73 börnum á aldrinum 3 til 17 ára með barnaliðagigt í mörgum liðum. Niðurstöður greiningar á lyfjahlvörfum hjá heildarþýðinu í þessum rannsóknum hafa leitt í ljós að almenn útsetning (mæld með Css) fyrir A771726 er minni hjá börnum sem eru  $\leq 40$  kg að líkamsþyngd miðað við fullorðna sjúklinga með iktsýki (sjá kafla 4.2).

## Aldraðir

Gögn um lyfjahlvörf hjá öldruðum (>65 ár) eru takmörkuð en í samræmi við lyfjahlvörf hjá yngri einstaklingum.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Leflúnómíð gefið í inntöku eða í kviðarhol hefur verið skoðað í rannsóknum á bráðum eiturverkunum hjá músum og rottum. Endurtekin gjöf leflúnómíðs í inntöku hjá músum í allt að 3 mánuði, hjá rottum og hundum í allt að 6 mánuði og hjá öpum í allt að einn mánuð sýndu að aðal marklíffæri fyrir eiturverkanir voru beinmergur, blóð, meltingarvegur, húð, milta, hostakirtill og eitlar. Aðaláhrif voru blóðleysi, hvítfrumnafeð, minnkun á fjölda blóðflagna og almennri mergbilun (panmyelopathy), sem endurspeglar grunnvirkni efnisins (hömlun á DNA nýmyndun). Hjá rottum og hundum hafa sést „Heinz-líkamar“ og/eða „Howell-Jolly-líkamar“. Önnur áhrif á hjarta, lifur, hornhimnu og öndunarveg má skýra sem sýkingu vegna ónæmisbælingar. Eiturverkanir á dýr komu fram við skammta sem jafngilda lækningalegum skömmtum hjá mönnum.

Leflúnómíð olli ekki stökkbreytingum. Þó olli umbrotsefnið TFMA (4-trifluorómetylanilín), sem fannst í hverfandi magni, litningaskemmd og punkta stökkbreytingum in vitro en ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um hugsanleg áhrif in vivo.

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottur, sýndi leflúnómíð ekki krabbameinsvaldandi eiginleika. Í krabbameinsrannsókn á músum sást aukin tíðni illkynja eitlaæxla hjá karlkyns músum í þeim hópi sem fékk stærsta skammtinn. Þetta var talið vera vegna ónæmisbælandi áhrifa leflúnómíðs. Hjá kvenkyns músum sást skammtaháð aukin tíðni kirtilæxla í lungnaberkjum og lungnablöðrum og lungnakrabbamein kom fram. Óvíst er um mikilvægi þessara niðurstaðna hjá músum m.t.t. klínískrar notkunar leflúnómíðs.

Leflúnómíð var ekki mótefnavekjandi í dýralíkönum.

Leflúnómíð olli fóstureitrunum og vanskapnaði hjá rottum og kaninum við skammta sem eru innan lækningalegs bils hjá mönnum. Rannsóknir á eiturverkunum sýndu að við endurtekna skammta komu fram aukaverkanir á æxlunarfæri karldýra. Frjósemi minnkaði ekki.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Repsó 10 mg filmuhúðaðar töflur

*Töflukjarni*  
Mjólkursykureinhýdrat



Póvidón  
Krospóvidón gerð A  
Forhleypt sterkja (maís)  
Talkúm  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Vatnsfrír mjólkursykur  
Magnesíumsterat

*Töfluhúð*

Títantvíoxíð (E171)  
Pólídextrósi (E1200)  
Hýprómellósi (E464)  
Trietýlsítrat (E1505)  
Makrógól 8000

Repsó 20 mg filmuhúðaðar töflur

*Töflukjarni*

Mjólkursykureinhýdrat  
Póvidón  
Krospóvidón gerð A  
Forhleypt sterkja (maís)  
Talkúm  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Vatnsfrír mjólkursykur  
Magnesíumsterat

*Töfluhúð*

Títantvíoxíð (E171)  
Hýprómellósi (E464)  
Makrógól 400  
Gult járnnoxíð (E172)  
Pólýsorbát (E433)  
Kínólín gult Aluminium lake (E104)  
Indígo karmín Aluminium Lake (E132)

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

**6.3 Geymsluþol**

Repsó 10 mg filmuhúðaðar töflur

HDPE töfluílát: 2 ár  
Þynnupakkning: 2 ár

Repsó 20 mg filmuhúðaðar töflur

HDPE töfluílát: 2 ár  
Þynnupakkning: 18 mánuðir

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

HDPE ílát: Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.  
Þynnupakkning: Geymið ekki við hærra hitastig en 25°C.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

HDPE töfluilát með pólýprópýlen skrúfloki. Pakkningastærðir með 30 og 100 filmuhúðuðum töflum.

OPA/ál/PVC - Álþynnupakking. Pakkningastærðir með 28, 30 og 100 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/674/001-010

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrsta markaðsleyfis: 14 mars 2011  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyfi eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu  
<http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Lyfið er ekki tengið með markaðsleyfi

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægar áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að öllum læknum, sem áætlað er að muni ávísa/nota Repso, séð fyrir fræðsluefni sem sérstaklega er ætlað læknum og inniheldur eftirfarandi:

- Samantekt á eiginleikum lyfs

- Leiðbeiningar fyrir lækna

Leiðbeiningar fyrir lækna skulu innihalda eftirfarandi lykilupplýsingar:

- Að hætta sé á alvarlegum lifrarskemmdum þannig að mikilvægt sé að mæla reglulega ALT (SGPT) til að fylgjast með lifrarstarfsemi. Í leiðbeiningum fyrir lækna skulu vera upplýsingar um hvernig eigi að minnka skammta, hætta lyfjameðferð og hvernig eigi að losa líkamann hratt við lyfið (útskolunaraðferðir).
- Að hætta sé á samverkandi eiturverkunum á lifur og blóð í tengslum við samsetta meðferð með öðru sjúkdómstemprandi gigtarlyfi við iktsýki (t.d. methotrexati).
- Að hætta sé á fæðingargöllum þannig að forðast verði þungun þar til plasmabéttni leflunómíðs hefur náð viðeigandi gildum. Læknum og sjúklingum skal bent á að tiltæk sé sértæk upplýsingaþjónusta fyrir upplýsingar um rannsóknargildi leflunómíðs.
- Að hætta sé á sýkingum, þar með talið tækifærissýkingum, og að ekki eigi að nota lyfið hjá ónæmisbældum sjúklingum.
- Nauðsyn þess að upplýsa sjúklinga um þær hættur sem fylgja meðferð með leflunómíði og viðeigandi varúðarráðstafanir við notkun lyfsins.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA / ÞYNNUPAKKNING**

**1. HEITI LYFS**

Repsó 10 mg filmuhúðaðar töflur  
leflúnómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðaðar tafla inniheldur 10 mg af leflúnómíð.

**3. HJÁLPAEFNI**

Þetta lyf inniheldur laktósa (sjá fylgiseðli fyrir frekari upplýsingar).

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur  
30 filmuhúðaðar töflur  
100 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Gleypið töflurnar í heilu lagi.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við herra hitastig en 25°C.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/674/003 28 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/11/674/004 30 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/11/674/005 100 filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Repsio 10 mg filmuhúðaðar töflur

Lyfið er ekki tengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUPAKKNINGUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUPAKKNING**

**1. HEITI LYFS**

Repso 10 mg filmhúðaðar töflur  
leflúnómíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER<, AUDKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**5. ANNAD**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA/ GLAS**

**1. HEITI LYFS**

Repsó 10 mg filmuhúðaðar töflur  
leflúnómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðaðar tafla inniheldur 10 mg af leflúnómíð.

**3. HJÁLPAEFNI**

Þetta lyf inniheldur laktósa (sjá fylgiseðli fyrir frekari upplýsingar).

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur  
100 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG KOMULEIÐ(IR)**

Gleypið töflurnar í heilu lagi.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/674/001 30 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/11/674/002 100 filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRAKTI**

Repsol 10 mg filmuhúðaðar töflur

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**GLAS**

**1. HEITI LYFS**

Repsó 10 mg filmhúðaðar töflur  
leflúnómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðaðar tafla inniheldur 10 mg af leflúnómíð.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa (sjá fylgiseðli fyrir frekari upplýsingar).

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmhúðuð tafla

30 töflur

100 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/674/001 30 filmuhúðaðar töflur

EU/1/11/674/002 100 filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Repsó 10 mg filmuhúðaðar töflur

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA / ÞYNNUPAKKNING

#### 1. HEITI LYFS

Repsó 20 mg filmuhúðaðar töflur  
leflúnómíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðaðar tafla inniheldur 20 mg af leflúnómíð.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Þetta lyf inniheldur laktósa (sjá fylgiseðli fyrir frekari upplýsingar).

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur  
30 filmuhúðaðar töflur  
100 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið töflurnar í heilu lagi.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við herra hitastig en 25°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/674/008 28 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/11/674/009 30 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/11/674/010 100 filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Repsó 20 mg filmuhúðaðar töflur

Lyfið er ekki tengur með markaðsleyfi



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUPAKKNINGUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUPAKKNING**

**1. HEITI LYFS**

Repsó 20 mg filmhúðaðar töflur  
leflúnómíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER<, AUDKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**5. ANNAD**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA/ GLAS**

**1. HEITI LYFS**

Repso 20 mg filmhúðaðar töflur  
leflúnómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðaðar tafla inniheldur 20 mg af leflúnómíð.

**3. HJÁLPAFENI**

Þetta lyf inniheldur laktósa (sjá fylgiseðli fyrir frekari upplýsingar).

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmhúðuð tafla

30 filmhúðaðar töflur  
100 filmhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG KOMULEIÐ(IR)**

Gleypið töflurnar í heilu lagi.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem

Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/674/006 30 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/11/674/007 100 filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRÆLETRI**

Repsó 20 mg filmuhúðaðar töflur

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**GLAS**

**1. HEITI LYFS**

Repsó 20 mg filmhúðaðar töflur  
leflúnómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðaðar tafla inniheldur 20 mg af leflúnómíð.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa (sjá fylgiseðli fyrir frekari upplýsingar).

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmhúðuð tafla

30 töflur

100 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/11/674/006 30 filmuhúðaðar töflur

EU/1/11/674/007 100 filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMÉR<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Repsó 20 mg filmuhúðaðar töflur

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**B. FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Repso 10 mg filmuhúðaðar töflur leflúnómíð

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar,

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Repso og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Repso
3. Hvernig nota á Repso
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Repso
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Repso og við hverju það er notað

Repso tilheyrir flokki lyfja sem kallast gigtarlyf. Lyfið inniheldur virka efnið leflúnómíð.

Repso er notað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (rheumatoid arthritis) eða með virka sóraliðbólgu (psoriatic arthritis).

Iktsýki er örkuðandi gerð liðbólgu. Einkennin eru meðal annars bólga í liðum, þroti, erfiðleikar við hreyfingu og verkir. Önnur einkenni sem hafa áhrif á allan líkamann eru meðal annars lysterleysi, hiti, þróttleysi og blóðleysi (skortur á rauðum blóðkornum).

Sóraliðbólga er sambland sóra (psoriasis) og liðbólgu. Einkennin eru meðal annars bólga í liðum, þroti, erfiðleikar við hreyfingu, verkir og rauðir flekkir með flagnandi húð.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Repso

##### Ekki má nota Repso:

- Ef þú hefur **ofnæmi** fyrir leflúnómíði (sérstaklega alvarlegt húðofnæmi, oft með hita, liðverkjum, rauðum blettum á húð eða blöðrum (t.d. Stevens-Johnson heilkenni)) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6), eða ef þú ert með ofnæmi fyrir teriflúnómíði (notað til meðferðar á MS sjúkdómi).
- Ef þú ert með **lifrarsjúkdóm**
- Ef þú ert með alvarlegan sjúkdóm sem hefur áhrif á **ónæmiskerfið** (t.d. alnæmi (AIDS))
- Ef þú ert með **beinmergssjúkdóm** eða ef fjöldi rauðra eða hvítra blóðkorna í blóði eða blóðflagnafjöldi hefur minnkað verulega af öðrum sökum en vegna iktsýki eða sóraliðbólgu.
- Ef þú ert með **hættulega sýkingu**
- Ef þú ert með miðlungs til alvarlega **skerta nýrnastarfsemi**
- Ef þú ert með **alvarlegan blóðpróteinskort** (hypoproteinaemia)
- Ef þú ert **barnshafandi**, hefur grun um að þú sért barnshafandi eða ert með barn á brjósti.
- Ef þú ert kona á barnseignaraldri og notar ekki örugga getnaðarvörn.

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum, áður en Repso er notað

- Ef þú hefur þegar **lítið magn rauðra eða hvítra blóðkorna í blóði** (blóðleysi eða hvítfrumnaskort), **lágt magn blóðflagna**, sem eykur hættu á blæðingum eða mari (blóðflagnafæð), **veiklaða starfsemi beinmergs** eða ef hætta er á að beinmergur þinn starfi ekki eðlilega, kann læknirinn þinn að ráðleggja þér að taka ákveðin lyf sem flýta útskilnaði Repso úr líkamanum.
- Ef þú færð **bólgið, svampkennt tannhold, sár** og **lausar tennur** (smitandi munnsjúkdómur sem kallast munnsárabólga) skalt þú hafa samband við læknum þinn, sem kann að ráðleggja þér að hætta að taka Repso.
- Ef þú **skiptir yfir í annað lyf** til að meðhöndla iktsýkina, eða þú hefur nýlega tekið lyf sem kunna að hafa skaðleg áhrif á lifur eða blóð, kann læknirinn þinn að ráðleggja þér að taka ákveðin lyf sem flýta útskilnaði Repso úr líkamanum eða fylgjast að öðrum kosti vel með þér eftir að þú byrjar að taka Repso.
- ef þú hefur fengið **milliveflungnasjúkdóm** (mæðitilfinning).
- ef þú hefur fengið **berkla** eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem er með eða hefur fengið berkla. Læknirinn framkvæmir hugsanlega próf til að kanna hvort þú ert með berkla.
- ef þú ert **karlmaður** og óskar eftir að geta barn. Nota skal örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Repso stendur, þar sem ekki er hægt að útiloka að Repso skiljist út í sæði. Karlmennt sem vilja geta barn skulu hafa samband við lækni, sem getur ráðlagt að hætta töku Repso og hefja töku ákveðinna lyfja til að hreinsa Repso hratt og á fullnægjandi hátt úr líkamanum. Nauðsynlegt er að taka blóðsýni til rannsóknar til að staðfesta að Repso hafi verið hreinsað nægilega úr líkama þínum og síðan skaltu bíða í að minnsta kosti 3 mánuði til viðbótar áður en reynt er að geta barn.

Repso getur í einstaka tilfellum haft áhrif á blóðhag, lifur, lungu eða taugar í handleggjum eða fótleggjum. Repso getur einnig valdið alvarlegu ofnæmi (þar á meðal lyfjaútbrotum með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS)) eða aukið hættu á alvarlegum sýkingum. Sjá nánari upplýsingar um þessi áhrif í kafla 4 (Hugsanlegar aukaverkanir).

DRESS lýsir sér í upphafi með flensulíkum einkennum og útbrotum á andliti, sem breiðast út samfara háum hita, hækkuðum gildum lifrarsínima á blóðprufum og fjölgun hvítra blóðkorna (eósíníklafjöld) og stækkuðum eitlum.

Áður og meðan á meðferð með Repso stendur, mun læknirinn þinn taka reglulega **blóðsýni** til rannsóknar. Þetta er til að fylgjast með blóðhag og lifrarstarfsemi. Þar sem Repso getur valdið hækkuðum blóðþrýstingi mun læknirinn einnig fylgjast reglulega með blóðþrýstingi hjá þér.

Leitið ráða hjá læknum ef um óútskýrðan þralátan niðurgang er að ræða. Læknirinn mun hugsanlega gera frekari rannsóknir til að útiloka aðra sjúkdóma.

## Börn og unglingar

**Repso á ekki að nota handa börnum og unglingum undir 18 ára aldri.**

## Notkun annarra lyfja samhliða Repso

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að vera notuð. Það á einnig við um lyf sem ekki eru lyfseðilskyld.

Einkum ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi:

- **Önnur lyf við iktsýki**, eins og malaríulyf (t.d. klórókin og hýdroxýklórókin), gull í vöðva eða til inntöku, D-penisillamín, azatíoprín og önnur ónæmisbælandi lyf (t.d. metótreat) þar sem ekki er mælt með töku þessara lyfja samtímis.
- **warfarín** og önnur lyf til inntöku sem notuð eru til blóðþynningar, því eftirlit er nauðsynlegt til að draga úr hættu á aukaverkunum af lyfinu
- **teriflúnómíð** við MS sjúkdómi



- **repaglíníð, píóglítazón, nateglíníð** eða **rósiglítazón** við sykursýki
- **daunorúbicín, doxorúbicín, paklitaxel** eða **tópotekan** við krabbameini
- **dúloxtín** við þunglyndi, þvagleka eða nýrnasjúkdómi sem fylgir sykursýki
- **aloseptron** til að hafa stjórn á alvarlegum niðurgangi
- **theóphyllín** við astma
- **tízanidín**, vöðvaslakandi
- **getnaðarvarnartöflur** (sem innihalda ethínýlestradíól og levonorgestrel)
- **cefaklor, benzýlpenicillín** (penicillín G), cíprófloxacín við sýkingum
- **indómethacín, ketóprófen** við verkjum og bólgum
- **fúrósemíð** við hjartasjúkdómum (þvaglosandi, vatnslosandi)
- **zídóvúdín** við HIV-sýkingum
- **rósúvastatín, simvastatín, atorvastatín, pravastatín** við háu kólesteróli
- **súlfasalazín** við iðrabólgu eða iktsýki
- **Kólestyrámín** (notað til að lækka kólesterólgildi og meðhöndla kláða sem fylgir gulu) eða virk lyfjakol þar sem þessi lyf geta dregið úr upptöku Repso í líkamanum.
- **Cimetidín**, lyf sem notað er til að meðhöndla brjóstsviða og magasár.

Ef þú nú þegar tekur **bólgueyðandi gigtarlyf** (svonefnd NSAID lyf) og/eða **barkstera**, mátt þú halda áfram að nota þau eftir að þú byrjar að taka Repso.

### Bólusetningar

Vinsamlegast ræddu við lækinn þinn ef þú þarft að láta bólusetja þig. Ekki ætti að bólusetja með tilteknum bóluefnum á meðan Repso er tekið og í ákveðinn tíma eftir að meðferð lýkur.

### Notkun Repso með mat, drykk og áfengi

Neysla áfengis samhliða töku Repso getur aukið hættu á lífarskaða. Því er **ekki ráðlegt** að neyta áfengis á meðan á Repso meðferð stendur.

### Meðganga og brjóstgjöf

**Taktu ekki Repso** ef þú ert eða telur að þú sért **barnshafandi**. Ef þú ert barnshafandi eða verður barnshafandi meðan á meðferð með Repso stendur er aukin hættu á að barnið fæðist með alvarlegar vanskapanir. Konur á barneignaraldri mega ekki nota Repso án þess að nota örugga getnaðarvörn og þær verða að nota örugga getnaðarvörn í allt að 2 ár eftir meðferð.

Láttu lækinn vita ef þú áformast að verða barnshafandi eftir að töku Repso lýkur, þar sem ganga þarf úr skugga um að allur vottur af Repso sé örugglega horfinn úr líkamanum áður en þú reynir að verða barnshafandi. Þetta gæti tekið allt að 2 ár. Hægt er að stytta þennan tíma í nokkrar vikur með því að nota ákveðin lyf sem hrada því að Repso hverfi úr líkamanum.

Í hvoru tilvikinu sem er á að staðfesta með rannsókn á blóðsýni að Repso hafi verið hreinsað nægilega úr líkama þínum og síðan átt þú að bíða að minnsta kosti í einn mánuð áður en þú verður þunguð.

Til frekari upplýsinga um rannsókn á blóðsýnum vinsamlega hafið samband við lækinn.

Ef þig grunar að þú sért barnshafandi á meðan þú ert að nota Repso eða innan tveggja ára eftir að meðferð var hætt, átt þú **strax** að hafa samband við lækni og gera þungunarpróf. Ef prófið er jákvætt, getur lækinn lagt til að hefja skuli meðferð með lyfjum til að fjarlægja Repso hratt og á fullnægjandi hátt úr líkamanum, þar sem það gæti dregið úr hættu á að barnið verði fyrir skaða.

**Ekki nota Repso** þegar þú ert með **barn á brjósti** þar sem leflúnómíð skilst út í brjóstamjól.

### Akstur og notkun véla

Repso getur valdið svima. Það getur dregið úr einbeitingarhæfni eða viðbragðsflýti. **Ef þetta kemur fyrir þig skaltu ekki aka eða stjórna vélum.**

**Repso inniheldur mjólkursýkur** (laktósa). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

### 3. Hvernig nota á Repso

Taktu lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að taka lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Læknirinn sem ávísar Repso og fylgist með þér á meðan á meðferð stendur, á að hafa reynslu af meðferð iktsýki og sóraliðbólgu.

Ráðlagður upphafsskammtur er 100 mg á sólarhring í þrjá daga. Eftir það er skammturinn:

- Við iktsýki: 10 mg eða 20 mg einu sinni á sólarhring, háð alvarleika sjúkdómsins.
- Við sóraliðbólgu: 20 mg einu sinni á sólarhring.

Repso töflur á að **gleypa í heilu lagi** með nægu **vatni**. Repso töflur má taka með eða án matar.

Það mun taka 4 til 6 vikur þar til þú finnur fyrir bata. Sumir eru jafnvel enn að finna fyrir auknum bata eftir 4 til 6 mánaða meðferð.

Þú munt væntanlega taka Repso í langan tíma.

#### Ef stærri skammtur af Repso en mælt er fyrir um er tekinn

Ef þú eða einhver annar tekur stóran skammt í einu, eða þú heldur að barn hafi tekið töflu, hafðu strax samband við næsta sjúkrahús, bráðamóttöku eða lækni. Vinsamlegast taktu þennan fylgiseðil, töflur sem eftir kunna að vera og ílátið með þér á sjúkrahúsið eða til læknisins svo að vitað sé hvaða töflur voru teknar.

#### Ef gleymist að taka Repso

Ef þú gleymir að taka einn skammt skaltu taka hann eins fljótt og þú manst. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn vita **strax** og hættu að taka Repso

- Ef þú finnur fyrir **þróttleysi**, ert vankaður/vönkuð eða þig svimar eða ef þú finnur fyrir **öndunarerfiðleikum**, þar sem þessi einkenni geta verið merki um alvarlegt ofnæmi.
- Ef þú færð **útbrot á húð** eða **sár í munnslímhúð**, þar sem þetta getur bent til alvarlegra aukaverkana (t.d. Stevens-Johnson heilkennis, eitrunardreploss í húðþekju, regnbogaróðasóttar, lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS)), sjá kafla 2.

Láttu lækninn vita **strax** ef þú færð

- **Fölva, þróttleysi** eða **marbletti**, þar sem þetta getur verið vísbending um alvarlega röskun á jafnvægi mismunandi blóðfrumna í blóðinu.
- **Þróttleysi, kviðverki** eða **gulu** (gul mislitun á húð eða hvítu í augum), þar sem þetta getur verið vísbending um lifrabilun, sem getur leitt til dauða.
- Einkenni um **sýkingu**, svo sem **hita, eymsli í hálsi** eða **hósta**, þar sem lyfið getur aukið hættu á alvarlegum sýkingum, sem geta verið lífshættulegar.
- **Hósta** eða **öndunarerfiðleika**, þar sem það getur verið vísbending um lungnakvilla (millivefslungnasjúkdóm eða lungnaháþrýsting).
- Óeðlilega stingi, veikleika eða verki í hendur eða fætur þar sem þessi einkenni geta bent til taugavandamála (útlægur taugakvilli).

## Aðrar aukaverkanir

### Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 notendum)

- Væg blóðþrýstingshækkun.
- Lítilsháttar fækkun hvítra blóðkorna sem eykur líkur á sýkingum (hvítfrumnafæð).
- Skyntruflanir í húð, t.d. brunatilfinning, stingur, kláði eða náladofi (óeðlileg skynjun).
- Höfuðverkur.
- Svimi.
- Niðurgangur.
- Ristilbólga.
- Ógleði.
- Uppköst.
- Sár í munni eða bólgur.
- Kviðverkir.
- Aukið hárlas.
- Exem.
- Útbrot.
- Kláði.
- Þurr húð.
- Verkur, bólgur og viðkvæmni oftast í hönd, úlnlið eða fótum.
- Hækkun gildi ákveðinna ensíma í blóði (kreatínínasa (CK)).
- Lystarleysi.
- Þyngdartap (oftast óverulegt).
- Kraftleysi eða minnkaður kraftur (þróttleysi).
- Væg ofnæmisviðbrögð.
- Hækkun á sumum lifrargildum.
- Óþægindi í taugum í handleggjum og fótleggjum (útlægur taugakvilli).

### Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 notendum)

- Fækkun á rauðum blóðkornum sem getur gert húðina föla og valdið þróttleysi eða mæði (blóðleysi).
- Væg fækkun blóðflagna, sem eykur hættu á blæðingum eða mari.
- Truflun á bragðskyni.
- Ofsakláði.
- Slit í sinum.
- Lækkun á kalíumbættni í blóði sem getur valdið þróttleysi í vöðvum, kippum eða óeðlilegum hjartslætti.
- Hækkun blóðfitugilda (kólesteróls og þríglýseríða).
- Lækkun fosfatbættni í blóði.
- Kviði.

### Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 notendum)

- Alvarleg blóðþrýstingshækkun.
- Alvarleg fækkun allra blóðfrumna (blóðfrumnafæð).
- Áberandi fækkun hvítra blóðkorna, sem eykur hættu á sýkingum (hvítfrumnafæð).
- Aukning á fjölda blóðfrumna, sem nefnast eósíníklar (eósíníklafjöld).
- Bólgur í lungum (millivefslungnabólga), sem getur verið banvæn.
- Aukning á laktat dehydrógenasa (blóðensími).
- Alvarleg sýking (þ.m.t. sýklasótt), sem getur verið banvæn.
- Lifrabólga.
- Gulnun húðar eða hvítu í augum af völdum sjúkdóms í lifur eða blóði (gula).

### **Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10.000 notendum)**

- Sýking sem lýsir sér í háum hita, særindum í hálsi, sárur á húð og mikilli fækkun hvítra blóðkorna (kyrningahrap).
- Bólgur í brisi, sem veldur miklum verkjum í kviði og baki.
- Alvarleg, stundum lífshættuleg viðbrögð (Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreploss í húðþekju, regnbogaróðasótt).
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð.
- Bólgur í litlum blóðæðum (æðabólga, þar með talin æðabólga í húð sem veldur drepri).
- Alvarleg lifrarskemmd (svo sem lifrabílu, lifrardrep) sem getur verið banvæn.

Aðrar aukaverkanir svo sem nýrnabilun, lækkuð þvagsýrubéttni í blóði, lungnaháþrýstingur, ófrjósemi karlmannna (sem gengur til baka þegar meðferð með lyfinu hefur verið hætt), húðhelluroði (sem einkennist af útbrotum/roða á húðsvæðum sem eru útsett fyrir ljósi), sóri (nýtilkominn eða versnun einkenna) og DRESS (sjá hér að ofan og í kafla 2) geta einnig komið fram en tíðni þessara aukaverkana er ekki þekkt.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir þeim samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig á að geyma Repso**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri umbúðum, þynnupakkningu eða töflufláti á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Töflur sem geymdar eru í töfluflátum: Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.

Töflur sem geymdar eru í þynnupakkningum: Geymið ekki við hærra hitastig en 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Hvað inniheldur Repso**

- Virka efnið er leflúnómíð.
  - Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af leflúnómíði.
- Önnur innihaldsefni eru (sjá kafla 2 „Repso inniheldur mjólkursykur“)
  - Töflukjarni: mjólkursyureinhýdrat, póvídón, krosþóvídón gerð A, forhleypt sterkja (maís), talkúm, vatnsfrí kísilkvoða, vatnsfrír mjólkursykur og magnesíumsterat.
  - Töfluhúð: títantvíoxíð, pólidextrósi, hýprómellósi, tríetýlsítrat og makrógól 8000.

### **Útlit Repso og pakkningastærðir**

Repso 10 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur með áletruninni „10“ á annarri hliðinni og „L“ á hinn.

Repso í töfluflátum er fáanlegt í pakkningastærðum með 30 og 100 filmuhúðuðum töflum.

Repso í þynnupakkningum er fáanlegt í pakkningastærðum með 28, 30 og 100 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**Framleiðandi**

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

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

**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  
/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**

and, L-Irlanda  
Tel: +353 51 321740

**Deutschland**

TevaTEVA GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Ísland**

, Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628500

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um Lyfio eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## Fylgiseðill: upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Repsó 20 mg filmuhúðaðar töflur leflúnómíð

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi upplýsingar:

1. Upplýsingar um Repso og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Repso
3. Hvernig nota á Repso
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Repso
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Repso og við hverju það er notað

Repsó tilheyrir flokki lyfja sem kallast gigtarlyf. Lyfið inniheldur virka efnið leflúnómíð.

Repsó er notað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (rheumatoid arthritis) eða með virka sóraliðbólgu (psoriatic arthritis).

Iktsýki er örkuðandi gerð liðbólgu. Einkennin eru meðal annars bólga í liðum, þroti, erfiðleikar við hreyfingu og verkir. Önnur einkenni sem gífa áhrif á allan líkamann eru meðal annars lysterleysi, hiti, þröttleysi og blóðleysi (skortur á rauðum blóðkornum).

Sóraliðbólga er sambland sóra (psoriasis) og liðbólgu. Einkennin eru meðal annars bólga í liðum, þroti, erfiðleikar við hreyfingu, verkir og rauðir flekkir með flagnandi húð.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Repso

##### Ekki má nota Repso:

- Ef þú hefur **ofnæmi** fyrir leflúnómíði (sérstaklega alvarlegt húðofnæmi, oft með hita, liðverkjum, rauðum blettum á húð eða blöðrum (t.d. Stevens-Johnson heilkenni)) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6), eða ef þú er með ofnæmi fyrir teriflúnómíði (notað til meðferðar á MS sjúkdómi).
- Ef þú ert með **lifrarsjúkdóm**
- Ef þú ert með alvarlegan sjúkdóm sem hefur áhrif á **ónæmiskerfið** (t.d. alnæmi (AIDS))
- Ef þú ert með **beinmergssjúkdóm** eða ef fjöldi rauðra eða hvítra blóðkorna í blóði eða blóðflagnafjöldi hefur minnkað verulega af öðrum sökum en vegna iktsýki eða sóraliðbólgu.
- Ef þú ert með **hættulega sýkingu**
- Ef þú ert með miðlungs til alvarlega **skerta nýrnastarfsemi**
- Ef þú ert með **alvarlegan blóðpróteinskort** (hypoproteinaemia)
- Ef þú ert **barnshafandi**, hefur grun um að þú sért barnshafandi eða ert með barn á brjósti.
- Ef þú ert kona á barnseignaraldri og notar ekki örugga getnaðarvörn.

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Repso er notað

- Ef þú hefur þegar **lítið magn rauðra eða hvítra blóðkorna í blóði** (blóðleysi eða hvítfrumnaskort), **lágt magn blóðflagna**, sem eykur hættu á blæðingum eða mari (blóðflagnafæð), **veiklaða starfsemi beinmergs** eða ef hættu er á að beinmergur þinn starfi ekki eðlilega, kann læknirinn þinn að ráðleggja þér að taka ákveðin lyf sem flýta útskilnaði Repso úr líkamanum.
- Ef þú færð **bólgið, svampkennt tannhold, sár** og **lausar tennur** (smitandi munnsjúkdómur sem kallast munnsárabólga) skalt þú hafa samband við læknum þinn, sem kann að ráðleggja þér að hætta að taka Repso.
- Ef þú **skiptir yfir í annað lyf** til að meðhöndla iktsýkina, eða þú hefur nýlega tekið lyf sem kunna að hafa skaðleg áhrif á lifur eða blóð, kann læknirinn þinn að ráðleggja þér að taka ákveðin lyf sem flýta útskilnaði Repso úr líkamanum eða fylgjast að öðrum kosti vel með þér eftir að þú byrjar að taka Repso.
- ef þú hefur fengið **milliveflungnasjúkdóm** (mæditilfinning).
- ef þú hefur fengið **berkla** eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem er með eða hefur fengið berkla. Læknirinn framkvæmir hugsanlega próf til að kanna hvort þú er með berkla.
- ef þú ert karlmaður og óskar eftir að geta barn. Nota skal örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Repso stendur, þar sem ekki er hægt að útiloka að Repso skiljist út í sæði. Karlmann sem vilja geta barn skulu hafa samband við lækni, sem getur ráðlagt að hætta töku Repso og hefja töku ákveðinna lyfja til að hreinsa Repso hratt og á fullnægjandi hátt úr líkamanum. Nauðsynlegt er að taka blóðsýni til rannsóknar til að staðfesta að Repso hafi verið hreinsað nægilega úr líkama þínum og síðan skaltu bíða í að minnsta kosti 3 mánuði til viðbótar áður en reynt er að geta barn.

Repso getur í einstaka tilfellum haft áhrif á blóðhag, lifur, lungu eða taugar í handleggjum eða fótleggjum. Repso getur einnig valdið alvarlegu ofnæmi (þar á meðal lyfjaútbrotum með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS)) eða aukði hættu á alvarlegum sýkingum. Sjá nánari upplýsingar um þessi áhrif í kafla 4 (Hugsanlegar aukaverkanir).

DRESS lýsir sér í upphafi með flensulíkum einkennum og útbrotum á andliti, sem breiðast út samfara háum hita, hækkuðum gildum lifrarentsímá, blóðprufum og fjölgun hvítra blóðkorna (eósíníklafjöld) og stækkuðum eitlum.

Áður og meðan á meðferð með Repso stendur, mun læknirinn þinn taka reglulega **blóðsýni** til rannsóknar. Þetta er til að fylgjast með blóðhag og lifrarstarfsemi. Þar sem Repso getur valdið hækkuðum blóðþrýstingi mun læknirinn einnig fylgjast reglulega með blóðþrýstingi hjá þér.

Leitið ráða hjá læknum ef um óútskýrðan þralátan niðurgang er að ræða. Læknirinn mun hugsanlega gera frekari rannsóknir til að útiloka aðra sjúkdóma.

## Börn og Unglingar

**Repso á ekki að nota handa börnum og unglungum undir 18 ára aldri.**

## Notkun annarra lyfja samhliða Repso

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það á einnig við um lyf sem ekki eru lyfseðilskyld.

Einkum ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi:

- **Önnur lyf við iktsýki**, eins og malaríulyf (t.d. klórókin og hýdroxýklórókin), gull í vöðva eða til inntöku, D-penisillamín, azatíoprín og önnur ónæmisbælandi lyf (t.d. metótreat) þar sem ekki er mælt með töku þessara lyfja samtímis.
- **warfarín** og önnur lyf til inntöku sem notuð eru til blóðþynningar, því eftirlit er nauðsynlegt til að draga úr hættu á aukaverkunum af lyfinu
- **teriflúnómíð** við MS sjúkdómi
- **repaglíníð, píóglitazón, nateglíníð** eða **rósíglitazón** við sykursýki



- **daunorúbicín, doxorúbicín, paklitaxel** eða **tópotekan** við krabbameini
- **dúloxetín** við þunglyndi, þvagleka eða nýrnasjúkdómi sem fylgir sykursýki
- **alose tron** til að hafa stjórn á alvarlegum niðurgangi
- **theóphyllín** við astma
- **tízanidín**, vöðvaslakandi
- **getnaðarvarnartöflur** (sem innihalda ethínýlestradíól og levonorgestrel)
- **teriflunomide** (penicillín G), **cíprófloxacín** við sýkingum
- **indómethacín, ketóprófen** við verkjum og bólgum
- **fúrósemíð** við hjartasjúkdómum (þvaglosandi, vatnslosandi)
- **zídóvúdín** við HIV-sýkingum
- **rósúvastatín, simvastatín, atorvastatín, pravastatín** við háu kólesteróli
- **súlfasalazín** við iðrabólgu eða iktsýki
- **Kólestyrámín** (notað til að lækka kólesterólgildi og meðhöndla kláða sem fylgir gulu) eða virk lyfjakol þar sem þessi lyf geta dregið úr upptöku Repso í líkamanum.
- **Cimetidín**, lyf sem notað er til að meðhöndla brjóstsviða og magasár.

Ef þú nú þegar tekur **bólgueyðandi gigtarlyf** (svonefnd NSAID lyf) og/eða **barkstera** mátt þú halda áfram að nota þau eftir að þú byrjar að taka Repso.

### Bólusetningar

Vinsamlegast ræddu við lækinn þinn ef þú þarft að láta bólusetja þig. Ekki ætti að bólusetja með tilteknum bóluefnum á meðan Repso er tekið og í ákveðinn tíma eftir að meðferð lýkur.

### Notkun Repso með mat, drykk eða áfengi

Neysla áfengis samhliða töku Repso getur aukið hættu á lifrarskaða. Því er **ekki ráðlegt** að neyta áfengis á meðan á Repso meðferð stendur.

### Meðganga og brjóstgjöf

**Taktu ekki Repso** ef þú ert eða telur að þú sért **barnshafandi**. Ef þú ert barnshafandi eða verður barnshafandi meðan á meðferð með Repso stendur er aukin hættu á að barnið fæðist með alvarlegar vanskapanir. Konur á barneignaraldri mega ekki nota Repso án þess að nota örugga getnaðarvörn og þær verða að nota örugga getnaðarvörn í allt að 2 ár eftir meðferð.

Láttu lækinn vita ef þú áformar að verða barnshafandi eftir að töku Repso lýkur, þar sem ganga þarf úr skugga um að allur vottur af Repso sé örugglega horfinn úr líkamanum áður en þú reynir að verða barnshafandi. Þetta gæti tekið allt að 2 ár. Hægt er að stytta þennan tíma í nokkrar vikur með því að nota ákveðin lyf sem hraða því að Repso hverfi úr líkamanum.

Í hvoru tilvikinu sem er á að staðfesta með rannsókn á blóðsýni að Repso hafi verið hreinsað nægilega úr líkama þínum og stöð átt þú að bíða að minnsta kosti í einn mánuð áður en þú verður þunguð.

Til frekari upplýsinga um rannsókn á blóðsýnum vinsamlega hafið samband við lækinn.

Ef þig grunar að þú sért barnshafandi á meðan þú ert að nota Repso eða innan tveggja ára eftir að meðferð var hætt, átt þú **strax** að hafa samband við lækni og gera þungunarpróf. Ef prófið er jákvætt, getur lækinn lagt til að hefja skuli meðferð með lyfjum til að fjarlægja Repso hratt og á fullnægjandi hátt úr líkamanum, þar sem það gæti dregið úr hættu á að barnið verði fyrir skaða.

**Ekki nota Repso** þegar þú ert með **barn á brjósti** þar sem leflúnómíð skilst út í brjóstamjólk.

### Akstur og notkun véla

Repso getur valdið svima. Það getur dregið úr einbeitingarhæfni eða viðbragðsflýti. **Ef þetta kemur fyrir þig skaltu ekki aka eða stjórna vélum.**

**Repso inniheldur mjólkursykur** (laktósa). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

### 3. Hvernig nota á Repso

Taktu lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að taka lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Læknirinn sem ávísar Repso og fylgist með þér á meðan á meðferð stendur, á að hafa reynslu af meðferð iktsýki og sóraliðbólgu.

Ráðlagður upphafsskammtur er 100 mg á sólarhring í þrjá daga. Eftir það er skammturinn:

- Við iktsýki: 10 mg eða 20 mg einu sinni á sólarhring, háð alvarleika sjúkdómsins.
- Við sóraliðbólgu: 20 mg einu sinni á sólarhring.

Repso töflur á að **gleypa í heilu lagi** með nægu vatni. Repso töflur má taka með eða án matar.

Það mun taka 4 til 6 vikur þar til þú finnur fyrir bata. Sumir eru jafnvel enn að finna fyrir auknum bata eftir 4 til 6 mánaða meðferð.

Þú munt væntanlega taka Repso í langan tíma.

#### Ef stærri skammtur af Repso en mælt er fyrir um er tekinn

Ef þú eða einhver annar tekur stóran skammt í einu, eða þú heldur að þú hafi tekið töflu, hafðu strax samband við næsta sjúkrahús, bráðamóttöku eða lækni. Vinsamlegast taktu þennan fylgiseðil, töflur sem eftir kunna að vera og ílátið með þér á sjúkrahúsið eða til læknisins svo að vitað sé hvaða töflur voru teknar.

#### Ef gleymist að taka Repso

Ef þú gleymir að taka einn skammt skaltu taka hann eins fljótt og þú manst. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur lyfið valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn vita **strax** og hættu að taka Repso

- Ef þú finnur fyrir **bróttleysi**, ert vankaður/vönkuð eða þig svimar eða ef þú finnur fyrir **öndunarerfiðleikum**, þar sem þessi einkenni geta verið merki um alvarlegt ofnæmi.
- Ef þú færð **útbrot á húð** eða **sár í munnslímhúð**, þar sem þetta getur bent til alvarlegra aukaverkana (t.d. Stevens-Johnson heilkennis, eitrunardreploss í húðþekju, regnbogaroðasóttar lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS)), sjá kafla 2.

Láttu lækninn vita **strax** ef þú færð

- **Fölva, bróttleysi** eða **marbletti**, þar sem þetta getur verið vísbending um alvarlega röskun á jafnvægi mismunandi blóðfrumna í blóðinu.
- **Bróttleysi, kviðverki** eða **gulu** (gul mislitun á húð eða hvítu í augum), þar sem þetta getur verið vísbending um lifrabilun, sem getur leitt til dauða.
- Einkenni um **sýkingu**, svo sem **hita**, **eymsli í hálsi** eða **hósta**, þar sem lyfið getur aukið hættu á alvarlegum sýkingum, sem geta verið lífshættulegar.
- **Hósta** eða **öndunarerfiðleika**, þar sem það getur verið vísbending um lungnakvilla (millivefslungnasjúkdóm eða lungnaháþrýsting).
- Óeðlilega stingi, veikleika eða verki í hendur eða fætur þar sem þessi einkenni geta bent til taugavandamála (útlægur taugakvilli).

#### Aðrar aukaverkanir

**Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 notendum)**

- Væg blóðþrýstingshækkun.
- Lítilsháttar fækkun hvítra blóðkorna sem eykur líkur á sýkingum (hvítfrumnafæð).
- Skyntruflanir í húð, t.d. brunatilfinning, stingur, kláði eða náladofi (óeðlileg skynjun).
- Höfuðverkur.
- Svimi.
- Niðurgangur.
- Ristilbólga.
- Ógleði.
- Uppköst.
- Sár í munni eða bólgur.
- Kviðverkir.
- Aukið hárflos.
- Exem.
- Útbrot.
- Kláði.
- Þurr húð.
- Verkur, bólgur og viðkvæmni oftast í hönd, úlnlið eða fótum.
- Hækkuð gildi ákveðinna ensíma í blóði (kreatínínasa (CK)).
- Lystarleysi.
- Þyngdartap (oftast óverulegt).
- Kraftleysi eða minnkaður kraftur (þróttleysi).
- Væg ofnæmisviðbrögð.
- Hækkun á sumum lifrargildum.
- óþægindi í taugum í handleggjum og fótleggjum (útleigur taugakvilli).

**Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 notendum)**

- Fækkun á rauðum blóðkornum sem getur gefið húðina föla og valdið þróttleysi eða mæði (blóðleysi).
- Væg fækkun blóðflagna, sem eykur hættu á blæðingum eða mari.
- Truflun á bragðskyni.
- Ofsakláði.
- Slit í sinum.
- Lækkun á kalíumpéttni í blóði sem getur valdið þróttleysi í vöðvum, kippum eða óeðlilegum hjartslætti.
- Hækkun blóðfugilda (kólesteróls og þríglýseríða).
- Lækkuð fosfatpéttni í blóði.
- Kvíði.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 notendum)**

- Alvarleg blóðþrýstingshækkun.
- Alvarleg fækkun allra blóðfrumna (blóðfrumnafæð).
- Áberandi fækkun hvítra blóðkorna, sem eykur hættu á sýkingum (hvítfrumnafæð).
- Aukning á fjölda blóðfrumna, sem nefnast eósíníklar (eósíníklafjöld).
- Bólgur í lungum (millivefslungnabólga), sem getur verið banvæn.
- Aukning á laktat dehydrógenasa (blóðensími).
- Alvarleg sýking (þ.m.t. sýklasótt), sem getur verið banvæn.
- Lifrabólga.
- Gulnun húðar eða hvítu í augum af völdum sjúkdóms í lifur eða blóði (gula).

### **Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10.000 notendum)**

- Sýking sem lýsir sér í háum hita, særindum í hálsi, sárur á húð og mikilli fækkun hvítra blóðkorna (kyrningahrap).
- Bólgur í brisi, sem veldur miklum verkjum í kviði og baki.
- Alvarleg, stundum lífshættuleg viðbrögð (Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreploss í húðþekju, regnbogaroðasótt).
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð.
- Bólgur í litlum blóðæðum (æðabólga, þar með talin æðabólga í húð sem veldur drepri).
- Alvarleg lifrarskemmd (svo sem lifrabílan, lifrardrep) sem getur verið banvæn.

Aðrar aukaverkanir svo sem nýrnabilun, lækkuð þvagsýrubéttni í blóði, lungnaháþrýstingur, ófrjósemi karlmannna (sem gengur til baka þegar meðferð með lyfinu hefur verið hætt), húðhelluroði (sem einkennist af útbrotum/roða á húðsvæðum sem eru útsett fyrir ljósi), sóri (nýtilkominn eða versnun einkenna) og DRESS (sjá hér að ofan og í kafla 2) geta einnig komið fram en tíðni þessara aukaverkana er ekki þekkt.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Repso**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri umbúðum, þynnupakkningu eða töfluútláti á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Töflur sem geymdar eru í töfluútlátum: Geymið ekki við herra hitastig en 30°C.

Töflur sem geymdar eru í þynnupakkningum: Geymið ekki við herra hitastig en 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Hvað inniheldur Repso**

- Virka efnið er leflúnómíð.
  - Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af leflúnómíði.
- Önnur innihaldsefni eru (sjá kafla 2 „Repso inniheldur mjólkursykur“)
  - Töflukjarni: mjólkursykureinhýdrat, póvídón, krosþóvídón gerð A, forhleypt sterkja (maís), talkúm, vatnsfrí kísilkvoða, vatnsfrír mjólkursykur og magnesíumsterat.
  - Töfluhúð: títantvíoxíð, hýprómellósi, makrógól 400, gult járnóxíð, pólysorbat, kínólín gult Aluminium Lake og indigo karmín Aluminium Lake.

### **Útlit Repso og pakkningastærðir**

Repso 20 mg filmuhúðaðar töflur eru dökk drapplitaðar, þríhyrndar, filmuhúðaðar töflur, merktar „20“ á annarri hliðinni og „L“ á hinni.

Repso í töfluútlátum er fáanlegt í pakkningastærðum með 30 og 100 filmuhúðuðum töflum.

Repso í þynnupakkningum er fáanlegt í pakkningastærðum með 28, 30 og 100 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**Framleiðandi**

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

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

**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  
/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**

and, L-Irlanda  
Tel: +353 51 321740

**Deutschland**

TevaTEVA GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Ísland**

, Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628500

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um Lyfio eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.