

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Repso 10 mg filmtabletta

Repso 20 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Repso 10 mg filmtabletta

10 mg leflunomid filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

97,25 mg laktóz-monohidrát és 3,125 mg vízmentes laktóz filmtablettánként.

Repso 20 mg filmtabletta

20 mg leflunomid filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

194,5 mg laktóz-monohidrát és 6,25 mg vízmentes laktóz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Repso 10 mg filmtabletta

Fehér, kerek, filmbevonattal ellátott tabletták, az egyik oldalán „10”, a másik oldalán „L” bevéséssel.

Repso 20 mg filmtabletta

Sötét bézs színű, háromszög alakú, filmbevonattal ellátott tabletták, az egyik oldalán „20”, a másik oldalán „L” bevéséssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A leflunomid felnőtt betegek kezelésére javallott

- aktív rheumatoid arthritis esetén, mint a betegség progresszióját befolyásoló, ún. „disease-modifying antirheumatic drug” (DMARD) készítmény,
- aktív arthritis psoriatica esetén.

A hepatotoxicus vagy haemotoxicus hatású DMARD készítményekkel (pl. metotrexáttal) történő egyidejű vagy közelmúltbeli kezelés növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát, ezért a leflunomid-kezelés megkezdésekor az előny/kockázat arány gondos mérlegelése szükséges.

A leflunomid-kezelésről más DMARD készítményre történő áttéréskor a „washout” eljárás (lásd 4.4 pont) elvégzése nélkül még hosszú ideig fokozott lehet a súlyos mellékhatások kockázata.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Csak rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica kezelésében jártas szakorvos kezdheti meg és felügyelheti a kezelést.

Az alanin aminosztransferáz (ALT) vagy szérumbilirubin-glutaminsztransferáz (SGPT) értékeket és a teljes vörsejtszámot – beleértve a különböző típusú fehérvérsejtek számát és a trombocytaszámot – ellenőrizni kell, egyidejűleg, ugyanolyan gyakorisággal:

- a leflunomid-kezelés megkezdése előtt,
- a kezelés első 6 hónapjában (két hetente),
- azt követően pedig 8 hetente (lásd 4.4 pont).

Adagolás

- Rheumatoid arthritis esetén: a leflunomid-kezelést általában napi egyszeri 100 mg telítő adaggal kell kezdeni 3 napon át. A telítő adag elhagyása csökkentheti a nemkívánatos események előfordulásának kockázatát (lásd 5.1 pont).
Az ajánlott fenntartó adag napi egyszeri 10-20 mg leflunomid a betegség súlyosságától (aktivitásától) függően.
- Arthritis psoriatica esetén: a leflunomid-kezelést napi egyszeri 100 mg telítő adaggal kell kezdeni 3 napon át.
Az ajánlott fenntartó dózis napi 20 mg (lásd 5.1 pont).

A terápiás hatás általában 4-6 hét után kezdődik és legfeljebb 4-6 hónapon át további javulás várható.

Enyhe veseelégtelenségben nem szükséges az adag módosítása.

65 éves kor felett sem szükséges az adag módosítása.

Gyermekek és serdülők

A Repso nem javasolt 18 évesnél fiatalabb betegek esetében, mivel hatásosságát és biztonságosságát juvenilis rheumatoid arthritisben nem igazolták (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A Repso tabletta szájon át alkalmazandó. A tablettát megfelelő mennyiségű folyadékkal, egészben kell lenyelni. A leflunomid felszívódását az étkezés nem befolyásolja.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény (különösen előzetes Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermalis necrolysis vagy erythema multiforme esetén) hatóanyagával, fő aktív metabolitjával a teriflunomiddal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Májbetegségben szenvedő betegek.
- Súlyos immunhiányos állapotokban (pl. AIDS) szenvedő betegek.
- A rheumatoid arthritistől ill. az arthritis psoriaticától függetlenül fennálló, jelentősen károsodott csontvelőműködésű vagy jelentős anaemiában, leucopeniában, neutropeniában vagy trombocytopeniában szenvedő betegek.
- Súlyos fertőzésben szenvedő betegek (lásd 4.4 pont).
- Közepesen súlyos ill. súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén, mivel ebben a betegpopulációban nem áll rendelkezésre elegendő klinikai tapasztalat.
- Súlyos hypoproteinaemiában, pl. nephrosis-szindrómában szenvedő betegek.
- Terhességben, ill. olyan fogamzóképes korban lévő nőknek, akik a kezelés alatt és az azt követő időszakban - mindaddig, amíg a hatóanyag plazmaszintje 0,02 mg/l felett van -, nem

alkalmaznak megfelelő fogamzásgátló módszert (lásd 4.6 pont). A leflunomid-kezelés megkezdése előtt a terhességet ki kell zárni.

- Szoptató nők (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nem tanácsos a hepatotoxicus vagy haemotoxicus hatású DMARD készítményekkel (pl. metotrexáttal) történő egyidejű kezelés.

A leflunomid aktív metabolitja az A771726, melynek felezési ideje hosszú, általában 1-4 hét. Súlyos nemkívánatos hatások (pl. hepatotoxicitás, haemotoxicitás, allergiás reakciók, lásd később) még a kezelés befejezését követően is előfordulhatnak. Ilyen toxicitás esetén, vagy ha az A771726 bármely okból gyorsan eltávolítandó a szervezetből, a „washout” (kiürülést elősegítő) eljárást kell követni. Amennyiben klinikailag szükséges az eljárás megismételhető.

A gyógyszer kiürülését elősegítő eljárásokkal és kívánt vagy nem tervezett terhesség esetén javasolt egyéb eljárásokkal kapcsolatosan lásd a 4.6 pontot.

Májra gyakorolt hatások

A leflunomid-kezelés során ritkán súlyos májkárosodásról számoltak be, beleértve fatális kimenetelű eseteket is. A legtöbb eset a kezelés első 6 hónapjában fordult elő, gyakran fordult elő egyidejű kezelés más hepatotoxicus hatású készítménnyel. Elengedhetetlen a monitorozással kapcsolatos ajánlások szigorú betartása.

Az ALT (SGPT) szintet a leflunomid-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés első 6 hónapjában a teljes vérszám ellenőrzéssel megegyező gyakorisággal (kéthetente), azt követően pedig 8 hetente kell ellenőrizni.

Ha a megnövekedett ALT (SGPT) érték a normál érték felső határának 2-3-szorosa között van, meg kell fontolni az adag csökkentését 20 mg-ról 10 mg-ra, és hetente ellenőrzést kell végezni. Ha az ALT (SGPT) szint tartósan nagyobb, mint a normál érték felső határának 2-szerese, ill. ha az érték eléri a normál érték felső határának 3-szorosát, a leflunomid-kezelést abba kell hagyni, és el kell kezdeni a kiürülést elősegítő eljárást. Ajánlatos a májenzimek ellenőrzését a leflunomid-kezelés befejezése után is addig folytatni, amíg a májenzim-szintek nem normalizálódnak.

Az additív hepatotoxicitás veszélye miatt a kezelés során az alkoholfogyasztást kerülni kell.

Mivel a leflunomid A771726 jelű aktív metabolitja erősen kötődik a plazmafehérjékhez, ill. hepatikus metabolizáció és biliaris szekréció révén eliminálódik, az A771726 plazmaszintje hypoproteinaemiában várhatóan emelkedik. A Repso alkalmazása súlyos mértékű hypoproteinaemiában és májkárosodásban ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Vastagbélgyulladás

Leflunomiddal kezelt betegeknél vastagbélgyulladásról – ideértve a mikroszkópos colitist – számoltak be. Leflunomiddal kezelt betegeknél megmagyarázhatatlan, krónikus hasmenés esetén el kell végezni a megfelelő diagnosztikai eljárásokat.

Hematológiai reakciók

Az ALT érték ellenőrzésével egyidejűleg, teljes vérszám-ellenőrzést, – beleértve a különböző típusú fehérvérsejtek számát és a thrombocytaszámot – a kezelés előtt, majd a kezelés első 6 hónapjában 2 hetente, ezt követően pedig 8 hetente kell végezni.

Előzetesen fennálló anaemia, leukopenia és/vagy thrombocytopenia, továbbá károsodott csontvelőműködés vagy csontvelő-szuppresszió veszélye esetén fokozott a hematológiai rendellenességek kockázata. Amennyiben ezek fellépnek, az A771726 plazmaszintjének csökkentése céljából a gyógyszer kiürülésének elősegítését (lásd lent) meg kell fontolni.

Súlyos hematológiai reakciók előfordulásakor – a pancytopeniát is beleértve – a Repso és egyéb egyidejű mieloszuppresszív-kezelést meg kell szakítani, és a leflunomid kiürülését elősegítő módszert kell alkalmazni.

Kombinált kezelés

A leflunomid és a reumatológiai betegségek kezelésében alkalmazott antimaláriás szerek (pl. klorokin, hidroxiklorokin), intramuscularis vagy per os aranykészítmények, D-penicillamin, azatioprin és más immunszuppresszív szerek – köztük a tumornekrozis-faktor-alfa-gátlók - egyidejű adását nem vizsgálták kielégítően randomizált klinikai vizsgálatokban (a metotrexát kivételével, lásd 4.5 pont). A kombinált kezelés kockázata – főleg hosszú távú kezelésben – nem ismert. Tekintettel arra, hogy az ilyen kezelés additív vagy szinergista toxicitás (pl. hepato- vagy haemotoxicitás) kialakulásához vezethet, az egyéb DMARD készítményekkel, pl. metotrexáttal történő kombinált kezelés nem tanácsos.

A teriflunomid leflunomiddal történő együttes alkalmazása nem javasolt, mivel a leflunomid a teriflunomid anyavegyülete.

Más kezelésre történő áttérés

A leflunomid hosszú eliminációja miatt más DMARD (pl. metotrexát) készítményre történő áttéréskor a „washout” eljárás (lásd lent) elvégzése nélkül még hosszú ideig fennállhat az additív mellékhatások fokozott veszélye (pl. kinetikus kölcsönhatás, szervtoxicitás).

Hasonlóképpen, a hepatotoxicus vagy haemotoxikus hatású gyógyszerekkel (pl. metotrexáttal) történt közelmúltbeli kezelés növelheti a mellékhatások gyakoriságát; a leflunomid-kezelés megkezdését ezért körültekintően mérlegelni kell az előny/kockázat arány szempontjából, és az áttérés után a kezelés kezdeti szakaszában szorosabb ellenőrzés ajánlatos.

Bőrrreakciók

Ulceratív stomatitis jelenkezésekor a leflunomid-kezelést abba kell hagyni.

A kezelés során nagyon ritkán Stevens-Johnson szindróma vagy toxikus epidermalis necrolysis és eosinophiliával és zisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms = DRESS szindróma) kialakulásáról számoltak be. E súlyos reakciókra utaló bőr- és/vagy nyálkahártya-reakciók észlelésekor a Repso és minden más, a reakciók kialakulásáért esetlegesen felelős kezelést abba kell hagyni, és a gyógyszer kiürülésének elősegítését haladéktalanul meg kell kezdeni. Ilyen esetekben a gyógyszer teljes kiürítése alapvető fontosságú, és leflunomid újbóli adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Psoriasis pustulosa és súlyosbodó psoriasis eseteket jelentettek leflunomid-kezelést követően. A beteg állapotának és kórtörténetének figyelembevételével megfontolható a kezelés felfüggesztése.

Fertőzések

Az immunszuppresszív hatású gyógyszerekről, mint a leflunomid, ismert, hogy fertőzések kialakulására hajlamosítanak, beleértve az opportunist fertőzéseket is. A fertőzések súlyosabb lefolyásúak lehetnek, ezért korai és aktív kezelést igényelnek. Súlyos fertőzésben szükségessé válhat a kezelés megszakítása és az alább leírtaknak megfelelően, a gyógyszer kiürülését elősegítő eljárás alkalmazása.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) ritka eseteit jelentették olyan betegeknél, akik a leflunomidot egyéb immunuszuppresszánsokkal együtt kapták.

A kezelés megkezdése előtt, a helyi ajánlások szerint, minden betegnél ki kell vizsgálni az aktív és inaktív („látens”) tuberculosis esetleges fennállását a helyi ajánlásoknak megfelelően. Ez adott esetben magában foglalhatja az anamnézis, illetve az esetleges korábbi tuberculosisval való érintkezés értékelését és/vagy megfelelő vizsgálatokat, mint például mellkasröntgen-vizsgálat, tuberculin teszt és/vagy interferon-gamma-teszt. A felíró orvosoknak számolni kell a fals negatív tuberculin teszt eredmények kockázatával, különösen súlyos betegségben szenvedő vagy legyengült immunrendszerű betegeknél. A fertőzés reaktivációjának lehetősége miatt az olyan betegek gondos ellenőrzése szükséges, akiknek a kórelőzményében tuberculosis szerepel.

Légzőrendszeri reakciók

Interstitialis tüdőbetegséget, valamint a pulmonalis hypertonia ritka eseteit jelentették a leflunomid-kezelés során (lásd 4.8 pont). Előfordulásuk kockázata megnövekedhet azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében interstitialis tüdőbetegség szerepel. Az interstitialis tüdőbetegség olyan, potenciálisan halálos megbetegedés, amely akutan előfordulhat a kezelés során. Az olyan pulmonalis tünetek, mint pl. a köhögés vagy a dyspnoe, szükségessé tehetik a kezelés abbahagyását és a további, szükség szerinti kivizsgálást.

Perifériás neuropathia

Perifériás neuropathia eseteit jelentették Repso-kezelésben részesülő betegeknél. A betegek többségének állapota javult a Repso leállítását követően. A végkimenetel azonban nagyfokú változatosságot mutatott, azaz néhány betegnél a neuropathia megszűnt, néhány beteg viszont maradványtünetekkel gyógyult. A 60 év feletti életkor, neurotoxikus gyógyszerek együttes alkalmazása és a diabetes növelheti a perifériás neuropathia kockázatát. Amennyiben Repso-kezelésben részesülő betegeknél perifériás neuropathia alakul ki, a kezelés megszakítása valamint a gyógyszer kiürülését elősegítő eljárás alkalmazása megfontolandó (lásd 4.4 pont).

Vérnyomás

A vérnyomást a leflunomid-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell.

Megtermékenyítés (férfi betegeknek szóló utasítások)

Férfi betegeknek tudniuk kell lennie a férfi-közvetített magzati toxicitással. Megfelelő fogamzásgátlást a leflunomid-kezelés során biztosítani kell.

A megtermékenyítés során a hímivarsejtek által közvetített magzati károsodás kockázatára vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. Ezzel kapcsolatban állatkísérletek sem történtek. A lehetséges kockázat csökkentése érdekében terhesség tervezésekor a leendő apánál is mérlegelni kell a leflunomid alkalmazásának felfüggesztését, és napi 3-szor 8 g kolesztiramin adását 11 napon keresztül vagy napi 4-szer 50 g porított aktív szén alkalmazását szintén 11 napon át.

Az A771726 plazmakoncentrációját először minden esetben meg kell mérni, majd legalább 14 nap elteltével újra meg kell határozni. Ha a plazmakoncentráció mindkét esetben 0,02 mg/l alatt van és már legalább 3 hónap telt el, a magzati toxicitás kockázata nagyon alacsony.

A gyógyszer kiürülését elősegítő („washout”) eljárás

Naponta 3 alkalommal 8 g kolesztiramint kell adni. Alternatív megoldásként naponta 4 alkalommal 50 g porított aktív szén is adható. A teljes kiürülés általában 11 napot vesz igénybe. Ez az időtartam a klinikai és laboratóriumi paraméterektől függően változhat.

Laktóz

A Repso laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp-laktáz hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A mellékhatások gyakorisága fokozódhat közvetlenül a kezelést megelőzően vagy azzal egyidejűleg szedett hepatotoxicus, ill. haemotoxicus készítmények esetében, vagy ha ezeket a gyógyszereket úgy alkalmazzák a leflunomid-kezelést követően, hogy kimarad a „washout” periódus (lásd még a „Kombinált kezelés” 4.4 pontban leírt útmutatásait is). Ezért az áttérés után a kezelés kezdeti szakaszában ajánlatos a májenzimek és hematológiai értékek szorosabb ellenőrzése.

Metotrexát

Kisszámú beteg (n = 30) bevonásával végzett vizsgálatban a leflunomid (napi 10-20 mg) és a metotrexát (10-25 mg hetente) együttes alkalmazása a 30 közül 5 betegben a májenzimek 2-3-szoros emelkedését okozta. Az emelkedés minden esetben reverzibilisnek bizonyult: 2 betegnél a kombinált kezelés folytatása mellett, 3 betegnél pedig a leflunomid-kezelés abbahagyása esetén. 5 másik betegnél a 3-szorosnál nagyobb mértékű enzimszint-emelkedést figyeltek meg. Ezek szintén reverzibilisek voltak: 2 betegnél a kezelés folytatása mellett, 3 betegnél a leflunomid abbahagyása esetén.

Rheumatoid arthritisben a leflunomid (napi 10-20 mg) és a metotrexát (heti 10-25 mg) között nem mutattak ki farmakokinetikai kölcsönhatást.

Oltások

A kezelés során végzett oltások hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Élő, attenuált vakcinával történő oltás végzése azonban nem javasolt. Élő, attenuált vakcinával történő oltás tervezésekor a Repso adásának befejezése után a leflunomid elhúzódó felezési idejét figyelembe kell venni.

Warfarin és egyéb kumarin típusú antikoagulánsok

Megnövekedett protrombin idő eseteit jelentették, amikor a warfarint leflunomiddal kombinálták. Warfarin és A771726 közötti farmakodinámiás kölcsönhatást figyeltek meg egy klinikai farmakológiai vizsgálatban (lásd alább). Emiatt warfarinnal vagy egyéb kumarin típusú antikoagulánsal történő kombinációs kezelés során az INR-érték (International Normalised Ratio) szoros ellenőrzése és monitorozása javasolt.

Nemszteroid gyulladáscsökkentők (NSAID)/kortikoszteroidok

Amennyiben a beteg a leflunomid-kezelés megkezdésekor már nemszteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) és/vagy kortikoszteroid kezelésben részesül, ezek adását nem szükséges abbahagyni.

Egyéb gyógyszerek leflunomidra gyakorolt hatása

Kolesztiramin vagy aktív szén

A leflunomid-kezelés során nem javasolt kolesztiramin vagy aktív szén alkalmazása, mivel az egyidejű alkalmazás az A771726 (a leflunomid aktív metabolitja; lásd még 5. pont) plazmakoncentrációjának gyors és nagymértékű csökkenését okozza. Ezért feltehetően az enterohepatikus körforgás megszakítása és/vagy az A771726 gastrointestinalis dialízise felelős.

CYP450 inhibitorok és induktorok

Humán máj mikroszómákkal végzett *in vitro* inhibíciós vizsgálatok arra utalnak, hogy a citokróm P450 (CYP) 1A2, 2C19 és 3A4 részt vesz a leflunomid metabolizmusában. Cimetidinnel (nem-specifikus gyenge citokróm-P450 (CYP) inhibitor) és leflunomiddal végzett *in vivo* kölcsönhatási vizsgálat nem igazolt számottevő hatást az A771726 expozícióra. Rifampicint (nem-specifikus citokróm-P450 induktor) többszöri adagban szedő betegekben a leflunomid egyszeri adását követően az A771726 csúcskoncentrációja kb. 40%-kal emelkedett a görbe alatti terület (AUC) számottevő változása nélkül. Ennek oka nem tisztázott.

A leflunomid egyéb gyógyszerekre gyakorolt hatása

Orális fogamzásgátlók

30 µg etinil-ösztradiolt tartalmazó trifázisos orális fogamzásgátló készítmény leflunomiddal történő egyidejű adásakor a fogamzásgátló hatás nem csökkent az egészséges női önkéntesekben, és az A771726 farmakokinetikája is a várt tartományban maradt. Farmakokinetikai kölcsönhatást figyeltek meg orális fogamzásgátlók és az A771726 között (lásd alább).

A771726-tal (leflunomid fő aktív metabolitja) a következő farmakokinetikai és farmakodinámiai vizsgálatokat végeztek el. Mivel a leflunomid ajánlott dózisainál hasonló gyógyszerkölcsönhatások nem zárhatók ki, a leflunomiddal kezelt betegeknél a következő vizsgálati eredmények és ajánlások figyelembevételre szükhéségek:

Repaglinidre (CYP2C8 szubsztrát) gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisai után repaglinid átlagos C_{max} és AUC emelkedést (1,7-szeres és 2,4-szeres) figyeltek meg, ami arra utal, hogy az A771726 egy *in vivo* CYP2C8-inhibitor. Ezért a CYP2C8 által metabolizált gyógyszereket, például repaglinidet, paklitaxelt, pioglitazont vagy roziglitazont szedő betegek ellenőrzése javasolt, mert náluk magasabb lehet az expozíció.

Koffeinre (CYP1A2 szubsztrát) gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisai után a koffein (CYP1A2 szubsztrát) C_{max} -értéke 18%-kal és AUC-értéke 55%-kal csökkent, ami arra utal, hogy az A771726 egy gyenge *in vivo* CYP1A2 induktor. Ezért a CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek – például duloxetin, aloszetron, teofillin és tizanidin – körültekintéssel alkalmazandók a kezelés alatt, mert ez ezen gyógyszerek hatásosságának csökkenéséhez vezethet.

Szerves anion transzporter 3 (OAT3) szubsztrátokra gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisai után a cefaklor átlagos C_{max} és AUC-értéke emelkedett (1,43-szoros és 1,54-szoros), ami arra utal, hogy az A771726 egy *in vivo* OAT3-inhibitor. Ezért OAT3-szubsztrátokkal – például cefaklorral, benzilpenicillinnel, ciprofloxacinnal, indometacinnal, ketoprofennel, furoszemiddel, cimetidinnel, metotrexáttal, zidovudinnal – kombinációban adva elővigyázatosság szükséges.

BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) és/vagy szerves anion transzporter B1 és B3 polipeptid (OATP1B1/B3) szubsztrátokra gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisai után a rozuvasztatin átlagos C_{max} és AUC-értéke megemelkedett (2,65-szoros és 2,51-szoros). De ezen plazma rozuvasztatinszint emelkedésnek nem volt nyilvánvaló hatása a HMG-CoA reduktáz aktivitásra. Egyidejű alkalmazáskor a rozuvasztatin adagja nem lépheti túl a napi egyszeri 10 mg-ot. Egyéb BCRP-szubsztrátok (úgy mint metotrexát, topotekán, szulfaszalazin, daunorubicin, doxorubicin) és az OATP család más szubsztrátjainak esetében –

különösen a HMG-COA redukáz-inhibitoroknál – (ügymint szimvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin, metotrexát, nateglinid, repaglinid, rifampicin) az egyidejű alkalmazás óvatosságot igényel. A betegeknek szorosan ellenőrizni kell a túlzott gyógyszer-expozíció okozta panaszokat és tüneteket, és fontolóra kell venni ezen gyógyszerek dózisének csökkentését.

Orális fogamzásgátlókra (0,03 mg etinilösztadiol és 0,15 mg levonorgesztrel) gyakorolt hatás

A771726 ismételt dózisa után emelkedett az etinilösztadiol átlagos C_{max} - és AUC-értéke (1,58-szoros és 1,54-szoros) valamint a levonorgesztrel átlagos C_{max} - és AUC-értéke (1,33-szoros és 1,41-szoros). Habár nem várható, hogy ez a kölcsönhatás hátrányosan befolyásolja az orális fogamzásgátlók hatásosságát, fontolóra kell venni, hogy milyen típusú orális fogamzásgátlót szedjen a beteg.

Warfarinra (CYP2C9 szubsztrát) gyakorolt hatások

A771726 ismételt dózisa nem voltak hatással az S-warfarin farmakokinetikájára, jelezve, hogy az A771726 se nem CYP2C9-inhibitor, se nem CYP2C9-induktor. Mindazonáltal A771726 és warfarin együttes alkalmazásakor a maximális INR-érték 25%-os csökkenését figyelték meg az önmagában alkalmazott warfarinhoz képest. Ezért egyidejű warfarin alkalmazáskor az INR-érték szoros ellenőrzése és monitorozása szükséges.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A leflunomid aktív metabolitjáról, az A771726-ról feltételezhető, hogy súlyos magzati károsodást okozhat terhesség alatt alkalmazva. A Repso terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a kezelés alatt és követően 2 évig (lásd „Türelmi fázis” alább), vagy 11 napig a kezelést követően („kiürülést segítő eljárás”).

A betegeket fel kell világosítani, hogy amennyiben a menstruáció késését vagy terhességre utaló bármilyen más jelet észlelnek, a terhességi teszt elvégzése céljából a kezelőorvost haladéktalanul értesíteniük kell. Amennyiben a teszt eredménye pozitív, az orvossal konzultálni kell a terhesség kockázatát illetően. A menstruáció első késésekor a korábban leírt eliminációs eljárások révén történő gyors hatóanyag-kiürülés csökkentheti a leflunomidnak a magzatra gyakorolt káros hatásait.

Kis létszámú ($n=64$), prospektív vizsgálat során, melyet olyan nők bevonásával folytattak, akik leflunomid-kezelés alatt estek véletlenül teherbe, és a gyógyszert a fogamzástól számított maximum három héten át szedték, majd ezt követően a gyógyszer kiürülését elősegítő eljárás alatt álltak, nem találtak szignifikáns különbséget ($p=0,13$) a nagy szerkezeti defektusok összesített előfordulási arányában (4,4%) egyik összehasonlító csoporthoz viszonyítva sem (4,2% a hasonló betegségben szenvedő betegek csoportjában [$n=108$] és 4,2% az egészséges terhes nők csoportjában [$n=78$]).

Leflunomid-kezelésben részesülő és terhességet tervező nők számára ajánlatos az alábbi eljárások valamelyikének elvégzése, annak biztosítása érdekében, hogy a magzat ne legyen toxikus A771726 koncentráció hatásának kitéve (a cél a 0,02 mg/l-nél alacsonyabb koncentráció elérése):

Türelmi fázis

Az A771726 plazmaszintje feltehetően hosszú ideig 0,02 mg/l érték felett marad. A kezelés abbahagyása után a koncentráció várhatóan kb. 2 év alatt csökken a 0,02 mg/l-es érték alá.

Az A771726 plazmakoncentrációja első alkalommal a 2 éves türelmi fázis letelte után mérendő meg, majd legalább 14 nap elteltével ismételtelen meg kell határozni. Amennyiben a plazmakoncentráció értéke mindkét esetben 0,02 mg/l alatt van, teratogén hatásra nem kell számítani.

A mintavétellel kapcsolatos további információért a forgalomba hozatali engedély jogosultjához vagy helyi képviselőjéhez kell fordulni (lásd 7. pont).

A gyógyszer kiürülését elősegítő („washout”) eljárás

A leflunomid-kezelés abbahagyása után:

- 11 napon át naponta 3-szor 8 g kolesztiramint kell adni.
- Alternatív megoldásként 11 napon át naponta 4 alkalommal 50 g porított aktív szén is adható.

Bármely, a gyógyszer kiürülését elősegítő eljárás alkalmazását követően 2 eltérő alkalommal, legalább 14 napos különbséggel tesztet kell végezni. Az első 0,02 mg/l alatti plazmaszint elérését követően a fogamzásig másfél hónapos türelmi fázisnak kell eltelnie.

Fogamzóképes korban lévő nőknek a kezelés befejezése után a teherbeesésig még 2 évet kell várniuk. Amennyiben megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazása mellett a kb. 2 éves türelmi idő nem tartható, profilaktikusan a gyógyszer kiürülésének elősegítése javasolt.

Mivel a kolesztiramín és az aktív szén is befolyásolja az ösztrogének és progesztogének felszívódását, a gyógyszerkiürülést elősegítő eljárás során az orális fogamzásgátlás nem teljesen biztonságos. Ezért ilyen esetben egyéb fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt.

Szoptatás

Állatkísérletekben a leflunomid, ill. metabolitjai kiválasztódnak az anyatejjel. Szoptató nők ezért nem részesülhetnek leflunomid-kezelésben.

Termékenység

Állatokon végzett termékenységi vizsgálatok során nem mutattak ki a hímek vagy nőtények termékenységre gyakorolt hatást, ugyanakkor az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a hímek szaporítószerveire kifejtett káros hatásokat figyelték meg (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Egyes mellékhatások (pl. szédülés) a koncentrálókéesség és reflexkészség romlását okozhatják. Ilyen esetekben a betegnek tartózkodnia kell az autóvezetéstől ill. a munkagépek kezelésétől.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett, leflunomiddal összefüggő mellékhatások a következők: enyhe vérnyomás-emelkedés, leukopenia, paraesthesia, fejfájás, szédülés, hasmenés, hányinger, hányás, szájnnyálkahártya elváltozások (pl. stomatitis aphthosa, szájfekélyek), hasfájás, erős hajhullás, ekzema, kiütések (beleértve a maculopapulosis kiütéseket is), viszketés, száraz bőr, tenosynovitis, emelkedett CPK, étvágytalanság, testsúlycsökkenés (általában jelentéktelen), asthenia, enyhe allergiás reakciók és emelkedett májfunkciós paraméterek (transzaminázok, [főként ALT=SGOT], ritkábban gamma-GT, alkalikus foszfatáz, bilirubin).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A gyakorisági csoportok meghatározása a következő megállapodás szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $<1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $<1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$ - $<1/1000$); nagyon

ritka (<1/10 000); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazitafertőzések

Ritka: súlyos fertőzések, beleértve a szepszist, ami halálos kimenetelű is lehet.

Mint egyéb immunszuppresszív hatású szerek, a leflunomid is hajlamosíthat fertőzések kialakulására, beleértve az opportunista fertőzéseket is (lásd még 4.4 pont), ezért a fertőzések általános gyakorisága növekedhet (különösen rhinitis, bronchitis és pneumonia).

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

A malignitás veszélye, különösen a limfoproliferatív kórképeké megnő egyes immunszuppresszív szerek alkalmazása esetén.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: leukopenia (fehérvérsejtszám >2 G/l).
Nem gyakori: anaemia, enyhe thrombocytopenia (thrombocytaszám <100 G/l).
Ritka: pancytopenia (feltehetően antiproliferatív mechanizmussal), leukopenia (fehérvérsejtszám <2 G/l), eosinophilia.
Nagyon ritka: agranulocytosis.

Nemrégiben szedett, együttadott vagy egymást követően alkalmazott, potenciálisan myelotoxikus szerek nagyobb haematológiai kockázattal járhatnak.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: enyhe allergiás reakciók
Nagyon ritka: súlyos anaphylaxiás/anaphylactoid reakciók, vasculitis, beleértve a bőr nekrotizáló vasculitisét is.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Gyakori: CPK-emelkedés
Nem gyakori: hypokalaemia, hyperlipidaemia, hypophosphataemia
Ritka: LDH-emelkedés
Nem ismert: hypouricaemia.

Pszichiátriai kórképek

Nem gyakori: szorongás.

Időrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: paraesthesia, fejfájás, szédülés, perifériás neuropathia.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Gyakori: enyhe vérnyomás-emelkedés
Ritka: jelentős vérnyomás-emelkedés.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Ritka:	interstitialis tüdőbetegség (beleértve az interstitialis pneumonitist), amely halálos is lehet
Nem ismert:	pulmonalis hypertonia

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori:	hasmenés, hányinger, hányás, szájnyálkahártya elváltozások (pl. stomatitis aphthosa, fekélyek), hasi fájdalom; vastagbélgyulladás, beleértve a mikroszkópos colitist, például a limfocitás és kollagénes vastagbélgyulladást
Nem gyakori:	ízlelési zavarok
Nagyon ritka:	pancreatitis.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Gyakori:	májenzimértékek emelkedése (transzaminázok [különösen ALT], ritkábban gamma-GT, alkalikus foszfatáz, bilirubin).
Ritka:	hepatitis, sárgaság/cholestasis és
Nagyon ritka:	súlyos májkárosodás, pl. májelégtelenség vagy akut májnecrosis, amely fatális is válhat.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori:	erős hajhullás, ekzema, kiütések (maculopapulosus is), pruritus, száraz bőr
Nem gyakori:	urticaria
Nagyon ritka:	toxikus epidermalis necrolysis, Stevens-Johnson-szindróma, erythema multiforme
Nem ismert:	cutan lupus erythematosus, psoriasis pustulosa vagy psoriasis súlyosbodása, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS szindróma)

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori:	tenosynovitis
Nem gyakori:	inruptura.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert:	veseelégtelenség.
-------------	-------------------

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem ismert:	a spermium koncentráció, az össz-spermiumszám, valamint a gyors előrehaladó mozgás kismértékű (reverzibilis) csökkenése.
-------------	--

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori:	anorexia, testsúlycsökkenés (általában jelentéktelen), asthenia.
----------	--

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Beszámoltak krónikus túladagolási esetekről, amikor a betegek naponta az ajánlott napi leflunomid adag legfeljebb 5-szörösét szedték, valamint felnőttekben és gyermekekben előfordult akut túladagolásról. A túladagolási esetekről készült jelentések többségében nem számoltak be mellékhatásokról. A leflunomid relatív ártalmatlansági jellemzőivel összhangban, az alábbi nemkívánatos események fordultak elő: hasi fájdalom, hányinger, hasmenés, emelkedett májenzim-értékek, anaemia, leukopenia, viszketés és bőrpír.

Kezelés

Túladagolás vagy toxicitás esetén a kiürülés gyorsítására kolesztiramin vagy aktív szén alkalmazása javasolt. 3 önkéntesnek napi 3-szor 8 g szájon át adott kolesztiramin az A771726 plazmaszintjét 24 óra alatt kb. 40%-kal, 48 óra elteltével pedig 49-65%-kal csökkentette.

Az aktív szén (por alakban szuszpendálva) szájon át vagy nasogastricus szondán keresztül történő alkalmazása (50 g 6 óránként, 24 órán át) az A771726 plazmaszintjét 24 óra alatt 37%-kal, 48 óra elteltével pedig 48%-kal csökkentette.

A gyógyszer kiürülését segítő, fent leírt módszerek a klinikai kép alapján, szükség esetén ismételhetők.

Mind a hemodialízis, mind a CAPD (folyamatos ambuláns peritoneális dialízis) során végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a leflunomid fő metabolitja, az A771726 nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szelektív immunszuppresszív szerek, ATC kód: L04A A13.

Humán farmakológia

A leflunomid antiproliferatív hatású "disease-modifying antirheumatic drug" készítmény.

Állatkísérletes farmakológia

A leflunomid állatkísérletekben hatásosnak bizonyult arthritis és más autoimmun betegség ill. transzplantáció esetén, különösen a szenzitizálási fázisban. Immunmoduláló/immunszuppresszív, antiproliferatív és gyulladásgátló hatással rendelkezik. Autoimmun betegségekben, az állatkísérletek szerint a betegség korai fázisában adva a leghatékonyabb.

In vivo gyorsan és közel teljes mértékben metabolizálódik az *in vitro* aktív A771726 metabolittá, mely feltehetően a terápiás hatásért felelős.

Hatásmechanizmus

Az A771726 – a leflunomid aktív metabolitja – gátolja az emberi dihidro-orotát-dehidrogenáz enzimet (DHODH), és antiproliferatív hatást fejt ki.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritis

A leflunomid hatásosságát a rheumatoid arthritis kezelésében 4 ellenőrzött klinikai vizsgálat révén mutatták ki (egy II. fázisú és három III. fázisú vizsgálat). A II. fázisú vizsgálatban (YU203) rheumatoid arthritisben szenvedő 402 randomizált beteg placebót (n=102), ill. napi 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) vagy 25 mg (n=104) leflunomidot kapott. A kezelés időtartama 6 hónap volt.

A III. fázisú vizsgálatokban minden, leflunomid-kezelésben részesülő beteg 100 mg kezdő adagot kapott 3 napon át.

Az MN301 vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő 358 randomizált beteg 20 mg/nap leflunomidot (n=133), 2 g/nap szulfaszalazint (n=133) vagy placebót (n=92) kapott. A kezelés időtartama 6 hónap volt.

Az MN303 vizsgálat az MN301 opcionális, 6 hónapig tartó, vak, placebo alkalmazása nélküli folytatása volt, mely lehetővé tette a leflunomid és a szulfaszalazin 12 hónapos összehasonlítását.

Az MN302 vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő 999 randomizált beteg 20 mg/nap leflunomidot (n=501) vagy heti 7,5 mg-ról heti 15 mg-ra emelt metotrexátot kapott (n=498). A folsav pótlása fakultatív jellegű volt, melyet csak a betegek 10%-a kapott. A kezelés időtartama 12 hónap volt.

Az US301 vizsgálatban rheumatoid arthritisben szenvedő 482 randomizált beteg 20 mg/nap leflunomidot (n=182), heti 7,5 mg-ról heti 15 mg-ra emelt metotrexátot (n=182) vagy placebót (n=118) kapott. Minden beteg napi 2-szer 1 mg folsavat is kapott. A kezelés időtartama 12 hónap volt.

A leflunomid legalább 10 mg-os napi adagban alkalmazva (10-25 mg a YU203, 20 mg az MN301 és US301 vizsgálatban) a placebónál statisztikailag szignifikánsabban csökkentette a rheumatoid arthritis tüneteit mindhárom placebo-kontrollált vizsgálatban. Az ACR (American College of Rheumatology) alapján a kezelésre reagálók aránya a YU203 vizsgálatban 27,7% volt a placebo, 31,9% az 5 mg, 50,5% a 10 mg és 54,5% a 25 mg napi adagot kapó csoportokban. A III. fázisú vizsgálatokban a kezelésre reagálók aránya 20 mg leflunomid versus placebo esetén 54,6% versus 28,6% volt (az MN301 vizsgálatban), ill. 49,4% versus 26,3% (a US301 vizsgálatban). A 12 hónapos aktív kezelés után a betegek 52,3%-a (MN301/303 vizsgálatok), 50,5%-a (MN302 vizsgálat) és 49,4%-a (US301 vizsgálat) reagált a leflunomid csoportban, 53,8% (MN301/303 vizsgálat) a szulfaszalazin csoportban, 64,8% (MN302 vizsgálat), ill. 43,9% (US301 vizsgálat) a metotrexát csoportban. Az MN302 vizsgálatban a leflunomid sokkal kevésbé bizonyult hatásosnak, mint a metotrexát. Az US301 vizsgálatban azonban az elsődleges hatásossági paramétereket illetően a leflunomid és a metotrexát között nem volt szignifikáns különbség. Nem volt különbség a leflunomid és a szulfaszalazin között sem (MN301 vizsgálat). A leflunomid-kezelés hatása 1 hónap után vált érzékelhetővé, 3-6 hónap elteltével stabilizálódott, és a kezelés folyamán mindvégig fennmaradt.

Egy randomizált, kettős vak, parallel-csoportban végzett összehasonlító vizsgálatban a leflunomid két különböző fenntartó dózisának, 10 mg és 20 mg, relatív hatásosságát vizsgálták. Az eredmények alapján arra lehet következtetni, hogy a 20 mg fenntartó adag alkalmazása a terápiás hatás szempontjából kedvezőbb, míg a gyógyszerbiztonsági eredmények a 10 mg fenntartó adag esetén kedvezőbbek.

Gyermekek

A leflunomidot egyetlen multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos tanulmányban vizsgálták juvenilis rheumatoid arthritis sokizületes megjelenési formájában 94 beteg részvételével (47 beteg karonként). A vizsgálatban olyan aktív JRA sokizületes formájában szenvedő 3-17 éves betegek vettek részt - függetlenül a betegség kezdeti típusától - akik korábban sem metotrexát sem

leflunomid-kezelésben nem részesültek. Ebben a vizsgálatban a leflunomid telítő és fenntartó adagját 3 súlykategória alapján határozták meg: <20 kg, 20-40 kg és >40 kg. A 16 hetes kezelést követően a válaszadási arányokban jelentkező különbség a metotrexátra nézve statisztikailag szignifikáns módon kedvezőbb volt, a JRA javulását meghatározó értékelés alapján (Definition of Improvement, DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). A kezelésre reagálók körében a terápiás válasz 48 héten keresztül fennmaradt (lásd 4.2 pont).

A nemkívánatos események jellege a metotrexát és leflunomid csoportban hasonlóknak tűnt, azonban az alacsonyabb súlyú betegek esetén alkalmazott adagok viszonylag alacsony expozíciót eredményeztek (lásd 5.2 pont). Ezen adatok hatékony és biztonságos adagolási ajánlást nem tesznek lehetővé.

Arthritis psoriatica

A leflunomid hatásosságát a 3L01 sz., kontrollált, randomizált, kettős vak, 188, arthritis psoriaticában szenvedő, napi 20 mg adaggal kezelt betegen elvégzett vizsgálatban igazolták. A vizsgálat időtartama 6 hónap volt.

A 20 mg/nap adagban alkalmazott leflunomid szignifikánsan jobb volt a placebónál arthritis psoriaticában szenvedő betegekben az arthritis psoriatica tüneteinek csökkentését tekintve: a PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) szerint a kezelésre reagálók aránya a leflunomid csoportban 59%, a placebo csoportban 29,7% volt 6 hónap kezelés után ($p < 0,0001$). A leflunomid hatása a funkciók javítását és a bőrlaesiók csökkentését tekintve mérsékelt volt.

Forgalomba hozatalt követő vizsgálatok

Egy randomizált klinikai vizsgálat során értékelték a klinikai hatásosság mértékét korai stádiumú RA-ban szenvedő, előzőleg DMARD kezelésben nem részesült betegek körében ($n=121$), akik a kettős-vak periódus első három napja során 20 mg vagy 100 mg leflunomidot kaptak két párhuzamos csoportban. Ezt a kezdeti időszakot egy három hónapos nyílt periódus követte, mely során mindkét csoport napi 20 mg leflunomid-kezelésben részesült. A vizsgált betegcsoportban a telítő adag alkalmazása összességében nem járt további előnnyel. A kapott biztonságossági adatok mindkét kezelési csoportban megegyeztek a leflunomid ismert biztonságossági profiljával, bár a gastrointestinalis nemkívánatos események, valamint az emelkedett májenzim értékek előfordulási gyakorisága magasabb volt a 100 mg telítő adag leflunomidot kapó betegeknél.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A leflunomid a first-pass effektus révén gyorsan metabolizálódik (gyűrű-felnyílással) a bélfalban és a májban az A771726 aktív metabolittá. Radioaktív ^{14}C -leflunomiddal 3 önkéntesen végzett vizsgálatban nem mutattak ki változatlan formájú leflunomidot sem a plazmában, sem a vizeletben vagy a székletben. Más vizsgálatokban ritkán kimutattak változatlan formájú leflunomidot a plazmában, de csak ng/ml-es koncentrációban. Az egyetlen jelzett, plazmában található metabolit az A771726 volt. A leflunomid *in vivo* hatásáért teljes mértékben ez a metabolit felelős.

Felszívódás

A ^{14}C -leflunomiddal végzett vizsgálatnak a gyógyszerkiválasztásra vonatkozó adatai szerint a beadott adag legalább 82-95%-a felszívódik. Az A771726 plazma-csúcskoncentráció kialakulásának időtartama nagyon változó; egyszeri adást követően a csúcskoncentráció 1-24 óra elteltével alakul ki. A leflunomid étkezés közben is alkalmazható, mivel a felszívódás mértéke a táplálkozási és az éhezési időszakban is azonos. Az A771726 igen hosszú felezési ideje miatt (kb. 2 hét) a klinikai vizsgálatokban 3 napon át adott 100 mg telítő adagot alkalmaztak a steady state állapot gyors elérése céljából. A telítő dózis nélkül az A771726 steady state plazma koncentrációjának kialakulása közel 2 hónapot venne igénybe a fenntartó adag mellett. Többszöri adagolással végzett vizsgálatok szerint rheumatoid arthritisben az A771726 farmakokinetikai paraméterei az 5-25 mg-os adagolási tartomány

felett lineárisak voltak. Ezekben a vizsgálatokban a klinikai hatás szoros összefüggésben volt az A771726 plazmakoncentrációjával és a leflunomid napi adagjával. 20 mg-os napi adag esetén az A771726 átlagos steady state plazmakoncentrációja kb. 35 µg/ml. Steady state állapotban a plazmakoncentráció az egyszeri adaghoz képest kb. 30-35-szörös mértékben kumulálódik.

Eloszlás

Az A771726 emberben kifejezetten erősen kötődik a plazmafehérjékhez (albuminhoz). Az A771726 nem kötődő frakciójának aránya kb. 0,62%. Az A771726 fehérjekötődése a terápiás koncentráció tartományán belül lineáris. Az A771726 fehérjekötődése enyhén csökkent, ill. változó mértékű volt rheumatoid arthritises vagy krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek plazmájában. Az A771726 nagymértékű fehérjekötődése más, szintén erősen kötődő hatóanyagokat kizoríthat. A plazmafehérje kötődéssel kapcsolatos *in vitro* kölcsönhatási vizsgálatokban azonban a warfarinnal a klinikailag alkalmazott koncentrációban nem mutatott kölcsönhatást. Hasonló vizsgálatokban az ibuprofen és a diklofenák nem szorította ki az A771726-ot, az A771726 nem kötődő frakciójának aránya azonban tolbutamid jelenlétében 2-3-szorosára emelkedett. Az A771726 kizorította az ibuprofent, a diklofenákot és a tolbutamidot, e hatóanyagok fehérjéhez nem kötődő frakciójának aránya azonban csak 10-50%-kal nőtt. E hatások klinikai jelentősége elhanyagolható. A nagymértékű fehérjekötődés miatt az A771726 látszólagos megoszlási térfogata alacsony (kb. 11 liter). Az erythrocytákba nem jut be.

Biotranszformáció

A leflunomid egy elsődleges (A771726) és több másodlagos metabolitá (beleértve a TFMA-t is – 4-trifluorometilanilin) bomlik le. A leflunomid A771726-tá történő biotranszformációjában, ill. az A771726 ezt követő metabolizációjában nem csak egy enzim vesz részt. A folyamat a mikroszomális és a citoszol frakcióban zajlik. Cimetidinnel (nem-specifikus cytochrom P-450 inhibitor) és rifampicinnel (nem-specifikus cytochrom P-450 induktor) végzett kölcsönhatási vizsgálatok szerint *in vivo* a CYP enzimek a leflunomid lebontásában csak kismértékben vesznek részt.

Elimináció

Az A771726 eliminációja lassú, mely kb. 31 ml/óra látszólagos clearance-szel jellemezhető. Az eliminációs felezési idő kb. 2 hét. Radioaktív szénrel jelzett leflunomid adása után a radioaktivitás egyaránt megjelent a székletben – valószínűleg biliaris elimináció révén – és a vizeletben. Az A771726 egyszeri adag alkalmazását követően 36 nappal később is kimutatható volt a székletben és a vizeletben. A vizeletben található fő metabolitok a leflunomid glukuronid-származékai voltak (többnyire 0-24 órás mintákban) valamint az A771726 oxanil-sav származéka. A székletben található fő komponens maga az A771726 volt.

Emberben a szájon át adott aktív szén szuszpenzió vagy kolesztiramin az A771726 eliminációját gyorsan és nagymértékben növeli, plazmakoncentrációját pedig csökkenti (lásd 4.9 pont), mely valószínűleg a gastrointestinalis bomlás és/vagy az enterohepatikus körforgás megszakításának következménye.

Veseelégtelenség

Hemodialízisben, ill. folyamatos peritoneális dialízisben (CAPD) részesülő 3-3 betegnek a leflunomidot egyszeri 100 mg-os orális adagban adták. A CAPD-ben részesülő betegekben az A771726 farmakokinetikája az egészséges önkéntesekéhez hasonló volt. Hemodializált betegekben az A771726 kiürülése felgyorsult, amit nem a metabolitnak a dializátumban történő kiválasztódása okozott.

Májjelégtelenség

Májkárosodásban szenvedő betegek kezelésével kapcsolatos adat nem áll rendelkezésre. Az A771726 aktív metabolit erősen kötődik a plazmafehérjékhez és a májban metabolizálódva bilirisz szekréció révén ürül. A máj kóros működésekor a hepaticus metabolizáció csökkenhet.

Gyermekek

A szájon át alkalmazott leflunomid metabolitjának, az A771726 farmakokinetikai jellemzőit 73, 3 és 17 év közötti, a juvenilis rheumatoid arthritis (JRA) sokizületes megjelenési formájában szenvedő gyermekekben vizsgálták. Ezen vizsgálatok populáció farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy ≤ 40 kg testtömegű gyermekeknél kisebb az A771726 szisztémás expozíciója (a C_{ss} mérése alapján), a felnőtt rheumatoid arthritises betegeknél mért értékekkel összehasonlítva (lásd 4.2 pont).

Idősek

Idősekben (>65 év) a farmakokinetikai adatok korlátozottak ugyan, de megegyeznek a fiatalabb korú felnőtt betegek farmakokinetikai adataival.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Orálisan és intraperitonealisan adott leflunomiddal egerekben és patkányokban végeztek akut toxicitási vizsgálatokat. A leflunomid egereknek 3 hónapon át, patkányoknak és kutyáknak 6 hónapon át, majmoknak 1 hónapig történő ismételt orális adásának vizsgálata szerint a toxicitás fő célszervei a csontvelő, a vér, a gastrointestinalis traktus, a bőr, a lép, a thymus és a nyirokcsomók. A fő hatások az anaemia, leukopenia, csökkent thrombocytaszám, panmyelopathia, amelyek a leflunomid alaphatásával állnak összefüggésben (a DNS szintézis gátlása). Patkányban és kutyában Heinz-testek és/vagy Howell-Jolly testek jelenlétét észlelték. Más, a szívét, májat, corneát és légzőrendszert érintő elváltozások az immunszuppresszió okozta fertőzésekkel magyarázhatók. Az állatokban észlelt toxikus hatásokat az emberben alkalmazott terápiás dózisok alkalmazásakor figyelték meg.

A leflunomid nem bizonyult mutagénnek. A minor metabolit TFMA (4-trifluorometilanilin) azonban *in vitro* clastogenicitást és pontmutációkat okozott, e hatások *in vivo* kialakulására vonatkozóan azonban hiányosak az információk.

Patkányban végzett karcinogénitási vizsgálatban a leflunomid nem bizonyult karcinogénnek. Egérben végzett hasonló vizsgálatban a legnagyobb adagot kapott csoport hím egyedeiben malignus lymphoma gyakoribb előfordulását észlelték, ami feltehetően a leflunomid immunszuppresszív hatásával függ össze. Nőstény egerekben a tüdő bronchio-alveolaris adenomájának és karcinómájának gyakoribb és dózisfüggő előfordulását észlelték. Az egerekben észlelt elváltozások megítélése a leflunomid klinikai alkalmazásával kapcsolatban bizonytalan.

Állatkísérletekben a leflunomid nem bizonyult antigén hatásúnak.

Patkányban és nyúlban a leflunomid az emberi terápiás dózistartományban embriotoxikus és teratogén hatásúnak bizonyult, ismételt adagolással végzett toxicitási vizsgálatokban pedig a hím szaporítószerveket érintő mellékhatások jelentkeztek. A fertilitás nem volt érintett.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Repso 10 mg filmtabletta

Tabletta mag

Laktóz-monohidrát

Povidon

A-típusú kroszpovidon

Hidegen duzzadó keményítő (kukorica)

Talkum

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Vízmentes laktóz

Magnézium-sztearát

Tabletta bevonat

Titán-dioxid (E171)

Polidextróz (E1200)

Hipromellóz (E464)

Trietil-citrát (E1505)

Makrogol 8000

Repso 20 mg filmtabletta

Tabletta mag

Laktóz-monohidrát

Povidon

A-típusú kroszpovidon

Hidegen duzzadó keményítő (kukorica)

Talkum

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Vízmentes laktóz

Magnézium-sztearát

Tabletta bevonat

Titán-dioxid (E171)

Hipromellóz (E464)

Makrogol 400

Sárga vas-oxid (E172)

Poliszorbát (E433)

Kinolinsárga alumínium lakk (E104)

Indigókármin alumínium lakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Repso 10 mg filmtabletta

HDPE tablettatartály: 2 év

Buboréksomagolás: 2 év

Repso 20 mg filmtabletta

HDPE tablettatartály: 2 év

Buboréksomagolás: 18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

HDPE tartály: Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Buboréksomagolás: Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

HDPE tabletta tartály polipropilén csavaros kupakkal. Csomagolás: 30 és 100 db filmtabletta.

OPA/Alu/PVC-Alumínium buboréksomagolás. Csomagolás: 28, 30 és 100 db filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/674/001-010

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. március 14.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Magyarország

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELÁLLATÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden orvos, aki a Repso-t várhatóan felírja/használja, megkapja az alábbi orvosoknak szóló oktatási csomagot:

- Alkalmazási előírás
- Orvosoknak szóló tájékoztató.

Az orvosoknak szóló tájékoztató az alábbi fő információkat kell, hogy tartalmazza:

- Súlyos májkárosodás kockázata is fennáll, ezért a májfunkció monitorozása érdekében fontos az ALT- (SGPT-) szint rendszeres ellenőrzése. Az orvosoknak szóló tájékoztatónak információkat kell tartalmaznia az emelkedett ALT esetén szükséges dózis csökkentéséről, a gyógyszer adagolás megszüntetéséről és a gyógyszer kiürülését elősegítő (wash out) eljárásokról.
- Bizonyítottan megnő a hepatotoxicitás, ill. haemotoxicitás kockázata egyidejűleg szedett ún. „disease-modifying antirheumatic drug” (DMARD) készítmények (pl. metotrexát) esetén.
- Fennáll a teratogenitás kockázata, ezért a terhességet mindaddig el kell kerülni, ameddig a leflunomid plazmaszintje a megfelelő értékre nem csökken. Az orvosokat és a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a leflunomid plazmaszint laborvizsgálatára vonatkozóan ad hoc tanácsadói szolgáltatás működik.
- Fennáll a fertőzések kockázata (beleértve az opportunista fertőzéseket is) és a gyógyszer ellenjavallt súlyos immunhiányos állapotú betegeknél.
- Fontos a betegek figyelmét felhívni a leflunomid-kezeléssel járó kockázatokra és óvintézkedésekre.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszünt

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ/BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Repso 10 mg filmtabletta
leflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg leflunomid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz (további információért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 db filmtabletta
30 db filmtabletta
100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A tablettát egészben kell lenyelni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/674/003 28 filmtabletta
EU/1/11/674/004 30 filmtabletta
EU/1/11/674/005 100 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Repso 10 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Repso 10 mg filmtabletta
leflunomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ/TARTÁLY****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Repso 10 mg filmtabletta
leflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg leflunomid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz (további információért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 db filmtabletta

100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A tablettát egészben kell lenyelni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/674/001 30 filmtabletta
EU/1/11/674/002 100 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Repso 10 mg

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKÉ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Repso 10 mg filmtabletta
leflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg leflunomid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz (további információért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta.

30 db filmtabletta
100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/674/001 30 filmtabletta

EU/1/11/674/002 100 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Repso 10 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ/BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Repso 20 mg filmtabletta
leflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg leflunomid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz (további információért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 db filmtabletta
30 db filmtabletta
100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A tablettát egészben kell lenyelni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/674/008 28 filmtabletta
EU/1/11/674/009 30 filmtabletta
EU/1/11/674/010 100 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Repso 20 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Repso 20 mg filmtabletta
leflunomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ/TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

Repso 20 mg filmtabletta
leflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg leflunomid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz (további információért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 db filmtabletta
100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A tablettát egészben kell lenyelni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/674/006 30 filmtabletta
EU/1/11/674/007 100 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Repso 20 mg

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Repso 20 mg filmtabletta
leflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg leflunomid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz (további információért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta.

30 db filmtabletta
100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/674/006 30 filmtabletta

EU/1/11/674/007 100 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Repso 20 mg

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Repso 10 mg filmtabletta

Leflunomid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Repso és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Repso szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Repso-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Repso-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Repso és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Repso a reumaellenes gyógyszerek egy csoportjába tartozik. Aktív hatóanyagként leflunomidot tartalmaz.

A Repso aktív reumatoid artritiszben és aktív artritisz pszoriaticában szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál.

A reumatoid artritisz az artritisz mozgásképtelenséghez vezető formája. A reumatoid artritisz tünetei, ízületek gyulladása, duzzanat, nehezített mozgás és fájdalom. További tünetek, amelyek az egész közérzetre kihatnak, az étvágytalanság, láz, legyengülés és vérszegénység (a vörösvértestek hiánya).

Az aktív artritisz pszoriatika a pszoriázis és az artritisz kombinációja. A tünetei lehetnek: ízületek gyulladása, duzzanat, nehezített mozgás, fájdalom és vörös, hámló foltok a bőrön (bőrelváltozások).

2. Tudnivalók a Repso szedése előtt

Ne szedje a Repso-t

- ha **allergiás** a leflunomidra (különösen, ha súlyos, gyakran lázzal kísért bőrreakció, ízületi fájdalom, vörös foltok vagy hólyagok megjelenése a bőrön pl. Stevens-Johnson-tünetegyüttes jelentkezik), vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére, vagy ha allergiás a teriflunomidra (a szklerózis multiplex kezelésére használt szer),
- ha bármilyen **májbetegsége** van,
- ha Önnek, bármely, a **szervezet ellenállóképességét** csökkentő súlyos betegsége van (pl. AIDS)
- ha Önnek a **csontvelőt** érintő betegsége van, ill. a vörösvértestek, fehérvérsejtek vagy a vérlemezkék számának jelentős csökkenése esetén, a reumatoid vagy pszoriaticus artritisztől eltérő okokból kifolyólag
- ha Ön **súlyos fertőzésben** szenved,

- ha közepesen súlyos vagy súlyos **vesebetegsége** van
- ha Önnél nagyon alacsony **a fehérjék szintje a vérben** (hipoproteinémia)
- ha Ön **terhes, úgy gondolja, hogy terhes** vagy **szoptat**
- ha Ön fogamzóképes korban lévő nő, és nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Repso szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel

- ha eleve **alacsony a vörösvértest- vagy fehérvérsejtszáma** (anémia vagy leukopénia), illetve **alacsony a vérlemezkeszáma**, ami fokozza az Ön vérzékenységre vagy véraláfutásokra való hajlamát (trombocitopénia), csökkent csontvelőműködés, vagy ha veszélyezteti Önt, hogy a csontvelője nem működik megfelelően, kezelőorvosa ajánlhat Önnek olyan gyógyszereket, amelyek meggyorsítják a Repso távozását az Ön szervezetéből.
- ha a **fogínye feldagad, puhává válik és kifeléelyesedik**, illetve a **fogai meglazulnak** (fertőzőes eredetű szájbetegség, amelyet kifeléelyesedő szájnyálkahártya-gyulladás néven ismernek), keresse fel kezelőorvosát, aki a Repso elhagyását javasolhatja majd Önnek.
- ha a reumatoid artritisz kezelése céljából egy **másik gyógyszer szedésére tér át**, vagy ha a közelmúltban olyan gyógyszereket szedett, amelyek károsíthatják a májat vagy rontják a vérképet, kezelőorvosa ajánlhat Önnek olyan gyógyszereket, amelyek meggyorsítják a Repso távozását az Ön szervezetéből, vagy szoros ellenőrzés alatt tarthatja Önt, amikor a Repso-t elkezdni szedni.
- ha bármikor **intersticiális tüdőbetegségben** szenvedett (légszomj érzése).
- ha bármikor **tüdőgümőkórban** (tuberkulózis) szenvedett, vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa van vagy volt. Kezelőorvosa vizsgálatokat kérhet az esetlegesen fennálló tuberkulózis megállapítására.
- ha Ön **férfi** és gyermeknemzést tervez. Mivel nem zárható ki, hogy a Repso átjut az ondóba, megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazni a Repso-kezelés alatt. Férfiak, akik gyermeknemzést terveznek, keressék fel kezelőorvosukat, akik azt tanácsolhatják nekik, hogy hagyják abba a Repso szedését és szedjenek bizonyos gyógyszereket a Repso szervezetükből történő gyors és megfelelő eltávolítása érdekében. A Repso teljes kiürülését a szervezetből laborvizsgálatokkal kell igazolni, majd ezt követően legalább 3 hónapot kell várni, mielőtt megkísérel gyermeket nemzeni.

A Repso esetenként rendellenességeket okozhat a vérben, májban, tüdőben, a karok és a lábak idegeiben. Súlyos allergiás reakciókat (beleértve az eozinofiliával és általános tünetekkel járó gyógyszerreakciót [DRESS szindróma]) is kiválthat vagy fokozhatja súlyos fertőzések lehetőségét. További információkért olvassa el a 4. pontot („Lehetséges mellékhatások”).

A DRESS szindróma influenzaszerű tünetekkel és az arcon lévő kiütésekkel kezdődik, azután magas láz mellett kiterjedt bőrkkiütések, a vérvizsgálatok során kimutatható emelkedett májenzimértékek és az egyik fehérvérsejt fajta számának emelkedése (eozinofília), valamint megnagyobbodott nyirokcsomók jelennek meg.

Kezelőorvosa a Repso-kezelés megkezdése előtt, majd annak során a vérsejtek és a májfunkció ellenőrzése céljából rendszeres időközönként **vérvizsgálatot** fog végezni. Mivel a Repso emelheti a vérnyomást, orvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérnyomását is.

Keresse fel a kezelőorvosát, ha tisztázatlan eredetű, krónikus hasmenése van. Kezelőorvosa a diagnózis felállításához további vizsgálatokat végezhet el.

Gyermekek és serdülők

A Repso nem javasolt 18 év alatti gyermekek és serdülők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Repso

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vénán keresztül kapható készítményeket is. Ez a recept nélkül kapható készítményekre is vonatkozik.

Ez különösen fontos, ha Ön az alábbi hatóanyagok valamelyikét szedi:

- **reumatoid artritiszre alkalmazott egyéb gyógyszerek**, például malária elleni szerek (pl. klorokvin és hidroxiklorokvin), intramuszkuláris (izomba adott) injekcióban vagy szájon át adott aranyvegyület, D-penicillinamin, azatioprin és egyéb, az immunrendszer működését gátló (ún. immunszuppresszív) gyógyszerek (pl. metotrexát), mivel ezek a kombinációk nem javasoltak.
- **warfarin** vagy egyéb, szájon át szedett véralvadásgátlók (vérhígítók), mivel a gyógyszer mellékhatásai kockázatának csökkentése miatt ellenőrzés szükséges
- **teriflunomid** - szklerózis multiplex kezelésére
- **repaglinid, pioglitazon, nateglinid** vagy **roziglitazon** - cukorbetegség kezelésére
- **daunorubicin, doxorubicin, paklitaxel** vagy **topotekán** – rákbetegség kezelésére
- **duloxetine** – depresszió kezelésére, húgyúti inkontinencia vagy cukorbetegség vesebetegségének kezelésére
- **alosztron** – súlyos hasmenés kezelésére
- **teofilin** – asztma kezelésére
- **tizanidin** – izomlazító
- **szájon át szedett fogamzásgátlók** (etinilösztadiol, levonorgesztrél)
- **cefaklor, benzilpenicillin** (penicillin G), **ciprofloxacín** – fertőzések kezelésére
- **indometacin, ketoprofen** – fájdalomcsillapításra és gyulladáscsökkentésre
- **furoszemid** – szívbetegség kezelésére (diuretikum, vízhajtó)
- **zidovudin** – HIV fertőzés kezelésére
- **rozuvasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin** – magas koleszterinszint csökkentésére
- **szulfaszalazin** – gyulladásos bélbetegség vagy reumás ízületi gyulladás kezelésére
- **kolesztiramin** nevű gyógyszer (a magas koleszterinszint csökkentésére, és sárgasággal kapcsolatos viszketés kezelésére használatos) vagy aktív szén, mivel ezek a szerek csökkenthetik a szervezetbe felszívódó Repso mennyiségét
- **cimetidin**, gyomorégés és peptikus fekélyek kezelésére szolgáló gyógyszer.

Ha Ön még **nemszteroid gyulladáscsökkentőt** (NSAID) és/vagy **kortikoszteroidot** is szed, folytathatja azok szedését az Repso-kezelés megkezdése után is.

Oltások

Ha valamilyen védőoltást kell kapnia, kérje ki kezelőorvosa tanácsát. Egyes védőoltásokat nem szabad beadni Repso-kezelés alatt, illetve a gyógyszereszedés leállítását követően egy bizonyos ideig.

A Repso egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

A kezelés során alkohol fogyasztása nem ajánlott. A Repso-kezelés alatt történő alkoholfogyasztás fokozhatja a májkárosodás lehetőségét.

Terhesség és szoptatás

Ne szedjen Repso-t ha Ön **terhes**, vagy úgy gondolja, hogy **terhes** lehet. Ha Ön a Repso-kezelés alatt terhes vagy teherbe esett, fokozott annak a veszélye, hogy gyermeke súlyos születési rendellenességgel jön a világra. Fogamzóképes nők megbízható fogamzásgátló módszerek alkalmazása nélkül nem szedhetik a Repso-t, és a kezelés után 2 évig megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Értesítse kezelőorvosát a Repso szedését követően tervezett terhességről, mivel biztosnak kell lennie abban, hogy a Repso valamennyi maradványa kiürült a szervezetből, mielőtt teherbeeséssel

próbálkozik. Ez 2 évig is eltarthat. Ez az időtartam azonban néhány hétre csökkenthető a Repso szervezetből történő kiürülését elősegítő gyógyszerek alkalmazásával.

Mindkét esetben vérvizsgálattal kell igazolni a Repso teljes kiürülését a szervezetből, majd ezt követően legalább 1 hónapot kell várni a teherbeeséssel.

A laborvizsgálattal kapcsolatos további információért kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Ha a Repso alkalmazása során vagy a kezelés megszakítását követő 2 éven belül terhesség gyanúja merül fel, **haladéktalanul** értesítenie kell kezelőorvosát, hogy terhességi vizsgálatot végezzen. Amennyiben a vizsgálat megerősíti, hogy Ön terhes, a magzati károsodás kockázatának csökkentése érdekében kezelőorvosa a Repso szervezetből történő gyors és megfelelő kiürülését biztosító gyógyszeres kezelést javasolhat.

Szoptatás alatt a Repso **nem alkalmazható**, mivel a leflunomid átjut az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Repso-tól szédülhet, ez ronthatja a koncentrációképességét és a megfelelő reakciókészségét.
Amennyiben ezeket tapasztalja, ne vezessen vagy ne kezeljen gépeket.

A Repso laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Repso-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosának, aki elkezdte Önnél a Repso-kezelést, és aki ellenőrzi Önt a kezelés során, a reumatoid arthritisz és az arthritisz pszoriátika terápiájában jártasnak kell lennie.

A Repso kezdő adagja általában 100 mg naponta egyszer az első 3 napon. Ezt követően az adag:

- Reumatoid arthritiszben: 10 mg vagy 20 mg naponta egyszer, a betegség súlyosságától függően.
- Arthritisz pszoriátikában: 20 mg naponta egyszer.

A tablettát **egészben**, nagymennyiségű **vízzel** kell **lenyelni**. A Repso tablettá bevehető étkezéssel együtt vagy attól függetlenül.

Az állapot érezhető javulásáig 4-6 hét is eltelhet. Néhány beteg 4-6 hónap eltelte után további javulásról számol be.

A Repso-t általában hosszú ideig kell szedni.

Ha az előírtnál több Repso-t vett be:

Ha Ön vagy bárki más a kellenél több Repso-t vett be, vagy úgy gondolja, hogy egy gyermek lenyelt valamennyit a tablettákból, haladéktalanul keresse fel az Önhöz legközelebb eső kórház sürgősségi részlegét vagy kezelőorvosát. Ilyenkor vigye magával ezt a Betegtájékoztatót, a megmaradt tablettákat és a gyógyszer dobozát a kórházba vagy az orvoshoz, hogy tudják, milyen gyógyszer beviteléről van szó.

Ha elfelejtette bevenni a Repso-t:

Ha elfelejtette bevenni az adagját, vegye be amint eszébe jutott. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Haladéktalanul értesítse orvosát és szakítsa meg a Repso szedését

- ha **gyengének** érzi magát, „viszi a feje” vagy szédül vagy **nehezen veszi a levegőt**, mivel ezek súlyos allergiás reakció jelei lehetnek
- ha **bőrkiütés** vagy **szájüregi fekélyek** jelentkeznek, mert ezek a reakciók nagyon ritkán súlyos, életveszélyes bőrelváltozások előjelei lehetnek (pl. Stevens-Johnson tünetegyüttes, toxikus epidermális nekrolízis, eritéma multiforme, eozinofiliával és általános tünetekkel járó gyógyszerreakciót [DRESS szindróma]), lásd 2. pont.

Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, ha olyan tüneteket észlel, mint

- **sápadtság, fáradtság** vagy **véraláfutások**, mivel ezek a tünetek, a vért alkotó különböző típusú vörsejtek egyensúlyzavara okozta vérképzőszervi betegségekre utalhatnak.
- **fáradtság, hasi fájdalom** vagy **sárgaság** (a szemek vagy a bőr sárga elszíneződése), mert ezek a tünetek súlyos állapotokra pl. a májműködés zavarára utalhatnak, amelyek halálosak is lehetnek.
- bármely, **fertőzésre** utaló tünet jelentkezésekor pl. **láz, torokfájás, köhögés**, mivel ez a gyógyszer fokozhatja a súlyos, életet veszélyeztető fertőzések kialakulásának lehetőségét.
- **köhögés** vagy **légzési problémák**, mivel ezek a tüdő betegségeit (intersticiális tüdőbetegség vagy pulmonális hipertónia) jelezhetik.
- karok és lábak szokatlan zsibbadása, gyengesége vagy fájdalma, mivel ezek a tünetek idegekkel kapcsolatos problémákat jelezhetnek (perifériás neuropathia).

Egyéb mellékhatások

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- enyhe vérnyomáscsökkenés
- a fehérvérsejtszám csekély csökkenése, amely fokozza a fertőzések kialakulásának kockázatát (leukopénia),
- égéshez, bizsergéshez, viszketéshez vagy tűszúráshoz hasonló rendellenes bőrérzékelés (parestézia)
- fejfájás,
- szédülés,
- hasmenés
- vastagbélgyulladás
- hányinger,
- hányás,
- szájnyálkahártya gyulladás, szájnyálkahártya fekély,
- hasi fájdalom,
- fokozott hajhullás,
- ekcéma,
- kiütés,
- viszketés,
- bőrszárazság,
- fájdalom, leggyakrabban a kezeket, a csuklót és a lábakat érintő duzzanat és érzékenység,
- a vér egyes enzimértékeinek emelkedése (kreatinin-foszfokináz),
- étvágytalanság,
- súlyvesztés (általában jelentéktelen),
- elgyengülés vagy erőtlenség (gyengeség),

- enyhe allergiás reakciók,
- néhány májenzim érték a vérvizsgálat során megemelkedik,
- a karok és a lábak idegeinek megbetegedése (perifériás neuropathia).

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a vörösvértestszám csökkenése, amely sápadtságot és gyengeséget vagy légszomjat okozhat (anémia),
- a vérlemezkék számának enyhe csökkenése, amely fokozza a vérzékenységet és a vérálfutásokra való hajlamot,
- ízlelési zavarok,
- urtikária (csalánkiütés),
- insztrakadás,
- a vér káliumszintjének csökkenése, amely izomgyengeséghez, izomrángáshoz vagy szívritmuszavarhoz vezethet,
- a vérzsírok szintjének emelkedése (koleszterin, trigliceridek),
- a vér foszfátszintjének csökkenése,
- szorongás.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- jelentős vérnyomás-emelkedés,
- az összes vörösvérsejt szám együttes csökkenése (pancitopénia),
- kifejezett fehérvérsejt szám csökkenés (leukopénia), amely fokozhatja a fertőzések lehetőségét,
- eozinofil sejtnek nevezett vörösvérsejt számának növekedése (eozinofília),
- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség), amely végzetes kimenetelű lehet,
- a laktát-dehidrogenáz szintjének emelkedése (vérben található enzim),
- súlyos, akár végzetes kimenetelű fertőzések (beleértve a szepszist is),
- májgyulladás (hepatitisz),
- a szemek vagy a bőr sárga elszíneződése (sárgaság), amelyet májbetegség vagy vérképzőszervi problémák okoznak.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- magas lázzal, torokfájással, a bőr hámlásával és a fehérvérsejt szám jelentős csökkenésével járó fertőzőes kórkép (agranulocitózis),
- a hasnyálmirigy gyulladása, amely súlyos hasi és hátfájdalmakat okoz,
- súlyos és potenciálisan életveszélyes állapotok (Stevens-Johnson tünetegyüttes, toxikus epidermális nekrolízis, eritéma multiforme),
- súlyos allergiás reakciók,
- a kapilláris erek gyulladása (vaszkulitisz, beleértve a bőr ereinek, bőrelhalást okozó gyulladást),
- súlyos májkárosodás, mint például májelégtelenség vagy májelhalás (nekrozis), mely halálos is lehet.

Egyéb mellékhatások, mint a veseelégtelenség, a vér húgysavszintjének csökkenése, kisvérköri magasvérnyomás (pumonális hipertónia), a férfi meddőség (mely visszafordítható, ha az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelést leállítják), bőrfarkas (fénynek kitett bőrterületen jelentkező kiütés/vörösség jellemzi), pikkelysömör (újjonnan jelentkező vagy súlyosbodó) és DRESS szindróma (lásd fentebb és a 2. pontban) előfordulhatnak, ezek előfordulási gyakorisága nem ismert.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Repso-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a buboréksomagoláson vagy a tabletta tartályán feltüntetett lejárati idő után („Felhasználható:”/„Felh.:”) ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Tartályban tárolt tabletták esetén: Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Buboréksomagolásban tárolt tabletták esetén: Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Repso?

- A készítmény hatóanyaga a leflunomid.
10 mg leflunomidot tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők (lásd 2. pont: „A Repso laktózt tartalmaz”).
Tabletta mag: laktóz-monohidrát, povidon, A-típusú kroszpovidon, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, talkum, vízmentes kolloidális szilícium-dioxid, vízmentes laktóz, magnézium-sztearát.
Tabletta bevonat: titán-dioxid, polidextróz, hipromelóz, trietil-citrát és makrogol 8000.

Milyen a Repso külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Repso 10 mg filmtabletta fehér, kerek, filmbevonattal ellátott tabletta, az egyik oldalon „10”, a másik oldalon pedig „L” bevéséssel.

A tartályban forgalomba kerülő Repso 30 vagy 100 db tablettát tartalmazó kiszerelésben kapható.

A buboréksomagolásban forgalomba kerülő Repso 28, 30 vagy 100 db tablettát tartalmazó kiszerelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Magyarország

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Repso 20 mg filmtabletta

Leflunomid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Repso és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Repso szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Repso-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Repso-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Repso és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Repso a reumaellenes gyógyszerek egy csoportjába tartozik. Aktív hatóanyagként leflunomidot tartalmaz.

A Repso aktív reumatoid artritiszben és aktív artritisz pszoriaticában szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál.

A reumatoid artritisz az artritisz mozgásképtelenséghez vezető formája. A reumatoid artritisz tünetei, ízületek gyulladása, duzzanat, nehezített mozgás és fájdalom. További tünetek, amelyek az egész közérzetre kihatnak, az étvágytalanság, láz, legyengülés és vérszegénység (a vörösvértestek hiánya).

Az aktív artritisz pszoriatica a pszoriázis és az artritisz kombinációja. A tünetei lehetnek: ízületek gyulladása, duzzanat, nehezített mozgás, fájdalom és vörös, hámló foltok a bőrön (bőrelváltozások).

2. Tudnivalók a Repso szedése előtt

Ne szedje a Repso-t

- ha **allergiás** a leflunomidra (különösen, ha súlyos, gyakran lázzal kísért bőrreakció, ízületi fájdalom, vörös foltok vagy hólyagok megjelenése a bőrön pl. Stevens-Johnson-tünetegyüttes jelentkezik), vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére, vagy ha allergiás a teriflunomidra (a szklerózis multiplex kezelésére használt szer),
- ha bármilyen **májbetegsége** van,
- ha Önnek, bármely, a **szervezet ellenállóképességét** csökkentő súlyos betegsége van (pl. AIDS)
- ha Önnek a **csontvelőt** érintő betegsége van, ill. a vörösvértestek, fehérvérsejtek vagy a vérlemezkék számának jelentős csökkenése esetén, a reumatoid vagy pszoriaticus artritisztől eltérő okokból kifolyólag
- ha Ön **súlyos fertőzésben** szenved,

- ha közepesen súlyos vagy súlyos **vesebetegsége** van
- ha Önnél nagyon alacsony a **fehérjék szintje a vérben** (hipoproteinémia)
- ha Ön **terhes, úgy gondolja, hogy terhes** vagy **szoptat**
- ha Ön fogamzóképes korban lévő nő, és nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Repso szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel

- ha eleve **alacsony a vörösvértest- vagy fehérvérsejtszáma** (anémia vagy leukopénia), illetve **alacsony a vérlemezkeszáma**, ami fokozza az Ön vérzékenységre vagy véraláfutásokra való hajlamát (trombocitopénia), csökkent csontvelőműködés, vagy ha veszélyezteti Önt, hogy a csontvelője nem működik megfelelően, kezelőorvosa ajánlhat Önnek olyan gyógyszereket, amelyek meggyorsítják a Repso távozását az Ön szervezetéből.
- ha a **fogínye feldagad, puhává válik és kifeléelyesedik**, illetve a **fogai meglazulnak** (fertőzőes eredetű szájbetegség, amelyet kifeléelyesedő szájnyálkahártya-gyulladás néven ismernek), keresse fel kezelőorvosát, aki a Repso elhagyását javasolhatja majd Önnek.
- ha a reumatoid artritisz kezelése céljából egy **másik gyógyszer szedésére tér át**, vagy ha a közelmúltban olyan gyógyszereket szedett, amelyek károsíthatják a májat vagy rontják a vérképet, kezelőorvosa ajánlhat Önnek olyan gyógyszereket, amelyek meggyorsítják a Repso távozását az Ön szervezetéből, vagy szoros ellenőrzés alatt tarthatja Önt, amikor a Repso-t elkezdni szedni.
- ha bármikor **intersticiális tüdőbetegségben** szenvedett (légszomj érzése).
- ha bármikor **tüdőgümőkórban** (tuberkulózis) szenvedett, vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa van vagy volt. Kezelőorvosa vizsgálatokat kérhet az esetlegesen fennálló tuberkulózis megállapítására.
- ha Ön **férfi** és gyermeknemzést tervez. Mivel nem zárható ki, hogy a Repso átjut az ondóba, megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazni a Repso-kezelés alatt. Férfiak, akik gyermeknemzést terveznek, keressék fel kezelőorvosukat, akik azt tanácsolhatják nekik, hogy hagyják abba a Repso szedését és szedjenek bizonyos gyógyszereket a Repso szervezetükből történő gyors és megfelelő eltávolítása érdekében. A Repso teljes kiürülését a szervezetből laborvizsgálatokkal kell igazolni, majd ezt követően legalább 3 hónapot kell várni, mielőtt megkísérel gyermeket nemzeni.

A Repso esetenként rendellenességeket okozhat a vérben, májban, tüdőben, a karok és a lábak idegeiben. Súlyos allergiás reakciókat (beleértve az eozinofiliával és általános tünetekkel járó gyógyszerreakciót [DRESS szindróma]) is kiválthat vagy fokozhatja súlyos fertőzések lehetőségét. További információkért olvassa el a 4. pontot („Lehetséges mellékhatások”).

A DRESS szindróma influenzaszerű tünetekkel és az arcon lévő kiütésekkel kezdődik, azután magas láz mellett kiterjedt bőrkkiütések, a vérvizsgálatok során kimutatható emelkedett májenzimértékek és az egyik fehérvérsejt fajta számának emelkedése (eozinofília), valamint megnagyobbodott nyirokcsomók jelennek meg.

Kezelőorvosa a Repso-kezelés megkezdése előtt, majd annak során a vérsejtek és a májfunkció ellenőrzése céljából rendszeres időközönként **vérvizsgálatot** fog végezni. Mivel a Repso emelheti a vérnyomást, orvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérnyomását is.

Keresse fel a kezelőorvosát, ha tisztázatlan eredetű, krónikus hasmenése van. Kezelőorvosa a diagnózis felállításához további vizsgálatokat végezhet el.

Gyermekek és serdülők

A Repso nem javasolt 18 év alatti gyermekek és serdülők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Repso

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ez a recept nélkül kapható készítményekre is vonatkozik.

Ez különösen fontos, ha Ön az alábbi hatóanyagok valamelyikét szedi:

- **reumatoid artritiszre alkalmazott egyéb gyógyszerek**, például malária elleni szerek (pl. klorokvin és hidroxiklorokvin), intramuszkuláris (izomba adott) injekcióban vagy szájon át adott aranyvegyület, D-penicillinamin, azatioprin és egyéb, az immunrendszer működését gátló (ún. immunszuppresszív) gyógyszerek (pl. metotrexát), mivel ezek a kombinációk nem javasoltak.
- **warfarin** vagy egyéb, szájon át szedett véralvadásgátlók (vérhígítók), mivel a gyógyszer mellékhatásai kockázatának csökkentése miatt ellenőrzés szükséges
- **teriflunomid** - szklerózis multiplex kezelésére
- **repaglinid, pioglitazon, nateglinid** vagy **rozigitazon** - cukorbetegség kezelésére
- **daunorubicin, doxorubicin, paklitaxel** vagy **topotekán** – rákbetegség kezelésére
- **duloxetin** – depresszió kezelésére, húgyúti inkontinencia vagy cukorbetegség vesebetegségének kezelésére
- **aloszetron** – súlyos hasmenés kezelésére
- **teofilin** – asztma kezelésére
- **tizanidin** – izomlazító
- **szájon át szedett fogamzásgátlók** (etinilösztadiol, levonorgesztrél)
- **cefaklor, benzilpenicillin** (penicillin G), **ciprofloxacín** – fertőzések kezelésére
- **indometacin, ketoprofen** – fájdalomcsillapításra és gyulladáscsökkentésre
- **furoszemid** – szívbetegség kezelésére (diuretikum, vízhajtó)
- **zidovudin** – HIV fertőzés kezelésére
- **rozuvasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin** – magas koleszterinszint csökkentésére
- **szulfaszalazin** – gyulladásos bélbetegség vagy reumás ízületi gyulladás kezelésére
- **kolesztiramin** nevű gyógyszer (a magas koleszterinszint csökkentésére, és sárgasággal kapcsolatos viszketés kezelésére használatos) vagy aktív szén, mivel ezek a szerek csökkenthetik a szervezetbe felszívódó Repso mennyiségét
- **cimetidin**, gyomorégés és peptikus fekélyek kezelésére szolgáló gyógyszer.

Ha Ön még **nemszteroid gyulladáscsökkentőt** (NSAID) és/vagy **kortikoszteroidot** is szed, folytathatja azok szedését az Repso-kezelés megkezdése után is.

Oltások

Ha valamilyen védőoltást kell kapnia, kérje ki kezelőorvosa tanácsát. Egyes védőoltásokat nem szabad beadni Repso-kezelés alatt, illetve a gyógyszeresedés leállítását követően egy bizonyos ideig.

A Repso egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

A kezelés során alkohol fogyasztása nem ajánlott. A Repso-kezelés alatt történő alkoholfogyasztás fokozhatja a májkárosodás lehetőségét.

Terhesség és szoptatás

Ne szedjen Repso-t ha Ön **terhes**, vagy úgy gondolja, hogy **terhes** lehet. Ha Ön a Repso-kezelés alatt terhes vagy teherbe esett, fokozott annak a veszélye, hogy gyermeke súlyos születési rendellenességgel jön a világra. Fogamzóképes nők megbízható fogamzásgátló módszerek alkalmazása nélkül nem szedhetik a Repso-t, és a kezelés után 2 évig megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Értesítse kezelőorvosát a Repso szedését követően tervezett terhességről, mivel biztosnak kell lennie abban, hogy a Repso valamennyi maradványa kiürült a szervezetből, mielőtt teherbeeséssel

próbálkozik. Ez 2 évig is eltarthat. Ez az időtartam azonban néhány hétre csökkenthető a Repso szervezetből történő kiürülését elősegítő gyógyszerek alkalmazásával.

Mindkét esetben vörvizsgálatall kell igazolni a Repso teljes kiürülését a szervezetből, majd ezt követően legalább 1 hónapot kell várni a teherbeeséssel.

A laborvizsgálatall kapcsolatos további információért kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Ha a Repso alkalmazása során vagy a kezelés megszakítását követő 2 éven belül terhesség gyanúja merül fel, **haladéktalanul** értesítenie kell kezelőorvosát, hogy terhességi vizsgálatot végezzen. Amennyiben a vizsgálat megerősíti, hogy Ön terhes, a magzati károsodás kockázatának csökkentése érdekében kezelőorvosa a Repso szervezetből történő gyors és megfelelő kiürülését biztosító gyógyszeres kezelést javasolhat.

Szoptatás alatt a Repso **nem alkalmazható**, mivel a leflunomid átjut az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Repso-tól szédülhet, ez ronthatja a koncentrációképességét és a megfelelő reakciókészségét.
Amennyiben ezeket tapasztalja, ne vezessen vagy ne kezeljen gépeket.

A Repso laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Repso-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosának, aki elkezdte Önnél a Repso-kezelést, és aki ellenőrzi Önt a kezelés során, a reumatoid arthritisz és az arthritisz pszoriátika terápiájában jártasnak kell lennie.

A Repso kezdő adagja általában 100 mg naponta egyszer az első 3 napon. Ezt követően az adag:

- Reumatoid arthritiszben: 10 mg vagy 20 mg naponta egyszer, a betegség súlyosságától függően.
- Arthritisz pszoriátikában: 20 mg naponta egyszer.

A tablettát **egészben**, nagymennyiségű **vízzel** kell **lenyelni**. A Repso tablettá bevehető étkezéssel együtt vagy attól függetlenül.

Az állapot érezhető javulásáig 4-6 hét is eltelhet. Néhány beteg 4-6 hónap eltelte után további javulásról számol be.

A Repso-t általában hosszú ideig kell szedni.

Ha az előírtnál több Repso-t vett be:

Ha Ön vagy bárki más a kellenél több Repso-t vett be, vagy úgy gondolja, hogy egy gyermek lenyelt valamennyit a tablettákból, haladéktalanul keresse fel az Önhöz legközelebb eső kórház sürgősségi részlegét vagy kezelőorvosát. Ilyenkor vigye magával ezt a Betegtájékoztatót, a megmaradt tablettákat és a gyógyszer dobozát a kórházba vagy az orvoshoz, hogy tudják, milyen gyógyszer beviteléről van szó.

Ha elfelejtette bevenni a Repso-t:

Ha elfelejtette bevenni az adagját, vegye be amint eszébe jutott. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Haladéktalanul értesítse orvosát és szakítsa meg a Repso szedését

- ha **gyengének** érzi magát, „viszi a feje” vagy szédül vagy **nehezen veszi a levegőt**, mivel ezek súlyos allergiás reakció jelei lehetnek
- ha **bőrkíütés** vagy **szájüregi fekélyek** jelentkeznek, mert ezek a reakciók nagyon ritkán súlyos, életveszélyes bőrelváltozások előjelei lehetnek (pl. Stevens-Johnson tünetegyüttes, toxikus epidermális nekrolízis, eritéma multiforme, eozinofiliával és általános tünetekkel járó gyógyszerreakciót [DRESS szindróma]), lásd 2. pont.

Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, ha olyan tüneteket észlel, mint

- **sápadtság, fáradtság** vagy **véraláfutások**, mivel ezek a tünetek, a vért alkotó különböző típusú vörsejtek egyensúlyzavara okozta vérképzőszervi betegségekre utalhatnak.
- **fáradtság, hasi fájdalom** vagy **sárgaság** (a szemek vagy a bőr sárga elszíneződése), mert ezek a tünetek súlyos állapotokra pl. a májműködés zavarára utalhatnak, amelyek halálosak is lehetnek.
- bármely, **fertőzésre** utaló tünet jelentkezésekor pl. **láz, torokfájás, köhögés**, mivel ez a gyógyszer fokozhatja a súlyos, életet veszélyeztető fertőzések kialakulásának lehetőségét.
- **köhögés** vagy **légzési problémák**, mivel ezek a tüdő betegségeit (intersticiális tüdőbetegség vagy pulmonális hipertónia) jelezhetik.
- karok és lábak szokatlan zsibbadása, gyengesége vagy fájdalma, mivel ezek a tünetek idegekkel kapcsolatos problémákat jelezhetnek (perifériás neuropathia).

Egyéb mellékhatások

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- enyhe vérnyomáscsökkenés
- a fehérvérsejtszám csekély csökkenése, amely fokozza a fertőzések kialakulásának kockázatát (leukopénia),
- égéshez, bizsergéshez, viszketéshez vagy tűszúráshoz hasonló rendellenes bőrérzékelés (parestézia)
- fejfájás,
- szédülés,
- hasmenés
- vastagbélgyulladás
- hányinger,
- hányás,
- szájnyálkahártya gyulladás, szájnyálkahártya fekély,
- hasi fájdalom,
- fokozott hajhullás,
- ekcéma,
- kiütés,
- viszketés,
- bőrszárazság,
- fájdalom, leggyakrabban a kezeket, a csuklót és a lábakat érintő duzzanat és érzékenység,
- a vér egyes enzimértékeinek emelkedése (kreatinin-foszfokináz),
- étvágytalanság,
- súlyvesztés (általában jelentéktelen),
- elgyengülés vagy erőtlenség (gyengeség),

- enyhe allergiás reakciók,
- néhány májenzim érték a vérvizsgálat során megemelkedik,
- a karok és a lábak idegeinek megbetegedése (perifériás neuropathia).

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a vörösvértestszám csökkenése, amely sápadtságot és gyengeséget vagy légszomjat okozhat (anémia),
- a vérlemezkék számának enyhe csökkenése, amely fokozza a vérzékenységet és a vérálfutásokra való hajlamot,
- ízlelési zavarok,
- urtikária (csalánkiütés),
- inszvakadás,
- a vér káliumszintjének csökkenése, amely izomgyengeséghez, izomrángáshoz vagy szívritmuszavarhoz vezethet,
- a vérzsírok szintjének emelkedése (koleszterin, trigliceridek),
- a vér foszfátszintjének csökkenése,
- szorongás.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- jelentős vérnyomás-emelkedés,
- az összes vérsejtszám együttes csökkenése (pancitopénia),
- kifejezett fehérvérsejtszám csökkenés (leukopénia), amely fokozhatja a fertőzések lehetőségét,
- eozinofil sejtnek nevezett vérsejtek számának növekedése (eozinofília),
- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség), amely végzetes kimenetelű lehet,
- a laktát-dehidrogenáz szintjének emelkedése (vérben található enzim),
- súlyos, akár végzetes kimenetelű fertőzések (beleértve a szepszist is),
- májgyulladás (hepatitisz),
- a szemek vagy a bőr sárga elszíneződése (sárgaság), amelyet májbetegség vagy vérképzőszervi problémák okoznak.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- magas lázzal, torokfájással, a bőr hámlásával és a fehérvérsejtszám jelentős csökkenésével járó fertőzőes kórkép (agranulocitózis),
- a hasnyálmirigy gyulladása, amely súlyos hasi és hátfájdalmakat okoz,
- súlyos és potenciálisan életveszélyes állapotok (Stevens-Johnson tünetegyüttes, toxikus epidermális nekrolízis, eritéma multiforme),
- súlyos allergiás reakciók,
- a kapilláris erek gyulladása (vaszkulitisz, beleértve a bőr ereinek, bőrelhalást okozó gyulladást),
- súlyos májkárosodás, mint például májelégtelenség vagy májelhalás (nekrozis), mely halálos is lehet.

Egyéb mellékhatások, mint a veseelégtelenség, a vér húgysavszintjének csökkenése, kisvérköri magasvérnyomás (pulmonális hipertónia), a férfi meddőség (mely visszafordítható, ha az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelést leállítják), bőrfarkas (fénynek kitett bőrterületen jelentkező kiütés/vörösség jellemzi), pikkelysömör (újjonnan jelentkező vagy súlyosbodó) és DRESS szindróma (lásd fentebb és a 2. pontban) elfordulhatnak, ezek előfordulási gyakorisága nem ismert.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Repso-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a buboréksomagoláson vagy a tabletta tartályán feltüntetett lejárati idő után („Felhasználható:”/„Felh.:”) ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Tartályban tárolt tabletták esetén: Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Buboréksomagolásban tárolt tabletták esetén: Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Repso?

- A készítmény hatóanyaga a leflunomid.
20 mg leflunomidot tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők (lásd 2. pont: „A Repso laktózt tartalmaz”).
Tabletta mag: laktóz-monohidrát, povidon, A-típusú kroszpovidon, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, talkum, vízmentes kolloidális szilícium-dioxid, vízmentes laktóz, magnézium-sztearát.
Tabletta bevonat: titán-dioxid, hipromellóz, makrogol 400, sárga vas-oxid, poliszorbát, kinolinsárga alumínium lakk és indigókármin alumínium lakk.

Milyen a Repso külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Repso 20 mg filmtabletta sötét bézs, háromszög alakú, filmbevonattal ellátott tabletta, az egyik oldalon „20”, a másik oldalon pedig „L” bevésséssel.

A tartályban forgalomba kerülő Repso 30 vagy 100 db tablettát tartalmazó kiszerelésben kapható.

A buboréksomagolásban forgalomba kerülő Repso 28, 30 vagy 100 db tablettát tartalmazó kiszerelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Teva B.V.
Swensweg 1
2031 GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Magyarország

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

Nagy-Britannia

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 687 32 80

Polska

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

France

Teva Santé
Tel: +33 1 55 91 78 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt