

di leflunomide e, al contempo, assumere 8 g di colestiramina 3 volte al giorno per 11 giorni oppure 50 g di carbone attivo in polvere 4 volte al giorno per 11 giorni.

Successivamente, in entrambi i casi, la concentrazione plasmatica di A771726 viene misurata una prima volta. Quindi, la concentrazione plasmatica di A771726 deve essere di nuovo determinata dopo un intervallo di almeno 14 giorni. Se entrambe le concentrazioni plasmatiche sono inferiori a 0,02 mg/l e dopo un ulteriore periodo di attesa di almeno 3 mesi, il rischio di tossicità fetale è molto basso.

Procedura di washout

Si devono somministrare 8 g di colestiramina 3 volte al giorno. In alternativa, si devono somministrare 50 g di carbone attivo in polvere 4 volte al giorno. La durata di un washout completo è solitamente di 11 giorni. La durata può subire variazioni a seconda delle variabili cliniche o di laboratorio.

Lattosio

Repsol contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

In caso di recente o contemporaneo uso di farmaci epatotossici o ematotossici o quando il trattamento con leflunomide è seguito dal trattamento con tali farmaci senza un periodo di washout (vedere anche la condotta da seguire per l'associazione con altri trattamenti, vedere paragrafo 4.4), può aumentare la frequenza di effetti indesiderati. Pertanto, si raccomanda un più stretto monitoraggio degli enzimi epatici e dei parametri ematologici nella fase iniziale dopo il passaggio ad un altro trattamento.

Metotrexato

In uno studio effettuato su un numero ridotto di pazienti (n=30), nel corso del quale la somministrazione di leflunomide (10-20 mg/giorno) è stata associata a quella di metotrexato (10-25 mg/settimana), la concentrazione degli enzimi epatici è risultata aumentata di 2-3 volte in 5 pazienti su 30. In tutti i casi questi aumenti sono regrediti continuando l'assunzione di entrambi i farmaci (2 casi) o sospendendo la somministrazione della leflunomide (3 casi). In altri 5 pazienti è stato osservato un aumento di più di 3 volte: tali aumenti regredivano continuando l'assunzione di entrambi i farmaci (2 casi) o sospendendo la somministrazione della leflunomide (3 casi).

Nei pazienti con artrite reumatoide non è stata osservata alcuna interazione farmacocinetica fra la leflunomide (10-20 mg/die) ed il metotrexato (10-25 mg/settimana).

Vaccinazioni

Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza delle vaccinazioni durante il trattamento con leflunomide. Tuttavia, non sono consigliate vaccinazioni con vaccini vivi attenuati. Quando si vogliono somministrare vaccini vivi attenuati, dopo avere interrotto Repsol, bisogna considerare la lunga emivita di leflunomide.

Warfarin e altri anticoagulanti cumarinici

Sono stati riportati casi di aumento del tempo di protrombina quando leflunomide e warfarin sono stati somministrati contemporaneamente. In uno studio di farmacologia clinica (vedere oltre) con A771726 è stata osservata un'interazione farmacodinamica con warfarin. Quindi, in caso di somministrazione concomitante con warfarin e altri anticoagulanti cumarinici si raccomanda uno stretto follow-up e monitoraggio dell'International Normalised Ratio (INR).

FANS/Corticosteroidi

Se il paziente è già in trattamento con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e/o corticosteroidi, la somministrazione può essere continuata anche dopo aver avviato un trattamento con leflunomide.

Effetto di altri medicinali su leflunomide

Colestiramina o carbone attivo

Si raccomanda che i pazienti che ricevono leflunomide non siano trattati con colestiramina o con carbone attivo in polvere, in quanto questo comporta una diminuzione rapida e significativa della concentrazione plasmatica di A771726 (il metabolita attivo della leflunomide; vedere anche paragrafo 5). Si ritiene che il meccanismo responsabile di questo comportamento sia da ricercarsi nell'interruzione del ricircolo enteroepatico e/o nella dialisi gastrointestinale di A771726.

Inibitori e induttori del CYP450

Studi di inibizione *in vitro* su microsomi epatici umani suggeriscono che i citocromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 e 3A4 sono coinvolti nel metabolismo della leflunomide. Uno studio *in vivo* sull'eventuale interazione con leflunomide e cimetidina (sostanza che inibisce debolmente in modo non specifico il citocromo P450 (CYP)) ha dimostrato assenza di impatto significativo sull'esposizione di A771726. Dopo somministrazione concomitante di una dose singola di leflunomide a soggetti che ricevevano dosi multiple di rifampicina (induttore non specifico del citocromo P450) sono stati osservati aumenti delle concentrazioni di picco di A771726 approssimativamente del 40%, senza significative modificazioni dell'area sotto la curva (AUC). Non è ancora noto il meccanismo che determina un tale effetto.

Effetto di leflunomide su altri medicinali

Contraccettivi orali

In uno studio condotto su volontarie sane, che prevedeva la somministrazione concomitante di leflunomide e di un contraccettivo trifasico per uso orale contenente 30 µg di etinilestradiolo, non è stata osservata riduzione di sorta della attività contraccettiva del suddetto farmaco; i parametri farmacocinetici di A771726 si sono attestati entro i valori previsti. È stata osservata con A771726 un'interazione farmacocinetica con i contraccettivi orali (vedere sotto).

I seguenti studi di interazione farmacocinetica e farmacodinamica sono stati condotti con A771726 (principale metabolita attivo di leflunomide). Poiché non è possibile escludere interazioni farmaco-farmaco similari per leflunomide, alle dosi consigliate, nei pazienti trattati con leflunomide bisogna considerare i seguenti risultati degli studi e raccomandazioni:

Effetto sulla repaglinide (substrato del CYP2C8)

È stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC medie di repaglinide (rispettivamente 1,7 e 2,4 volte), in seguito a dosi ripetute di A771726, suggerendo che A771726 sia un inibitore del CYP2C8 *in vivo*. Quindi, si raccomanda il monitoraggio dei pazienti che usano in concomitanza medicinali metabolizzati dal CYP2C8, come repaglinide, paclitaxel, pioglitazone o rosaglitazone, poiché possono avere un'esposizione maggiore.

Effetto sulla caffeina (substrato del CYP1A2)

Dosi ripetute di A771726 hanno diminuito le C_{max} e AUC medie di caffeina (substrato del CYP1A2) del 18% e 55% rispettivamente, suggerendo che A771726 possa essere un debole induttore del CYP1A2 *in vivo*.

Quindi, i medicinali metabolizzati dal CYP1A2 (come duloxetina, alosetron, teofillina e tianizide) devono essere utilizzati con attenzione durante il trattamento, poiché questo può determinare una riduzione dell'efficacia di questi prodotti.

Effetto sui substrati di OAT3 (Organic Anion Transporter 3)

È stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC medie di cefaclor (rispettivamente 1,43 e 1,54 volte), in seguito a dosi ripetute di A771726, suggerendo che A771726 sia un inibitore dell'OAT3 *in vivo*. Quindi, si raccomanda attenzione in caso di somministrazione concomitante con substrati di OAT3, come cefaclor, benzilpenicillina, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofene, furosemide, cimetidina, metotrexato, zidovudina.

Effetto sui substrati di BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) e/o di OATP1B1/B3 (Organic Anion Transporting Polypeptide B1 and B3)

È stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC medie di rosuvastatina (rispettivamente 2,65 e 2,51 volte), in seguito a dosi ripetute di A771726. Tuttavia, non c'è stato nessun apparente impatto di questo aumento nell'esposizione plasmatica della rosuvastatina sull'attività dell'HMG-CoA reduttasi. Se utilizzate insieme, la dose di rosuvastatina non deve superare i 10 mg una volta al giorno. Per altri substrati dei BCRP (per esempio metotrexato, topotecan, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) e degli OATP, specialmente gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (per esempio simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinide, repaglinide, rifampicina) la somministrazione concomitante deve essere effettuata con cautela. I pazienti devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi di un'eccessiva esposizione ai medicinali e si deve prendere in considerazione una riduzione della dose di questi medicinali.

Effetto sui contraccettivi orali (etinilestradiolo 0,03 mg e levonorgestrel 0,15 mg)

E' stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC₀₋₂₄ medie di etinilestradiolo (rispettivamente 1,58 e 1,54 volte) e nelle C_{max} e AUC₀₋₂₄ di levonorgestrel (rispettivamente 1,33 e 1,41 volte) in seguito a dosi ripetute di A771726. Sebbene per questa interazione non sia previsto un impatto negativo sull'efficacia dei contraccettivi orali, si deve valutare il tipo di trattamento contraccettivo orale.

Effetto sul warfarin (substrato del CYP2C9)

Dosi ripetute di A771726 non hanno avuto nessun effetto sulla farmacocinetica di S-warfarin, indicando che A771726 non è né un inibitore né un induttore del CYP2C9. Tuttavia, è stata osservata una diminuzione del 25% del picco dell'INR (International Normalised Ratio) quando A771726 è stato somministrato contemporaneamente a warfarin, rispetto a warfarin da solo. Quindi nel caso in cui warfarin sia somministrato in concomitanza si raccomanda un attento follow-up e monitoraggio dell'INR.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il metabolita attivo di leflunomide, A771726, si ritiene possa causare gravi anomalie congenite se somministrato durante la gravidanza. Repso è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante e fino a 2 anni dopo il trattamento (vedere sotto "Periodo di attesa") o fino a 11 giorni dopo il trattamento (vedere sotto "periodo di washout" abbreviato).

La paziente deve essere informata che, in presenza di qualsiasi ritardo del flusso mestruale o di qualsiasi altra ragione che faccia sospettare una gravidanza in atto, deve immediatamente informarne il medico che provvederà a prescriverle un test di gravidanza. Se questo risulta positivo, il medico e la paziente dovranno discutere i rischi eventualmente connessi con questa situazione. È possibile che la rapida riduzione della concentrazione di metabolita attivo nel sangue (attuando la procedura di eliminazione del farmaco descritta più oltre), realizzata al primo ritardo del flusso mestruale, possa diminuire i rischi per il feto derivanti dalla leflunomide.

In un piccolo studio prospettico in donne (n=64) divenute inavvertitamente in stato di gravidanza durante il trattamento con leflunomide, assunto per non più di tre settimane dopo il concepimento e che attuarono la procedura di eliminazione del farmaco, non sono state osservate differenze significative (p=0,13) nel tasso globale di difetti strutturali maggiori (5,4%) rispetto a entrambi i gruppi di confronto (4,2% nel gruppo con la malattia [n=108] e 4,2% nelle volontarie sane in gravidanza [n=78]).

In caso di donne trattate con leflunomide e che desiderano intraprendere una gravidanza, si raccomanda una delle seguenti procedure al fine di assicurare che il feto non sia esposto a concentrazioni tossiche di A771726 (concentrazione di riferimento inferiore a 0,02 mg/l).

Periodo di attesa

I livelli plasmatici di A771726 possono rimanere superiori a 0,02 mg/l per un periodo prolungato. La concentrazione può diminuire al di sotto di 0,02 mg/l dopo circa 2 anni dall'interruzione del trattamento con leflunomide.

Dopo un periodo di attesa di 2 anni, la concentrazione plasmatica di A771726 viene misurata una prima volta. Quindi, la concentrazione plasmatica di A771726 deve essere determinata ancora dopo un intervallo di almeno 14 giorni. Nessun rischio teratogeno è prevedibile se entrambe le concentrazioni plasmatiche sono inferiori a 0,02 mg/l.

Per ulteriori informazioni sui prelievi da analizzare, per favore contattare il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio o il suo rappresentante locale (vedere paragrafo 7).

Procedura di washout

Dopo l'interruzione del trattamento con leflunomide:

- devono essere somministrati 8 g di colestiramina 3 volte al giorno per un periodo di 11 giorni,
- in alternativa devono essere somministrati 50 g di carbone attivo in polvere 4 volte al giorno per un periodo di 11 giorni.

Tuttavia, a seguito di entrambe le procedure di washout, è richiesta una verifica mediante 2 test separati da un intervallo di almeno 14 giorni ed un periodo di attesa di un mese e mezzo tra la prima volta che si ottiene una concentrazione plasmatica inferiore a 0,02 mg/l e la fecondazione.

Le donne potenzialmente fertili devono essere informate che è richiesto un periodo di attesa di 2 anni dopo l'interruzione del trattamento, prima di iniziare una gravidanza. Se non si considera possibile un periodo di attesa di circa 2 anni con attuazione di forme affidabili di contraccezione, si potrà raccomandare l'adozione della procedura di washout.

Sia la colestiramina che il carbone attivo in polvere possono influenzare l'assorbimento degli estrogeni e dei progestinici in modo tale che una contraccezione affidabile con contraccettivi orali potrebbe non essere garantita durante la procedura di washout con colestiramina o carbone attivo in polvere. Si raccomanda l'uso di metodi alternativi di contraccezione.

Allattamento

Studi condotti nell'animale indicano che la leflunomide o i suoi metaboliti passano nel latte materno. Le donne che allattano con latte materno non devono pertanto assumere leflunomide.

Fertilità

I risultati degli studi di fertilità sugli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità maschile e femminile, ma negli studi di tossicità a dosi ripetute sono stati osservati effetti avversi sugli organi riproduttivi maschili (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In caso di effetti indesiderati come capogiri, la capacità del paziente a concentrarsi ed a reagire prontamente può risultare alterata. In questi casi i pazienti devono astenersi dal guidare automobili e dall'usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati con leflunomide sono: modesto aumento della pressione arteriosa, leucopenia, parestesia, cefalea, capogiri, diarrea, nausea, vomito, alterazioni della mucosa orale (ad esempio stomatite aftosa, ulcerazioni della bocca), dolore addominale, incremento della perdita dei capelli, eczema, rash (incluso rash maculopapulare), prurito, pelle secca, tenosinovite, incremento dei valori di CPK, anoressia, perdita di peso (generalmente non significativa), astenia, reazioni allergiche lievi ed aumento degli enzimi epatici (transaminasi (specialmente le ALT), meno spesso gamma-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina).

Tabella delle reazioni avverse

I gruppi di frequenza sono definiti secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni

Raro: infezioni severe, inclusa la sepsi che può essere fatale.

Come altri agenti potenziali immunosoppressori, leflunomide può aumentare la predisposizione alle infezioni, comprese le infezioni opportunistiche (vedere anche paragrafo 4.4). Pertanto, l'incidenza globale delle infezioni può aumentare (in particolare di riniti, bronchiti e polmoniti).

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

L'uso di alcuni agenti immunosoppressori aumenta il rischio di sviluppo di tumori maligni, specialmente di tipo linfoproliferativo.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: leucopenia (leucociti > 2 g/l)
Non comune: anemia, lieve trombocitopenia (piastrine < 100 g/l)
Raro: pancitopenia (probabilmente per un meccanismo antiproliferativo), leucopenia (leucociti < 2 g/l), eosinofilia
Molto raro: agranulocitosi

Un recente, concomitante o consecutivo uso di farmaci potenzialmente mielotossici può essere associato ad un rischio più elevato di effetti ematologici.

Disturbi del sistema immunitario

Comune: reazioni allergiche lievi
Molto raro: reazioni anafilattiche/anafilattoidi severe, vasculite, compresa vasculite cutanea necrotizzante

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: incremento dei valori di CPK
Non comune: ipopotassiemia, iperlipidemia, ipofosfatemia
Raro: incremento dei valori di LDH
Non nota: ipouricemia

Disturbi psichiatrici

Non comune: ansia

Patologie del sistema nervoso

Comune: parestesia, cefalea, capogiri, neuropatia periferica

Patologie cardiache

Comune: modesto aumento della pressione arteriosa
Raro: aumento severo della pressione arteriosa

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: malattia polmonare interstiziale (inclusa la polmonite interstiziale) che può essere fatale
Non nota: ipertensione polmonare

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, nausea, vomito, alterazioni della mucosa orale (ad esempio stomatite aftosa, ulcerazioni della bocca), dolore addominale; colite, inclusa colite microscopica, come colite linfocitica, colite collagenosica.
Non comune: disturbi del gusto
Molto raro: pancreatite

Patologie epatobiliari

Comune: aumento degli indici di funzionalità epatica (transaminasi [specialmente ALT], meno spesso gamma-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina)
Raro: epatite, ittero/colestasi
Molto raro: severi danni epatici come insufficienza epatica e necrosi epatica acuta che possono essere fatali

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: incremento della perdita dei capelli, eczema, rash (incluso rash maculopapulare), prurito, pelle secca
Non comune: orticaria
Molto raro: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme
Non nota: lupus eritematoso cutaneo, psoriasi pustolosa o peggioramento della psoriasi, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: tenosinovite
Non comune: rottura del tendine

Patologie renali e urinarie

Non nota: insufficienza renale

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: riduzione marginale (reversibile) della concentrazione spermatica, della conta totale degli spermatozoi e della motilità progressiva rapida

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: anoressia, perdita di peso (generalmente non significativa), astenia

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sono stati riportati casi di overdose cronica in pazienti che prendevano leflunomide a dosi giornaliere fino a cinque volte la dose giornaliera raccomandata e sono stati riportati casi di overdose acuta negli adulti e nei bambini. Non sono stati riportati eventi avversi nella maggior parte dei casi di overdose segnalati. Gli eventi avversi compatibili con il profilo di sicurezza di leflunomide sono stati: dolore addominale, nausea, diarrea, enzimi epatici elevati, anemia, leucopenia, prurito e rash.

Trattamento

Nel caso di un sovradosaggio o tossicità, si raccomanda l'uso di colestiramina o carbone attivo per accelerare l'eliminazione del farmaco. La somministrazione orale di colestiramina a tre volontari sani alla dose di 8 g tre volte al giorno per 24 ore, ha diminuito i livelli plasmatici di A771726 di circa il 40% in 24 ore e dal 49% al 65% in 48 ore.

È stato dimostrato che il carbone attivo (polvere in sospensione), somministrato per via orale o tramite sonda nasogastrica (50 g ogni 6 ore, per 24 ore), è in grado di ridurre le concentrazioni plasmatiche di A771726, il metabolita attivo della leflunomide, del 37% in 24 ore e del 48% in 48 ore.

Se clinicamente necessario, queste procedure di washout possono essere ripetute.

Studi sia con le emodialisi che con la CAPD (dialisi peritoneale ambulatoriale cronica) indicano che A771726, il metabolita primario di leflunomide, non è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva, Codice ATC: L04AA13.

Farmacologia umana

Leflunomide è un agente antireumatico in grado di modificare il decorso della malattia dotato di proprietà antiproliferative.

Farmacologia animale

In modelli sperimentali di artrite reumatoide e di altre malattie autoimmuni e nei trapianti la leflunomide è attiva soprattutto se somministrata durante la fase di sensibilizzazione. La sostanza ha caratteristiche di immunomodulazione/immunosoppressione, ha azione antiproliferativa e presenta proprietà antiinfiammatorie. La leflunomide mostra i suoi migliori effetti di protezione su modelli di animali con malattie autoimmuni quando somministrata allo stadio iniziale di progressione della malattia.

In vivo, la leflunomide viene metabolizzata rapidamente e quasi completamente in A771726, che è attivo *in vitro* e si presume essere responsabile dell'effetto terapeutico.

Meccanismo di azione

A771726, il metabolita attivo della leflunomide inibisce l'enzima diidropirato deidrogenasi umano (DHODH) e mostra un'attività antiproliferativa.

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite reumatoide

L'efficacia di leflunomide nel trattamento dell'artrite reumatoide è stata dimostrata in 4 sperimentazioni controllate (una di fase II e tre di fase III). Nella sperimentazione di fase II, studio YU203, 402 soggetti affetti da artrite reumatoide sono stati randomizzati al trattamento con placebo (n=102), leflunomide 5 mg/die (n=95), 10 mg/die (n=101) o 25 mg/die (n=104). La durata del trattamento è stata di 6 mesi.

Tutti i pazienti che hanno ricevuto leflunomide nelle sperimentazioni di fase III hanno assunto una dose iniziale di 100 mg per 3 giorni.

Lo studio MN301 ha randomizzato 358 soggetti affetti da artrite reumatoide attiva al trattamento con leflunomide 20 mg /die (n=133), sulfasalazina 2 g/die (n=133) o placebo (n=92). La durata del trattamento è stata di 6 mesi.

Lo studio MN303 ha costituito una continuazione facoltativa in cieco per 6 mesi dello studio MN301 senza il gruppo placebo al fine di avere risultati comparativi a 12 mesi tra leflunomide e sulfasalazina.

Nello studio MN302, 999 soggetti affetti da artrite reumatoide attiva sono stati randomizzati al trattamento con leflunomide 20 mg/die (n=501) o metotrexato 7,5 mg/settimana, aumentato fino a 15 mg/settimana (n=498). L'aggiunta di folato era facoltativa e veniva utilizzata soltanto nel 10% dei pazienti. La durata del trattamento è stata di 12 mesi.

Nello studio US301, 482 soggetti affetti da artrite reumatoide attiva sono stati randomizzati al trattamento con leflunomide 20 mg/die (n=182), metotrexato 7,5 mg/settimana, aumentato fino a 15 mg/settimana (n=182), o placebo (n=118). Tutti i pazienti hanno assunto folato 1 mg due volte al giorno. La durata del trattamento è stata di 12 mesi.

La leflunomide ad una dose giornaliera di almeno 10 mg (da 10 a 25 mg nello studio YU203, 20 mg negli studi MN301 e US301) è risultata superiore in modo statisticamente significativo rispetto al placebo nel diminuire i segni ed i sintomi dell'artrite reumatoide in tutte e tre le sperimentazioni controllate vs placebo. Le percentuali di risposta secondo l'ACR (American College of

Rheumatology) nello studio YU203 sono state 27,7% per il placebo, 31,9% per 5 mg/die, 50,5% per 10 mg/die e 54,5% per 25 mg/die di leflunomide. Nelle sperimentazioni di fase III, le percentuali di risposta secondo l'ACR per leflunomide 20 mg/die *versus* placebo sono state di 54,6% *versus* 28,6% (studio MN301) e 49,4% *versus* 26,3% (studio US301). Dopo 12 mesi di trattamento attivo, le percentuali di risposta secondo l'ACR nei pazienti trattati con leflunomide sono state di 52,3% (studi MN301/303), 50,5% (studio MN302) e 49,4% (studio US301), in confronto al 53,8% (studi MN301/303) nei pazienti trattati con sulfasalazina, e al 64,8% (studio MN302) e 43,9% (studio US301) nei pazienti trattati con metotrexato. Nello studio MN302 la leflunomide è stata significativamente meno efficace del metotrexato. Tuttavia, nello studio US301 non è stata osservata alcuna differenza significativa tra la leflunomide ed il metotrexato nei parametri di efficacia primari. Nessuna differenza è stata osservata tra leflunomide e sulfasalazina (studio MN301). L'effetto del trattamento con leflunomide è risultato evidente dopo 1 mese, si è stabilizzato fra 3 e 6 mesi e si è protratto nel corso del trattamento.

Uno studio di non inferiorità, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, ha confrontato l'efficacia relativa di due diverse dosi giornaliere di mantenimento di leflunomide, 10 mg e 20 mg. Dagli esiti è possibile giungere alla conclusione che i risultati di efficacia della dose di mantenimento di 20 mg sono stati più favorevoli mentre, d'altro canto, i risultati di sicurezza sono più favorevoli alla dose di mantenimento di 10 mg.

Popolazione pediatrica

Leflunomide è stata studiata in uno studio multicentrico, controllato vs farmaco attivo, randomizzato in doppio-cieco, condotto su 94 pazienti (47 per braccio) affetti da artrite reumatoide giovanile a decorso poliarticolare. I pazienti avevano un'età compresa tra 5 e 17 anni con artrite reumatoide giovanile attiva a decorso poliarticolare, indipendentemente dal tipo di inizio e non erano stati trattati in precedenza con metotrexato o leflunomide. In questo studio, la dose di carico e di mantenimento di leflunomide è stata calcolata in base a tre categorie di peso: < 20 kg, 20-40 kg e > 40 kg. Dopo 16 settimane di trattamento, la differenza nel tasso di risposte secondo la Definizione del miglioramento per l'artrite reumatoide giovanile (DOI \geq 30%) è risultata statisticamente significativa ($p=0,02$) per il gruppo trattato con metotrexato. Nei pazienti che hanno risposto, tale risposta si è mantenuta per 48 settimane (vedere paragrafo 4.2).

Il profilo di effetti indesiderati è apparso simile con leflunomide e con metotrexato; tuttavia la dose utilizzata nei pazienti a più basso peso ha comportato un'esposizione relativamente bassa (vedere paragrafo 5.2). Tali dati non permettono di raccomandare una dose efficace e sicura.

Artrite psoriasica

L'efficacia della leflunomide è stata dimostrata in uno studio (3L01) controllato, randomizzato, in doppio cieco, in 188 pazienti affetti da artrite psoriasica, trattati con 20 mg al giorno. La durata del trattamento è stata di 6 mesi.

Leflunomide 20 mg al giorno è risultata significativamente superiore al placebo nel ridurre i sintomi dell'artrite nei pazienti con artrite psoriasica: il PsARC (criteri di risposta al trattamento dell'artrite psoriasica) ha messo in evidenza il 59% dei responder nel gruppo trattato con leflunomide nei confronti del 29,7% del gruppo trattato con placebo a 6 mesi ($p < 0,0001$). Gli effetti della leflunomide nel migliorare la funzionalità e nella riduzione delle lesioni cutanee sono risultati modesti.

Studi di post-marketing

Uno studio randomizzato ha valutato l'efficacia clinica del tasso di risposta in nuovi pazienti affetti da DMARD ($n=121$) con AR iniziale, che hanno ricevuto in doppio cieco in due gruppi paralleli o 20 mg o 100 mg di leflunomide durante i primi tre giorni di trattamento. La fase iniziale è stata seguita da un periodo di mantenimento in aperto di tre mesi durante il quale entrambi i gruppi hanno ricevuto 20 mg di leflunomide al giorno. Non è stato osservato nessun aumento del beneficio complessivo nel gruppo di pazienti che ha ricevuto la terapia con la dose di carico. I dati di sicurezza ottenuti da entrambi i

gruppi in trattamento sono stati coerenti con il profilo noto di sicurezza della leflunomide, tuttavia, l'incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali e di aumento degli enzimi epatici ha avuto la tendenza ad essere più alta nei pazienti che hanno ricevuto una dose di carico di 100 mg di leflunomide.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La leflunomide viene convertita rapidamente nel suo metabolita attivo, A771726, mediante metabolismo di primo passaggio (apertura dell'anello) che si realizza a livello della parete intestinale e del fegato. In uno studio condotto su tre volontari sani con leflunomide marcata con ^{14}C non è stata rilevata presenza di leflunomide immodificata nel plasma, nelle urine e nelle feci. In altri studi, il riscontro di leflunomide non modificata nel plasma è stato raro e, comunque, con livelli nell'ordine di grandezza di ng/ml. Il solo metabolita radiomarcato presente nel plasma è stato A771726. Questo metabolita è responsabile essenzialmente di tutta l'attività di leflunomide *in vivo*.

Assorbimento

I dati di escrezione ottenuti dallo studio con ^{14}C indicano un assorbimento non inferiore allo 82-95% della dose somministrata. Il tempo occorrente perché la concentrazione di A771726 nel plasma raggiunga valori di picco varia molto; i livelli di picco plasmatico possono essere riscontrati fra 1 e 24 ore dopo singola somministrazione. La leflunomide può essere somministrata in concomitanza con l'assunzione di cibo dato che l'entità dell'assorbimento è simile tanto dopo assunzione di cibo che a digiuno. Data l'emivita molto protratta di A771726 (circa 2 settimane) nel corso di studi clinici è stata impiegata una dose di carico di 100 mg per 3 giorni, in modo da facilitare un rapido raggiungimento dello *steady-state* delle concentrazioni di A771726. In assenza di una dose di carico, si stima che siano necessari quasi 2 mesi di somministrazione per raggiungere lo *steady state* delle concentrazioni plasmatiche. I risultati ottenuti in studi con somministrazione di dosi ripetute a pazienti affetti da artrite reumatoide hanno dimostrato che i parametri farmacocinetici di A771726 presentano un andamento lineare entro l'intervallo di dosi impiegate (5-25 mg). In questi studi, l'effetto clinico era strettamente correlato con le concentrazioni plasmatiche di A771726 e con la dose giornaliera di leflunomide. Con dosi di 20 mg/die, la concentrazione media plasmatica di A771726 allo *steady-state* è di circa 35 $\mu\text{g/ml}$. Allo *steady-state* le concentrazioni plasmatiche risultano pari a circa 33-35 volte quelle relative alla somministrazione di una singola dose.

Distribuzione

Nel plasma umano, A771726 è legato estesamente alle proteine (albumina). La frazione non legata di A771726 è circa lo 0,62%. Il legame di A771726 risulta lineare alle concentrazioni comprese nell'intervallo terapeutico. Il legame è lievemente inferiore e maggiormente variabile nel plasma dei pazienti con artrite reumatoide o con insufficienza renale cronica. L'esteso legame di A771726 alle proteine potrebbe causare lo spostamento di altri farmaci ad elevato legame proteico. Comunque, studi sull'interazione di legame con le proteine plasmatiche condotti *in vitro* impiegando concentrazioni di warfarina clinicamente significative non hanno dimostrato interazioni. Studi analoghi hanno dimostrato che ibuprofene e diclofenac non spiazzano A771726, mentre la frazione libera di A771726 va incontro ad un aumento di 2-3 volte in presenza di tolbutamide. A771726 è in grado di spostare l'ibuprofene, il diclofenac e la tolbutamide, ma la frazione libera di questi farmaci è aumentata soltanto del 10-50%. Non vi sono indicazioni che questi effetti siano clinicamente rilevanti.

Coerentemente con il suo accentuato legame proteico, A771726 presenta un basso volume di distribuzione apparente (circa 11 litri). Non vi è captazione preferenziale da parte degli eritrociti.

Biotrasformazione

La metabolizzazione di leflunomide dà luogo alla formazione di un metabolita primario (A771726) e di numerosi metaboliti minori, incluso TFMA (4-trifluorometilalanina). La biotrasformazione metabolica della leflunomide in A771726 e la successiva metabolizzazione di A771726 non sono controllate da un singolo enzima ed è stato dimostrato che esse si verificano nelle frazioni cellulari microsomiali e citosoliche. Studi sulle interazioni, condotti con cimetidina (inibitore non specifico del

citocromo P450) e rifampicina (induttore non specifico del citocromo P450), hanno evidenziato che, in vivo, gli enzimi CYP non sono coinvolti se non in misura ridotta nel metabolismo della leflunomide.

Eliminazione

L'eliminazione di A771726 ha luogo lentamente ed è caratterizzata da una clearance apparente di circa 31 ml/h. Nei pazienti, l'emivita di eliminazione è approssimativamente di 2 settimane. Dopo somministrazione di una dose di leflunomide radiomarcata, la radioattività risulta escreta in pari misura attraverso le feci (probabilmente attraverso eliminazione biliare) e le urine. A771726 è stato riscontrato nelle feci e nelle urine anche a distanza di 36 giorni da una singola somministrazione. I principali metaboliti urinari sono costituiti da prodotti glucuronidi derivati dalla leflunomide (presenti maggiormente nei campioni prelevati nelle prime 24 ore) e da un derivato dell'acido ossanilico di A771726. Il principale componente reperito nelle feci è lo A771726.

Nell'uomo si è osservato che la somministrazione per os di una sospensione di polvere di carbone attivo o di colestiramina induce un rapido e significativo aumento della velocità di eliminazione di A771726 e del declino della concentrazione plasmatica (vedere paragrafo 4.9). Si pensa che questo sia dovuto ad un meccanismo di dialisi gastrointestinale e/o all'interruzione del ricircolo enteroepatico.

Compromissione renale

La leflunomide è stata somministrata come dose singola orale (100 mg) a 3 pazienti emodializzati ed a 3 pazienti in dialisi peritoneale continua ambulatoriale (CAPD). La farmacocinetica di A771726 nei soggetti in CAPD è apparsa simile a quella dei volontari sani. Una più rapida eliminazione di A771726 è stata osservata nei soggetti in emodialisi, tale eliminazione non era causata dall'estrazione del farmaco nei liquidi di dialisi.

Compromissione epatica

Non sono disponibili dati sul trattamento di pazienti affetti da compromissione epatica. Il metabolita attivo, l'A771726, si lega fortemente alle proteine plasmatiche e viene eliminato mediante escrezione biliare previo metabolismo epatico; questi processi possono essere compromessi da una disfunzione epatica.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di A771726 in seguito a somministrazione orale di leflunomide è stata valutata in 73 pazienti pediatrici con artrite reumatoide giovanile a decorso poliarticolare di età compresa tra 3 e 17 anni. I risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione di questi studi clinici hanno dimostrato che i pazienti pediatrici con peso corporeo ≤ 40 kg hanno un'esposizione sistemica a A771726 ridotta (valutata tramite C_{ss}) rispetto ai pazienti adulti con artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

I dati farmacocinetici relativi ai pazienti anziani (> 65 anni) sono limitati ma mostrano una buona corrispondenza con quelli ottenuti in giovani adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità acuta sono stati condotti mediante somministrazione orale ed intraperitoneale di leflunomide nel topo e nel ratto. La somministrazione orale ripetuta di leflunomide a topi (fino a 3 mesi), ratti e cani (fino a 6 mesi) e scimmie (fino ad 1 mese) ha evidenziato che i principali organi bersaglio della tossicità sono il midollo spinale, il sangue, il tratto gastrointestinale, la cute, la milza, il timo ed i linfonodi. Gli effetti principali (rappresentati da anemia, leucopenia, riduzione del numero delle piastrine e panmielopatia) riflettono il meccanismo d'azione di base del farmaco (inibizione della sintesi del DNA). Nel ratto e nel cane sono stati individuati corpuscoli di Heinz e/o corpuscoli di Howell-Jolly. Altri effetti, a carico di cuore, fegato, cornea e tratto respiratorio, possono essere

interpretati come infezioni indotte da immunosoppressione. La tossicità negli animali è stata evidenziata con dosi equivalenti alle dosi terapeutiche umane.

La leflunomide non è mutagena. Tuttavia, il metabolita secondario TFMA (4-trifluorometilalanina) ha indotto *in vitro* clastogenicità e mutazioni puntiformi. Attualmente, non sono disponibili sufficienti informazioni sulla sua capacità di espletare analogo effetto *in vivo*.

In uno studio di cancerogenicità nel ratto, la leflunomide si è dimostrata priva di potenziale cancerogeno. In un analogo studio nel topo è stata riscontrata una maggiore frequenza di linfomi maligni nei maschi del gruppo a dose più elevata : tale effetto è stato attribuito all'attività immunosoppressiva della leflunomide. Nel topo femmina è stata osservata un aumento dose-dipendente dell'incidenza di adenomi bronchiolo-alveolari e di carcinomi del polmone. La rilevanza dei risultati degli studi sui ratti nella pratica clinica di leflunomide è dubbia.

Leflunomide non ha presentato proprietà antigeniche nei modelli animali.

Alle dosi proprie dell'ambito terapeutico umano, la leflunomide ha evidenziato proprietà embriotossiche e teratogene se somministrata a ratti e conigli. Inoltre, in studi di tossicità, la somministrazione ripetuta di leflunomide ha indotto effetti avversi a carico degli organi riproduttivi maschili.

La fertilità non risultava ridotta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Repsol 10 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Povidone

Crospovidone Tipo A

Amido pregelatinizzato (mais)

Talco

Silice colloidale anidra

Lattosio anidro

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Titanio diossido (E171)

Polidestrosio (E1200)

Ipromellosa (E464)

Trietilcitrate (E1505)

Macrogol 8000

Repsol 20 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Povidone

Crospovidone Tipo A

Amido pregelatinizzato (mais)

Talco

Silice colloidale anidra

Lattosio anidro

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Titanio diossido (E171)
Ipromellosa (E464)
Macrogol 400
Ferro ossido giallo (E172)
Polisorbato (E433)
Lacca di alluminio giallo chinolina (E104)
Lacca di alluminio indaco carminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Repo 10 mg compresse rivestite con film

Contenitori per compresse in HDPE: 2 anni
Blister: 2 anni

Repo 20 mg compresse rivestite con film

Contenitori per compresse in HDPE: 2 anni
Blister: 18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Contenitori in HDPE: non conservare a temperatura superiore ai 30°C
Blister: non conservare a temperatura superiore ai 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore per compresse in HDPE con tappo a vite in polipropilene. Confezioni da 30 e 100 compresse rivestite con film.

Blister in OPA/Alu/PVC – Alluminio. Confezioni da 28, 30 e 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/674/001-010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 14 marzo 2011
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Medicinale non più autorizzato

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio effettuerà le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP, concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio assicurerà che tutti i medici che potrebbero prescrivere o usare Repso siano forniti di materiale educativo per il medico consistente in:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Il Foglio informativo per il medico

Il Foglio informativo per il medico deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Esiste un rischio di severi danni epatici e quindi è importante la misurazione regolare dei livelli di ALT (SGPT) per monitorare la funzionalità epatica. Le informazioni fornite nel Foglio informativo per il medico devono dare informazioni sulla riduzione, interruzione della dose e sulle procedure di wash out.
- Il rischio identificato di epatotossicità o ematotossicità sinergica associata a terapia di associazione con altri Disease-Modifying Antirheumatic Drug (per es. metotrexato)
- Esiste un rischio di teratogenicità e quindi si deve evitare la gravidanza fino a che i livelli plasmatici di leflunomide siano ad un appropriato livello. Medici e pazienti devono essere messi a conoscenza che è disponibile un servizio di consulenza specifica per fornire informazioni sui test di laboratorio dei livelli plasmatici di leflunomide
- Il rischio di infezioni, incluse le infezioni opportunistiche, e la controindicazione relativa all'utilizzo nei pazienti immunocompromessi.
- La necessità di consigliare i pazienti sui gravi rischi associati alla terapia con leflunomide e sulle appropriate precauzioni mentre utilizzano il medicinale.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO/CONFEZION IN BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repso 10 mg compresse rivestite con film
Leflunomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di leflunomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo medicinale contiene lattosio (per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ingerire le compresse intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/674/003 28 compresse rivestite con film
EU/1/11/674/004 30 compresse rivestite con film
EU/1/11/674/005 100 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Repro 10 mg compresse rivestite con film

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repo 10 mg compresse rivestite con film
Leflunomide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto:

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO/CONFEZION IN FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repsol 10 mg compresse rivestite con film
Leflunomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di leflunomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo medicinale contiene lattosio (per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ingerire le compresse intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/674/001 30 compresse rivestite con film
EU/1/11/674/002 100 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Repsol 10 mg compresse rivestite con film

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repo 10 mg compresse
Leflunomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di leflunomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio (per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

30 compresse
100 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE

NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/674/001 30 compresse rivestite con film
EU/1/11/674/002 100 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Repsol 10 mg compresse rivestite con film

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO/CONFEZION IN BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repro 20 mg compresse rivestite con film
Leflunomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di leflunomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo medicinale contiene lattosio (per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ingerire le compresse intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/674/008 28 compresse rivestite con film
EU/1/11/674/009 30 compresse rivestite con film
EU/1/11/674/010 100 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Repro 20 mg compresse rivestite con film

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repo 20 mg compresse rivestite con film
Leflunomide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto:

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO/CONFEZION IN FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repsol 20 mg compresse rivestite con film
Leflunomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di leflunomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo medicinale contiene lattosio (per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ingerire le compresse intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/674/006 30 compresse rivestite con film
EU/1/11/674/007 100 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Repsol 20 mg compresse rivestite con film

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repsol 20 mg compresse
Leflunomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di leflunomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio (per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

30 compresse
100 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE

NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/674/006 30 compresse rivestite con film
EU/1/11/674/007 100 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Repso 20 mg compresse rivestite con film

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Repso 10 mg compresse rivestite con film Leflunomide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Repso e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Repso
3. Come prendere Repso
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Repso
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Repso e a che cosa serve

Repso appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati antireumatici. Contiene la sostanza attiva leflunomide.

Repso è utilizzato per trattare pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva o da artrite psoriasica attiva.

L'artrite reumatoide è una forma invalidante di artrite. I sintomi dell'artrite reumatoide includono infiammazione delle giunture, gonfiore, difficoltà di movimento e dolore. Altri sintomi che possono influire sull'intero organismo includono mancanza di appetito, febbre, perdita della forza e anemia (riduzione del numero di globuli rossi).

L'artrite psoriasica è la combinazione di psoriasi e artrite. I sintomi includono infiammazione delle giunture, gonfiore, difficoltà di movimento, dolore e chiazze di pelle rossa e squamosa (lesioni della pelle).

2. Cosa deve sapere prima di prendere Repso

Non prenda Repso

- se lei è **allergico** alla leflunomide (specialmente con una grave reazione cutanea, spesso accompagnata da febbre, dolore delle giunture, macchie rosse della pelle o bolle ad esempio la sindrome di Stevens-Johnson) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o se lei è allergico alla teriflunomide (usata nel trattamento della sclerosi multipla).
- se lei ha **problemi al fegato**.
- se lei soffre di una grave condizione che influisce sul suo **sistema immunitario**, ad esempio l'AIDS.
- se lei ha **problemi del midollo osseo** oppure se il numero dei globuli rossi o dei globuli bianchi è basso o se il numero delle piastrine nel sangue è ridotto, per cause diverse dall'artrite reumatoide o psoriasica.

- se lei ha una **grave infezione**.
- se lei soffre di **problemi gravi o moderati ai reni**.
- se lei ha un numero di **proteine nel sangue estremamente basso** (ipoproteinemia).
- se lei è in **gravidanza, desidera una gravidanza o sta allattando**.
- se lei è una donna in età fertile e non sta usando un metodo contraccettivo efficace.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Repso

- Se ha già un **basso numero di globuli bianchi o rossi** (anemia o leucopenia), **basso numero delle piastrine**, che possono aumentare il sanguinamento o la comparsa di lividi (trombocitopenia), **bassa funzionalità del midollo osseo** o se corre il rischio che il suo midollo osseo non funzioni correttamente il suo medico può consigliarle di prendere alcuni farmaci per accelerare l'eliminazione di Repso dall'organismo.
- Se sviluppa **gengive gonfie e spugnose, ulcere, e perdita dei denti** (una malattia infettiva della bocca conosciuta come stomatite ulcerosa), deve contattare il medico che potrà consigliarle di interrompere l'assunzione Repso.
- Se **sta passando ad un altro medicinale** per curare l'artrite reumatoide o se ha recentemente assunto medicinali che possono essere dannosi per il fegato o per il sangue, il medico può consigliarle di prendere alcuni farmaci per accelerare la rimozione di Repso dall'organismo o può monitorarla attentamente quando inizia a prendere Repso.
- se ha mai sofferto di **malattia polmonare interstiziale** (sensazione di fiato corto).
- se ha mai avuto la **tubercolosi** o se è stato in stretto contatto con qualcuno che ha o ha avuto la tubercolosi. Il medico può effettuare dei test per vedere se lei ha la tubercolosi.
- se lei è di **sexo maschile** e intende generare un bambino. Poiché non può essere escluso che Repso passi nel liquido seminale, durante il trattamento con Repso deve essere utilizzato un metodo contraccettivo affidabile. Uomini che intendono generare un bambino devono contattare il medico, il quale potrà consigliare di sospendere il trattamento con Repso e di assumere determinati farmaci per rimuovere Repso rapidamente ed in modo sufficiente dall'organismo. Dopo di che dovrà effettuare un esame del sangue per assicurarsi che Repso è stato rimosso in maniera sufficiente dal corpo, e infine dovrà attendere almeno altri 3 mesi prima di procreare.

Raramente Repso può causare problemi a carico del sangue, del fegato, dei polmoni o dei nervi delle braccia o delle gambe. Può anche causare alcune reazioni allergiche gravi (inclusa la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici [DRESS]), o aumentare l'incidenza di infezioni gravi. Per ulteriori informazioni, leggere il paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati).

La sindrome DRESS si manifesta inizialmente con sintomi simil-influenzali e rash sul viso, poi rash esteso con febbre, aumento dei livelli degli enzimi epatici e di un tipo di globuli bianchi (eosinofilia) negli esami del sangue e linfonodi ingrossati.

Prima di iniziare ad assumere Repso e durante il trattamento il medico le prescriverà ad intervalli regolari degli **esami del sangue**. Questo per monitorare le cellule del sangue ed il fegato. Dal momento che Repso può causare un aumento della pressione, il medico verificherà anche la sua pressione sanguigna regolarmente.

Informi il medico se ha diarrea cronica inspiegabile. Il medico può eseguire esami supplementari per la diagnosi differenziale.

Bambini e adolescenti

L'uso di Repso non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni.

Altri medicinali e Repso

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Ciò comprende i medicinali acquistati senza ricetta medica.

Specialmente se sta prendendo:

- **Altri medicinali per l'artrite reumatoide**, come gli antimalarici (ad es. cloroquina e idrossicloroquina), sali d'oro per via intramuscolare o orale, D-penicillamina, azatioprina e altri medicinali immunosoppressori (ad es. metotrexato), perché queste associazioni non sono opportune
- **Warfarin** e altri medicinali orali usati per diluire il sangue, poiché è necessario un monitoraggio per ridurre il rischio di effetti indesiderati di questo medicinale
- **Teriflunomide** per la sclerosi multipla
- **Repaglinide, pioglitazone, nateglinide o rosiglitazone** per il diabete
- **Daunorubicina, doxorubicina, paclitaxel, o topotecan** per il cancro
- **Duloxetina** per la depressione, incontinenza urinaria o malattia renale nei diabetici
- **Alosetron** per la gestione della diarrea grave
- **Teofillina** per l'asma
- **Tizanidina**, per rilassare i muscoli
- **Contraccettivi orali** (contenenti etinilestradiolo e levonorgestrel)
- **Cefaclor, benzilpenicillina** (penicillina G), **ciprofloxacina** per le infezioni
- **Indometacina, ketoprofene** per il dolore o per le infiammazioni
- **Furosemide** per la malattia cardiaca (diuretico, pillola per urinare)
- **Zidovudina** per l'infezione HIV
- **Rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina** per l'ipercolesterolemia (colesterolo alto)
- **Sulfasalazina** per la malattia infiammatoria dell'intestino o per l'artrite reumatoide
- **Colestiramina** (usato per abbassare i livelli di colesterolo e per il trattamento del prurito associato a ittero) o carbone attivo poiché questi farmaci possono ridurre la quantità di Repso assorbita dall'organismo.
- **Cimetidina**, un medicinale usato per il trattamento del bruciore di stomaco e delle ulcere peptiche.

Se sta già prendendo farmaci **antiinfiammatori non steroidei** (FANS) e/o **corticosteroidi**, può continuare a prenderli dopo aver iniziato la terapia con Repso.

Vaccinazioni

Se deve essere vaccinato, consulti il medico. Certe vaccinazioni non devono essere somministrate mentre si sta prendendo Repso e per un certo periodo di tempo dopo la sospensione del trattamento.

Repso con cibi, bevande e alcol

Bere alcool mentre assume Repso potrebbe aumentare la probabilità di danni al fegato. Pertanto, **si raccomanda di non bere alcool** durante il trattamento.

Gravidanza e allattamento

Non prenda Repso se è in **corso una gravidanza** o se sospetta una **gravidanza**. Se è in gravidanza o inizia una gravidanza durante trattamento con Repso, il rischio di avere un bambino con gravi difetti alla nascita è aumentato. Le donne non devono assumere Repso senza utilizzare misure contraccettive affidabili quando sono in età fertile e devono continuare a usare misure contraccettive affidabili per 2 anni dopo il trattamento.

Se sta pianificando una gravidanza dopo l'interruzione del trattamento con Repso, è importante informare anticipatamente il medico, poiché deve essere sicura che ogni traccia di Repso sia stata eliminata dall'organismo prima di iniziare una gravidanza. L'eliminazione di Repso può durare due anni. Questo periodo può essere ridotto a poche settimane assumendo alcuni medicinali che accelerano la rimozione di Repso dall'organismo.

In entrambi i casi, prima che lei inizi una gravidanza, gli esami del sangue devono confermare che Repso è stato eliminato dall'organismo in misura sufficiente e dopo di ciò lei deve attendere almeno un altro mese.

Per ulteriori informazioni sugli esami di laboratorio, contatti il medico.

Nel caso in cui lei sospetti di essere in gravidanza durante il trattamento con Repso o nei due anni successivi all'interruzione del trattamento, lei deve informare **immediatamente** il medico che provvederà a farle effettuare un test di gravidanza. Se questo confermerà che lei è in gravidanza, il medico le consiglierà un trattamento con alcuni medicinali per rimuovere Repso rapidamente ed in modo sufficiente dall'organismo, riducendo così il rischio per il bambino.

Non assuma Repso durante **l'allattamento** poiché leflunomide passa nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Repso può provocare capogiri. Questo può influire sulla capacità di concentrarsi o di reagire in modo adeguato. **Se ciò si verifica, non guidi e non utilizzi macchinari.**

Repso contiene lattosio. Se lei è stato informato dal medico che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Repso

Prenda sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico che le farà iniziare Repso e che la monitorerà durante la terapia deve essere esperto nel trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica.

La dose iniziale usuale è di 100 mg una volta al giorno per 3 giorni. Successivamente, la dose è:

- per l'artrite reumatoide: 10 o 20 mg una volta al giorno, in funzione della gravità della malattia.
- per l'artrite psoriasica: 20 mg una volta al giorno.

Le compresse di Repso devono essere **ingerite intere** con abbondante **acqua**. Le compresse di Repso possono essere assunte con o senza cibo.

Ci vorranno da 4 a 6 settimane prima di avvertire un miglioramento delle condizioni. Alcuni pazienti possono avvertire ulteriori miglioramenti dopo 4-6 mesi di trattamento.

Repso viene generalmente assunto per lunghi periodi di tempo.

Se prende più Repso di quanto deve

Se lei o qualcun altro dovesse ingerire molte compresse tutte insieme, o se pensa che un bambino abbia ingoiato una qualsiasi delle compresse, contatti immediatamente il più vicino pronto soccorso o il medico. Si prega di portare questo foglio, le compresse rimanenti e il contenitore con voi in ospedale o dal medico in modo che sappiano quali compresse sono state assunte.

Se dimentica di prendere Repso

Se dimentica di assumere una dose, la assuma non appena se ne sarà ricordato. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa il trattamento con Repso e si rivolga **immediatamente** al medico

- Se avvertite una sensazione di **debolezza**, di leggerezza alla testa o di capogiro o se ha **difficoltà a respirare**, poiché questi segni possono indicare una reazione allergica grave.
- Se manifesta **arrossamento cutaneo** o **ulcerazioni alla bocca** poiché questi segni possono indicare gravi reazioni allergiche a volte anche fatali (ad es. sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici [DRESS]), vedere paragrafo 2.

Si rivolga **immediatamente** al medico se si manifestano

- **Pallore, stanchezza** o **ecchimosi** poiché questi possono indicare disturbi del sangue causati da uno squilibrio tra i diversi tipi di cellule che costituiscono il sangue.
- **Stanchezza, dolore addominale** o **ittero** (colorazione gialla degli occhi o della pelle) poiché queste manifestazioni possono indicare patologie gravi come l'insufficienza epatica che può essere fatale.
- Qualsiasi sintomo di infezione come **febbre, mal di gola** o **tosse** poiché questo medicinale può aumentare l'incidenza di infezioni gravi che possono causare pericolo di vita.
- **Tosse** o **disturbi respiratori** poiché questi possono indicare problemi a carico dei polmoni (malattia interstiziale polmonare o ipertensione polmonare).
- Formicolio, debolezza o dolore inusuali alle mani o ai piedi poiché possono indicare problemi ai nervi (neuropatia periferica).

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- Moderato aumento della pressione arteriosa.
- Lieve riduzione del numero dei globuli bianchi, che rende più probabili le infezioni (leucopenia).
- Sensazioni cutanee come bruciore, formicolio, prurito o solletico (parestesia).
- Mal di testa.
- Capogiri.
- Diarrea.
- Colite.
- Nausea.
- Vomito.
- Infiammazione o ulcerazioni della bocca.
- Dolori addominali.
- Incremento della perdita dei capelli.
- Eczema.
- Eruzione cutanea.
- Prurito.
- Cute secca.
- Dolore, gonfiore e fragilità più spesso della mano, del polso o dei piedi.
- Un aumento di alcuni enzimi del sangue (creatinfosfochinasi).
- Perdita di appetito.
- Diminuzione del peso corporeo (solitamente non significativa).
- Mancanza o perdita di forza (debolezza).
- Moderate reazioni allergiche.
- Un aumento nei risultati di alcuni test del fegato.
- Problemi ai nervi delle braccia o delle gambe (neuropatia periferica).

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- Riduzione dei globuli rossi che può rendere la pelle pallida e causare debolezza o affanno (anemia).
- Lieve riduzione delle piastrine del sangue, che aumenta il rischio di sanguinamento o comparsa di lividi.
- Disturbi del gusto.
- Orticaria.
- Rottura dei tendini.
- Bassi livelli ematici di potassio che possono causare debolezza muscolare, spasmi o aritmia.

- Un aumento dei livelli di grassi nel sangue (colesterolo e trigliceridi).
- Una diminuzione dei livelli di fosfato nel sangue.
- Ansia.

Effetti indesiderati rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1.000)

- Grave aumento della pressione sanguigna.
- Diminuzione del numero di tutte le cellule del sangue (pancitopenia)
- Una pronunciata riduzione del numero dei globuli bianchi, che rende più probabili le infezioni (leucopenia)Un aumento del numero delle cellule del sangue denominate eosinofili (eosinofilia).
- Infiammazione del polmone (malattia interstiziale del polmone), che può essere fatale.
- Un aumento della lattato deidrogenasi (un enzima del sangue).
- Infezioni gravi (inclusa la sepsi), che possono essere fatali.
- Epatite (infiammazione del fegato).
- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi causati da problemi del fegato o del sangue (ittero).

Effetti indesiderati molto rari (possono riguardare fino a 1 persona su 10.000)

- Un'infezione caratterizzata da febbre alta, mal di gola, lesioni cutanee e una estrema riduzione dei globuli bianchi (agranulocitosi).
- Infiammazione del pancreas, che causa forti dolori all'addome e alla schiena.
- Gravi reazioni talvolta fatali (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme).
- Grave reazione allergica.
- Infiammazione dei piccoli vasi (vasculite, compresa vasculite cutanea necrotizzante).
- Gravi danni al fegato (insufficienza epatica, necrosi epatica), che può essere fatale.

Altri effetti indesiderati quali insufficienza renale, diminuzione dei livelli di acido urico nel sangue, ipertensione polmonare, infertilità maschile (che è reversibile quando il trattamento con questo medicinale viene interrotto), lupus cutaneo (caratterizzato da rash/eritema delle aree della pelle esposte alla luce), psoriasi (insorgenza o peggioramento) e DRESS (vedere sopra e paragrafo 2) possono verificarsi con una frequenza non nota.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Repso

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul confezionamento esterno, sul blister o sul contenitore per compresse dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Per le compresse in contenitori per compresse: Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Per le compresse in blister: Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Repso

- Il principio attivo è leflunomide.
 - Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di leflunomide.
- Gli altri componenti sono (vedere paragrafo 2 “Repso contiene lattosio”)
 - Nucleo della compressa: lattosio monoidrato, povidone, crospovidone Tipo A, amido pregelatinizzato (mais), talco, silice colloidale anidra, lattosio anidro e magnesio stearato.
 - Rivestimento delle compresse: titanio diossido, polidestrosio, ipromellosa, trietilcitrato e macrogol 8000.

Descrizione dell'aspetto di Repso e contenuto della confezione

Repso 10 mg compresse rivestite con film sono compresse rotonde, di colore bianco, rivestite con film, con inciso “10” su un lato e “L” sull'altro lato.

Repso fornito in contenitori per compresse è disponibile in confezioni da 30 e 100 compresse rivestite con film.

Repso fornito in blister è disponibile in confezioni da 28, 30 e 100 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 0203

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinale non più autorizzato

Foglio Illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Repso 20 mg compresse rivestite con film Leflunomide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Repso e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Repso
3. Come prendere Repso
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Repso
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Repso e a che cosa serve

Repso appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati medicinali antireumatici. Contiene la sostanza attiva leflunomide.

Repso è utilizzato per trattare pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva o da artrite psoriasica attiva.

L'artrite reumatoide è una forma invalidante di artrite. I sintomi dell'artrite reumatoide includono infiammazione delle giunture, gonfiore, difficoltà di movimento e dolore. Altri sintomi che possono influire sull'intero organismo includono mancanza di appetito, febbre, perdita della forza e anemia (riduzione del numero di globuli rossi).

L'artrite psoriasica è la combinazione di psoriasi e artrite. I sintomi includono infiammazione delle giunture, gonfiore, difficoltà di movimento, dolore e chiazze di pelle rossa e squamosa (lesioni della pelle).

2. Cosa deve sapere prima di prendere Repso

Non prenda Repso

- se lei è **allergico** alla leflunomide (specialmente con una grave reazione cutanea, spesso accompagnata da febbre, dolore delle giunture, macchie rosse della pelle o bolle ad esempio la sindrome di Stevens-Johnson) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o se lei è allergico alla teriflunomide (usata nel trattamento della sclerosi multipla).
- se lei ha **problemi al fegato**.
- se lei soffre di una grave condizione che influisce sul suo **sistema immunitario**, ad esempio l'AIDS.
- se lei ha **problemi del midollo osseo** oppure se il numero dei globuli rossi o dei globuli bianchi è basso o se il numero delle piastrine nel sangue è ridotto, per cause diverse dall'artrite reumatoide o psoriasica.

- se lei ha una **grave infezione**.
- se lei soffre di **problemi gravi o moderati ai reni**.
- se lei ha un numero di **proteine nel sangue estremamente basso** (ipoproteinemia).
- se lei è in **gravidanza, desidera una gravidanza o sta allattando**.
- se lei è una donna in età fertile e non sta usando un metodo contraccettivo efficace.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Repso

- Se ha già un **basso numero di globuli bianchi o rossi** (anemia o leucopenia), **basso numero delle piastrine**, che possono aumentare il sanguinamento o la comparsa di lividi (trombocitopenia), **bassa funzionalità del midollo osseo** o se corre il rischio che il suo midollo osseo non funzioni correttamente il suo medico può consigliarle di prendere alcuni farmaci per accelerare l'eliminazione di Repso dall'organismo.
- Se sviluppa **gengive gonfie e spugnose, ulcere, e perdita dei denti** (una malattia infettiva della bocca conosciuta come stomatite ulcerosa), deve contattare il medico che potrà consigliarle di interrompere l'assunzione Repso.
- Se **sta passando ad un altro medicinale** per curare l'artrite reumatoide o se ha recentemente assunto medicinali che possono essere dannosi per il fegato o per il sangue, il medico può consigliarle di prendere alcuni farmaci per accelerare la rimozione di Repso dall'organismo o può monitorarla attentamente quando inizia a prendere Repso.
- se ha mai sofferto di **malattia polmonare interstiziale** (sensazione di fiato corto).
- se ha mai avuto la **tubercolosi** o se è stato in stretto contatto con qualcuno che ha o ha avuto la tubercolosi. Il medico può effettuare dei test per vedere se lei ha la tubercolosi.
- se lei è di **sesso maschile** e intende generare un bambino. Poiché non può essere escluso che Repso passi nel liquido seminale, durante il trattamento con Repso deve essere utilizzato un metodo contraccettivo affidabile. Uomini che intendono generare un bambino devono contattare il medico, il quale potrà consigliare di sospendere il trattamento con Repso e di assumere determinati farmaci per rimuovere Repso velocemente ed in modo sufficiente dall'organismo. Dopo di che dovrà effettuare un esame del sangue per assicurarsi che Repso è stato rimosso in maniera sufficiente dall'organismo, e infine dovrà attendere almeno altri 3 mesi prima di procreare.

Raramente Repso può causare problemi a carico del sangue, del fegato, dei polmoni o dei nervi delle braccia o delle gambe. Può anche causare alcune reazioni allergiche gravi (inclusa la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici [DRESS]), o aumentare l'incidenza di infezioni gravi. Per ulteriori informazioni, leggere il paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati).

La sindrome DRESS si manifesta inizialmente con sintomi simil-influenzali e rash sul viso, poi rash esteso con febbre, aumento dei livelli degli enzimi epatici e di un tipo di globuli bianchi (eosinofilia) negli esami del sangue e linfonodi ingrossati.

Prima di iniziare ad assumere Repso e durante il trattamento il medico le prescriverà ad intervalli regolari degli **esami del sangue**. Questo per monitorare le cellule del sangue ed il fegato. Dal momento che Repso può causare un aumento della pressione, il medico verificherà anche la sua pressione sanguigna regolarmente.

Informi il medico se ha diarrea cronica inspiegabile. Il medico può eseguire esami supplementari per la diagnosi differenziale.

Bambini e adolescenti

Uso nei bambini

L'uso di Repso non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni.

Altri medicinali e Repso

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Ciò comprende i medicinali acquistati senza ricetta medica.

Specialmente se sta prendendo:

- **Altri medicinali per l'artrite reumatoide**, come gli antimalarici (ad es. cloroquina e idrossicloroquina), sali d'oro per via intramuscolare o orale, D-penicillamina, azatioprina e altri medicinali immunosoppressori (ad es. metotrexato), perché queste associazioni non sono opportune
- **Warfarin** e altri medicinali orali usati per diluire il sangue, poiché è necessario un monitoraggio per ridurre il rischio di effetti collaterali di questo medicinale
- **Teriflunomide** per la sclerosi multipla
- **Repaglinide, pioglitazone, nateglinide o rosiglitazone** per il diabete
- **Daunorubicina, doxorubicina, paclitaxel, o topotecan** per il cancro
- **Duloxetina** per la depressione, incontinenza urinaria o malattia renale nei diabetici
- **Alosetron** per la gestione della diarrea grave
- **Teofillina** per l'asma
- **Tizanidina**, per rilassare i muscoli
- **Contraccettivi orali** (contenenti etinilestradiolo e levonorgestrel)
- **Cefaclor, benzilpenicillina** (penicillina G), **ciprofloxacina** per le infezioni
- **Indometacina, ketoprofene** per il dolore o per le infiammazioni
- **Furosemide** per la malattia cardiaca (diuretico, pillola per urinare)
- **Zidovudina** per l'infezione HIV
- **Rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina** per l'ipercolesterolemia (colesterolo alto)
- **Sulfasalazina** per la malattia infiammatoria dell'intestino o per l'artrite reumatoide
- **Colestiramina** (usato per abbassare i livelli di colesterolo e per il trattamento del prurito associato a ittero) o carbone attivo poiché questi farmaci possono ridurre la quantità di Repso assorbita dall'organismo.
- **Cimetidina**, un medicinale usato per il trattamento del bruciore di stomaco e delle ulcere peptiche.

Se sta già prendendo farmaci **antiinfiammatori non steroidei** (FANS) e/o **corticosteroidi**, può continuare a prenderli dopo aver iniziato la terapia con Repso.

Vaccinazioni

Se deve essere vaccinato, consulti il medico. Certe vaccinazioni non devono essere somministrate mentre si sta prendendo Repso e per un certo periodo di tempo dopo la sospensione del trattamento.

Repso con cibi, bevande e alcol

Bere alcool mentre assume Repso potrebbe aumentare la probabilità di danni al fegato. Pertanto, **si raccomanda di non bere alcol** durante il trattamento

Gravidanza e allattamento

Non prenda Repso se è in **gravidanza** o se pensa di esserlo. Se è in gravidanza o rimane incinta durante il trattamento con Repso, il rischio di avere un bambino con gravi difetti alla nascita è aumentato. Le donne non devono assumere Repso senza utilizzare misure contraccettive affidabili quando sono in età fertile e devono continuare a usare misure contraccettive affidabili per 2 anni dopo il trattamento.

Se ha intenzione di iniziare una gravidanza dopo l'interruzione del trattamento con Repso, è importante informare anticipatamente il medico, poiché deve essere sicura che ogni traccia di Repso sia stata eliminata dal suo corpo prima di tentare di rimanere incinta. L'eliminazione di Repso può durare due anni. Questo periodo può essere ridotto a poche settimane assumendo alcuni medicinali che accelerano la rimozione di Repso dal suo organismo.

In entrambi i casi, prima che lei rimanga in stato di gravidanza, gli esami del sangue devono confermare che Repso è stato eliminato dal suo organismo in misura sufficiente e dopo di ciò lei deve attendere almeno un altro mese.

Per ulteriori informazioni sugli esami di laboratorio, contatti il medico.

Nel caso in cui lei sospetti di essere in gravidanza durante il trattamento con Repso o nei due anni successivi all'interruzione del trattamento, lei deve informare **immediatamente** il medico che provvederà a farle effettuare un test di gravidanza. Se questo confermerà che lei è in gravidanza, il medico le consiglierà un trattamento con alcuni farmaci per rimuovere Repso rapidamente ed in modo sufficiente dal suo organismo, riducendo così il rischio per il suo bambino.

Non assuma Repso durante **l'allattamento** poiché leflunomide passa nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Repso può farla sentire instabile. Questo può influire sulla sua capacità di concentrarsi o di reagire in modo adeguato. **Se ciò si verifica, non guidi e non utilizzi macchinari.**

Repso contiene lattosio. Se lei è stato informato dal medico che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Repso

Prenda sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico che le farà iniziare Repso e che la monitorerà durante la terapia deve essere esperto nel trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica.

Il dosaggio iniziale usuale è di 100 mg una volta al giorno per 3 giorni. Successivamente, la dose è:

- per l'artrite reumatoide: 10 o 20 mg una volta al giorno, in funzione della gravità della malattia.
- per l'artrite psoriasica: 20 mg una volta al giorno.

Le compresse di Repso devono essere **ingerite intere** con abbondante **acqua**. Le compresse di Repso possono essere assunte con o senza cibo.

Ci vorranno da 4 a 6 settimane prima di avvertire un miglioramento delle sue condizioni. Alcuni pazienti possono avvertire ulteriori miglioramenti dopo 4-6 mesi di trattamento.

Repso viene generalmente assunto per lunghi periodi di tempo.

Se prende più Repso di quanto deve

Se lei o qualcun altro dovesse ingerire molte compresse tutte insieme, o se pensa che un bambino abbia ingoiato una qualsiasi delle compresse, contatti immediatamente il più vicino pronto soccorso o il medico. Si prega di portare questo foglio, le compresse rimanenti e il contenitore con voi in ospedale o dal medico in modo che sappiano quali compresse sono state assunte.

Se dimentica di prendere Repso

Se dimentica di assumere una dose, la assuma non appena se ne sarà ricordato. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa il trattamento con Repso e si rivolga **immediatamente** al medico

- Se avvertite una sensazione di **debolezza**, di leggerezza alla testa o di vertigine o se ha **difficoltà a respirare**, poiché questi segni possono indicare una reazione allergica grave.
- Se manifesta **arrossamento cutaneo** o **ulcerazioni alla bocca** poiché questi segni possono indicare gravi reazioni allergiche a volte anche fatali (ad es. sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici [DRESS]), vedere paragrafo 2.

Si rivolga **immediatamente** al medico se si manifestano

- **Pallore, stanchezza** o **ecchimosi** poiché questi possono indicare disturbi del sangue causati da uno squilibrio tra i diversi tipi di cellule che costituiscono il sangue.
- **Stanchezza, dolore addominale** o **ittero** (colorazione gialla degli occhi o della pelle) poiché queste manifestazioni possono indicare patologie gravi come l'insufficienza epatica che può essere fatale.
- Qualsiasi sintomo di infezione come **febbre, mal di gola** o **tosse** poiché questo medicinale può aumentare l'incidenza di infezioni gravi che possono causare pericolo di vita.
- **Tosse** o **disturbi respiratori** poiché questi possono indicare problemi a carico dei polmoni (malattia interstiziale del polmone o ipertensione polmonare).
- Formicolio, debolezza o dolore inusuali alle mani o ai piedi poiché possono indicare problemi ai nervi (neuropatia periferica).

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- Moderato aumento della pressione arteriosa.
- Lieve riduzione del numero dei globuli bianchi, che rende più probabili le infezioni (leucopenia).
- Sensazioni cutanee come bruciore, formicolio, prurito o solletico (parestesia).
- Mal di testa.
- Capogiri.
- Diarrea.
- Colite.
- Nausea.
- Vomito.
- Infiammazione o ulcerazioni della bocca.
- Dolori addominali.
- Incremento della perdita dei capelli.
- Eczema.
- Eruzione cutanea.
- Prurito.
- Cute secca.
- Dolore, gonfiore e fragilità più spesso della mano, del polso o dei piedi.
- Un aumento di alcuni enzimi del sangue (creatinfosfochinasi).
- Perdita di appetito.
- Diminuzione del peso corporeo (solitamente non significativa).
- Mancanza o perdita di forza (debolezza).
- Moderate reazioni allergiche.
- Un aumento nei risultati di alcuni test del fegato.
- Problemi ai nervi delle braccia o delle gambe (neuropatia periferica).

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- Riduzione dei globuli rossi che può rendere la pelle pallida e causare debolezza o affanno (anemia).
- Lieve riduzione delle piastrine del sangue, che aumenta il rischio di sanguinamento o comparsa di lividi.

- Disturbi del gusto.
- Orticaria.
- Rottura dei tendini.
- Bassi livelli ematici di potassio che possono causare debolezza muscolare, spasmi o aritmia.
- Un aumento dei livelli di grassi nel sangue (colesterolo e trigliceridi).
- Una diminuzione dei livelli di fosfato nel sangue.
- Ansia.

Effetti indesiderati rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1.000)

- Grave aumento della pressione sanguigna.
- Diminuzione del numero di tutte le cellule del sangue (pancitopenia).
- Una pronunciata riduzione del numero dei globuli bianchi, che rende più probabili le infezioni (leucopenia).
- Un aumento del numero delle cellule del sangue denominate eosinofili (eosinofilia).
- Infiammazione del polmone (malattia interstiziale del polmone), che può essere fatale.
- Un aumento della lattato deidrogenasi (un enzima del sangue).
- Infezioni gravi (inclusa la sepsi), che possono essere fatali.
- Epatite (infiammazione del fegato).
- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi causati da problemi del fegato o del sangue (ittero).

Effetti indesiderati molto rari (possono riguardare fino a 1 persona su 10.000)

- Un'infezione caratterizzata da febbre alta, mal di gola, lesioni cutanee e una estrema riduzione dei globuli bianchi (agranulocitosi).
- Infiammazione del pancreas, che causa forti dolori all'addome e alla schiena.
- Gravi reazioni talvolta fatali (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme).
- Grave reazione allergica.
- Infiammazione dei piccoli vasi (vasculite, compresa vasculite cutanea necrotizzante).
- Gravi danni al fegato (insufficienza epatica, necrosi epatica), che può essere fatale.

Altri effetti indesiderati quali insufficienza renale, diminuzione dei livelli di acido urico nel sangue, ipertensione polmonare, infertilità maschile (che è reversibile quando il trattamento con questo medicinale viene interrotto), lupus cutaneo (caratterizzato da rash/eritema delle aree della pelle esposte alla luce), psoriasi (insorgenza o peggioramento) e DRESS (vedere sopra e paragrafo 2) possono verificarsi con una frequenza non nota.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Repso

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul confezionamento esterno, sul blister o sul contenitore per compresse dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Per le compresse in contenitori per compresse: Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Per le compresse in blister: Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Repso

- Il principio attivo è leflunomide.
 - Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di leflunomide.
- Gli altri componenti sono (vedere paragrafo 2 "Repso contiene lattosio")
 - Nucleo delle compresse: lattosio monoidrato, povidone, crospovidone Tipo A, amido pregelatinizzato (mais), talco, silice colloidale anidra, lattosio anidro e magnesio stearato.
 - Rivestimento delle compresse: titanio diossido, ipromellosa, macrogol 400, ferro ossido giallo, polisorbato, lacca di alluminio giallo chinolina e lacca indaco carminio.

Descrizione dell'aspetto di Repso e contenuto della confezione

Repso 20 mg compresse rivestite con film sono compresse di forma triangolare, di colore beige scuro, rivestite con film, con inciso "20" su un lato e "L" sull'altro lato.

Repso fornito in contenitori per compresse è disponibile in confezioni da 30 e 100 compresse rivestite con film.

Repso fornito in blister è disponibile in confezioni da 28, 30 e 100 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 00 7

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinale non più autorizzato