

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repo 10 mg filmomhulde tabletten
Repo 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Repo 10 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg leflunomide.

Hulpstoffen met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 97,25 mg lactosemonohydraat en 3,125 mg waterrijke lactose.

Repo 20 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg leflunomide.

Hulpstoffen met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 194,5 mg lactosemonohydraat en 6,25 mg waterrijke lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Repo 10 mg filmomhulde tabletten
Witte, ronde filmomhulde tabletten met de inscriptie "10" op de ene zijde en "L" op de andere zijde.

Repo 20 mg filmomhulde tabletten
Donkerbeige, driehoekige filmomhulde tabletten met de inscriptie "20" op de ene zijde en "L" op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Leflunomide is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met

- actieve reumatoïde artritis als een "disease modifying antirheumatic drug" (DMARD),
- actieve artritis psoriatica.

Recente of gelijktijdige behandeling met hepatotxische of hematotxische DMARDs (b.v. methotrexaat) kan leiden tot een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen. Derhalve dient het starten met een leflunomidebehandeling zorgvuldig te worden overwogen op basis van de baten/risicoverhouding.

Daarnaast kan het overschakelen van leflunomide op een andere DMARD zonder de wash-out procedure te volgen (zie rubriek 4.4), mogelijk leiden tot additieve risico's op bijwerkingen zelfs gedurende lange tijd na het overschakelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient ingesteld en gecontroleerd te worden door specialisten die ervaring hebben met de behandeling van reumatoïde artritis en artritis psoriatica.

Alanine aminotransferase (ALT) (of serum glutamopyruvaattransferase SGPT) en het complete bloedbeeld (inclusief leukocytdifferentiatie en het aantal trombocyten) moeten gelijktijdig gecontroleerd worden en met dezelfde frequentie:

- vóór het starten van de behandeling met leflunomide
- elke twee weken, gedurende de eerste zes maanden van de behandeling en daarna
- elke acht weken (zie rubriek 4.4).

Dosering

- Bij reumatoïde artritis: de behandeling met leflunomide wordt gewoonlijk gestart met een oplaaddosis van 100 mg eenmaal per dag gedurende 3 dagen. Het weglaten van de oplaaddosis kan het risico op bijwerkingen verminderen (zie rubriek 5.1).
De aanbevolen onderhoudsdosis is leflunomide 10 tot 20 mg eenmaal per dag afhankelijk van de ernst (activiteit) van de ziekte.
- Bij artritis psoriatica: de behandeling met leflunomide wordt gestart met een oplaaddosis van 100 mg eenmaal per dag gedurende 3 dagen.
De aanbevolen onderhoudsdosis is leflunomide 20 mg eenmaal per dag (zie rubriek 5.1).

Het therapeutisch effect begint gewoonlijk na 4 tot 6 weken en kan verder toenemen tot na 4 tot 6 maanden.

Er wordt geen dosisaanpassing aangeraden bij patiënten met milde nierinsufficiëntie.

Bij patiënten ouder dan 65 jaar is geen dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten

Repro wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij juveniele reumatoïde artritis (JRA) (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Repro tabletten zijn tabletten voor oraal gebruik. De tabletten moeten heel worden ingenomen met voldoende vloeistof. De mate van absorptie van leflunomide wordt niet beïnvloed als het met voedsel wordt ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoelghed (met name bij eerder Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse of erythema multiforme) voor de werkzame stof, voor de belangrijkste actieve metaboolteriflunomide of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met leverinsufficiëntie.
- Patiënten met ernstige immunodeficiëntie, b.v. AIDS.
- Patiënten met een ernstig verminderde beenmergfunctie of significante anemie, leukopenie, neutropenie of trombocytopenie als gevolg van andere oorzaken dan reumatoïde artritis of artritis psoriatica.
- Patiënten met ernstige infecties (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, omdat er onvoldoende klinische ervaring is in deze patiëntengroep.
- Patiënten met een ernstige hypoproteïnemie, b.v. bij nefrotisch syndroom.

- Zwangere vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptie toepassen gedurende de behandeling met leflunomide en daarna, zolang de plasmaspiegels van de actieve metaboliet boven de 0,02 mg/l zijn (zie rubriek 4.6). Zwangerschap dient te worden uitgesloten voordat de behandeling met leflunomide wordt gestart.
- Vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gelijktijdige toediening van hepatotoxische of hematotoxische DMARDs (b.v. methotrexaat) wordt afgeraden.

De actieve metaboliet van leflunomide, A771726, heeft een lange halfwaardetijd van doorgaans 1 tot 4 weken. Ernstige bijwerkingen kunnen optreden (b.v. hepatotoxiciteit, hematotoxiciteit of allergische reacties, zie hieronder) zelfs als de behandeling met leflunomide is gestaakt. Daarom moet bij dergelijke toxiciteit of als A771726 om één of andere reden snel uit het organisme dient te worden geklaard, de washout-procedure worden gevolgd. De procedure kan herhaald worden indien dit klinisch noodzakelijk wordt geacht.

Voor washout-procedures en andere aanbevolen maatregelen bij gewenste of onbedoelde zwangerschap, zie rubriek 4.6.

Leverreacties

Zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging, waaronder ook gevallen met fatale afloop, zijn tijdens de behandeling met leflunomide gerapporteerd. De meeste van deze gevallen traden binnen de eerste zes maanden van de behandeling op. In veel gevallen was er sprake van comediatie met andere hepatotoxische geneesmiddelen. Het wordt echter noodzakelijk geacht de aanbevelingen voor controle strikt te volgen.

ALT (SGPT) moet voor het starten van de behandeling met leflunomide worden gecontroleerd en met dezelfde frequentie als de bepaling van het volledige bloedbeeld (elke 2 weken) gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling en daarna iedere 8 weken.

Bij ALT (SGPT) verhogingen van twee- tot driemaal de bovengrens van de normaalwaarden, kan een dosisverlaging van 20 mg naar 10 mg overwogen worden en moet een wekelijkse controle uitgevoerd worden. Als ALT (SGPT) verhogingen van meer dan tweemaal de bovengrens van de normaalwaarden aanhouden of als ALT waarden hoger dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarden zijn, moet met leflunomide worden gestopt en een wash-out procedure worden gestart. Het wordt aangeraden om leverenzymen te blijven controleren na het staken van leflunomidebehandeling totdat leverenzymspiegels genormaliseerd zijn.

In verband met de mogelijkheid van additieve hepatotoxische effecten wordt aanbevolen om alcoholgebruik te vermijden tijdens de behandeling met leflunomide.

Aangezien de actieve metaboliet van leflunomide, A771726, een hoge eiwitbinding heeft en uitgescheiden wordt via hepatische omzetting en uitscheiding via de gal, is het te verwachten dat de plasmaspiegels van A771726 verhoogd zijn bij patiënten met hypoproteïnemie. Repso is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige hypoproteïnemie of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Colitis

Bij met leflunomide behandelde patiënten is melding gemaakt van colitis, waaronder microscopische colitis. Bij met leflunomide behandelde patiënten die zich met onverklaarde chronische diarree presenteren, dienen passende diagnostische procedures te worden uitgevoerd.

Hematologische reacties

Tegelijkertijd met ALT, moet een bepaling van het complete bloedbeeld (inclusief het aantal leukocyten, leukocytendifferentie en het aantal trombocyten) uitgevoerd worden voor het starten van de leflunomidebehandeling alsook iedere 2 weken gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling en iedere 8 weken daarna.

Bij patiënten met reeds bestaande anemie, leukopenie en/of trombocytopenie alsook bij patiënten met een verminderde beenmergfunctie of met kans op beenmergsuppressie, is het risico van het optreden van hematologische effecten verhoogd. Als dergelijke effecten zich voordoen, dient een wash-out (zie hierboven) om de plasmaspiegels van A771726 te verlagen, in overweging genomen te worden.

Bij ernstige hematologische reacties, inclusief pancytopenie, moet Repso en iedere andere beenmergremmende behandeling gestaakt worden en een leflunomide wash-out-procedure gestart worden.

Combinaties met andere behandelingen

Het gebruik van leflunomide in combinatie met antimalariamiddelen toegepast bij reumatische aandoeningen (b.v. chloroquine en hydroxychloroquine), intramusculaire of orale goudverbindingen, D-penicillamine, azathioprine en andere immunosuppressieve middelen waaronder Tumor Necrose Factor alfa-remmers, werd tot nu toe onvoldoende bestudeerd in gerandomiseerde studies (met uitzondering van methotrexaat, zie rubriek 4.5). Het risico dat gepaard gaat met een combinatietherapie, met name bij langdurige behandeling, is onbekend. Omdat een dergelijke behandeling kan leiden tot additieve of zelfs synergistische toxiciteit (zoals hepato- of hematotoxiciteit), wordt combinatie met een andere DMARD (b.v. methotrexaat) niet aangeraden.

Een gelijktijdige toediening van teriflunomide met leflunomide wordt niet aanbevolen, aangezien leflunomide de uitgangsverbinding van teriflunomide is.

Overschakelen op andere behandelingen

Aangezien leflunomide lang in het lichaam aanwezig blijft, kan het overschakelen op een andere DMARD (b.v. methotrexaat) zonder een wash-out procedure uit te voeren (zie hieronder) leiden tot additieve risico's, zelfs gedurende een lange tijd na het overschakelen (d.i. een kinetische interactie, orgaan toxiciteit).

Evenzo kan een recente behandeling met hepatotoxische of hematotoxische geneesmiddelen (b.v. methotrexaat) leiden tot meer bijwerkingen. Derhalve dient het starten met een leflunomide-behandeling zorgvuldig te worden overwogen op basis van de baten/risicoverhouding en wordt zorgvuldig controleren in de eerste fase na het overschakelen aangeraden.

Huidreacties

In geval van ulceratieve stomatitis, dient de toediening van leflunomide te worden gestaakt.

Zeer zeldzame gevallen van Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse en geneesmiddelenreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gerapporteerd bij patiënten die met leflunomide behandeld werden. Zodra er huid- en/of mucosale reacties gezien worden die deze ernstige reacties doen vermoeden, moeten Repso en alle andere mogelijk gerelateerde behandeling gestaakt worden en onmiddellijk een leflunomide wash-out-procedure gestart worden. Een volledige wash-out-procedure is dan essentieel. In dergelijke gevallen is hernieuwde blootstelling aan leflunomide gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Pustulaire psoriasis en verergering van psoriasis werden gerapporteerd na behandeling met leflunomide.

Het stoppen van de behandeling kan overwogen worden rekening houdend met het ziektebeeld van de patiënt en diens voorgeschiedenis.

Infecties

Het is bekend dat geneesmiddelen die immunosuppressieve eigenschappen bezitten zoals leflunomide een patiënt vatbaarder kunnen maken voor infecties, inclusief opportunistische infecties. Infecties kunnen ernstiger van aard zijn en derhalve een vroegtijdige en grondige behandeling vereisen. Indien er ernstige infecties optreden die niet onder controle zijn, kan het noodzakelijk zijn om leflunomidebehandeling te onderbreken en een wash-out procedure toe te passen zoals hieronder beschreven wordt.

Zeldzame gevallen van Progressieve Multifocale Leukencefalopathie (PML) zijn gerapporteerd bij patiënten die naast andere immunosuppressiva leflunomide krijgen.

Voordat de behandeling wordt opgestart, moeten alle patiënten beoordeeld worden voor actieve en inactieve ('latente') tuberculose, volgens de plaatselijke aanbevelingen. Dit kan het volgende omvatten: medische voorgeschiedenis, mogelijk vorig contact met tuberculose, en/of de aangewezen screenings zoals röntgenfoto's van de longen, tuberculinetest en/of een IGRA-test (Interferon-gamma release assay), indien van toepassing. De voorschrijvers worden herinnerd aan het risico op vals-negatieve uitslagen van de tuberculinehuidtest, vooral bij patiënten die ernstig ziek of immuungecompromiteerd zijn. Patiënten met een voorgeschiedenis van tuberculose moeten nauwkeurig worden gevolgd omdat de infectie opnieuw geactiveerd kan worden.

Ademhalingsreacties

Interstitiële longaandoeningen, alsook zeldzame gevallen van pulmonale hypertensie, zijn gemeld tijdens de behandeling met leflunomide (zie rubriek 4.8). Het risico op het optreden ervan kan verhoogd zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van een interstitiële longaandoening. Interstitiële longaandoening is een potentieel fatale aandoening, welke acuut kan optreden tijdens de behandeling. Pulmonale symptomen, zoals hoesten en dyspneu, kunnen een reden zijn voor het staken van de behandeling en voor verder onderzoek, waar gepast.

Perifere neuropathie

Er werden gevallen van perifere neuropathie gemeld bij patiënten die Repso kregen. De meeste patiënten herstelden na stopzetting van Repso. Studieresultaten vertoonden echter een brede variabiliteit, d.w.z. bij sommige patiënten was de neuropathie volledig verdwenen en sommige patiënten hadden persistente symptomen. Bij een leeftijd boven de 60 jaar kunnen gelijktijdige neurotoxische geneesmiddelen en diabetes het risico op perifere neuropathie verhogen. Als een patiënt perifere neuropathie ontwikkelt tijdens de behandeling met Repso, moet stopzetting van Repso en uitvoering van een wash-out procedure overwogen worden (zie rubriek 4.4).

Bloeddruk

De bloeddruk moet worden gecontroleerd aan het begin van de leflunomidebehandeling en daarna periodiek.

Voortplanting (aanbevelingen voor mannen)

Mannelijke patiënten dienen zich bewust te zijn van mogelijke foetale toxiciteit die door de vader wordt overgebracht. Betrouwbare anticonceptie dient gedurende de behandeling met leflunomide gegarandeerd te zijn.

Er zijn geen specifieke gegevens over een verhoogd risico op foetale toxiciteit die door de vader wordt overgebracht. Er zijn echter geen speciale dierproeven gedaan om dit risico te onderzoeken. Om het risico zoveel mogelijk te beperken, dienen mannen die vader willen worden te overwegen het gebruik

van leflunomide te staken en driemaal daags 8 g colestyramine te nemen gedurende een periode van 11 dagen, of viermaal daags 50 g actieve kool in poedervorm gedurende een periode van 11 dagen.

In beide gevallen wordt de A771726 plasmaconcentratie dan voor de eerste keer gemeten. Daarna dient de A771726 plasmaconcentratie opnieuw bepaald te worden na een tussenperiode van tenminste 14 dagen. Als beide plasmaconcentraties lager zijn dan 0,02 mg/l, en na een wachttijd van tenminste 3 maanden is het risico van foetale toxiciteit erg laag.

Washout-procedure

Colestyramine 8 g wordt 3 maal daags toegediend. Als alternatief kan 50 g actieve kool in poedervorm 4 maal daags worden toegediend. De duur van de volledige wash-out is doorgaans 11 dagen maar kan worden aangepast afhankelijk van klinische of laboratoriumvariabelen.

Lactose

Repso bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen met galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen onder volwassenen uitgevoerd.

Meer bijwerkingen kunnen optreden in het geval van recentelijk of gelijktijdig gebruik van hepatotoxische of hematotoxische geneesmiddelen of wanneer een leflunomidebehandeling wordt gevolgd door een behandeling met dergelijke geneesmiddelen zonder wash-out periode (zie ook aanwijzingen voor de combinatie met andere behandelingen, rubriek 4.4). Daarom wordt aangeraden leverenzymen en hematologische parameters zorgvuldiger te controleren in de eerste fase na de overschakeling.

Methotrexaat

In een kleine studie (n=30) waarin leflunomide (10 tot 20 mg per dag) tezamen werd gebruikt met methotrexaat (10 tot 25 mg per week) werd een 2- tot 3-voudige verhoging van de leverenzymen waargenomen bij 5 van de 30 patiënten. Alle verhogingen verdwenen, twee bij voortzetting van het gebruik van beide geneesmiddelen en drie na het staken van leflunomide. Een meer dan 3-voudige verhoging werd waargenomen bij 5 andere patiënten. Deze verhogingen verdwenen ook, twee bij voortzetting van het gebruik van beide geneesmiddelen en 3 na het staken van leflunomide.

Bij patiënten met reumatoïde artritis werd geen farmacokinetische interactie aangetoond tussen leflunomide (10-20 mg/dag) en methotrexaat (10-25 mg/week).

Vaccinaties

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van vaccinaties tijdens de behandeling met leflunomide. Vaccinatie met vaccins verkregen uit levende verzwakte micro-organismen wordt echter niet aangeraden. De lange halfwaardetijd van leflunomide dient in aanmerking te worden genomen wanneer toediening van een vaccin verkregen uit levende verzwakte micro-organismen na het stoppen met Repso wordt overwogen.

Warfarine en andere cumarine anticoagulantia

Er zijn gevallen gemeld van een verlengde protrombinetijd, toen leflunomide en warfarine samen werden toegediend. Er werd een farmacodynamische interactie met warfarine vastgesteld met A771726 in een klinisch farmacologisch onderzoek (zie hierna). Daarom moet de internationale genormaliseerde ratio (international normalised ratio, INR), wanneer warfarine op hetzelfde moment wordt toegediend, van dichtbij worden opgevolgd en gecontroleerd.

NSAID's/Corticosteroiden

Indien de patiënt reeds met NSAID's en/of corticosteroiden wordt behandeld, dan mag deze behandeling worden voortgezet na met leflunomide gestart te zijn.

Effect van andere geneesmiddelen op leflunomide

Cholestyramine of actieve kool

Het verdient aanbeveling om patiënten die leflunomide gebruiken niet met colestyramine of actieve kool in poedervorm te behandelen, omdat dit leidt tot een snelle en significante daling van de plasmaconcentratie van A771726 (de actieve metaboliet van leflunomide; zie ook rubriek 5). Het veronderstelde mechanisme is een onderbreking van de enterohepatische kringloop en/of gastro-intestinale dialyse van A771726.

CYP450-remmers en -inductoren

In vitro remmingsonderzoeken bij microsomen in de menselijke lever wijzen erop dat cytochroom P450 (CYP) 1A2, 2C19 en 3A4 betrokken zijn bij de stofwisseling van leflunomide. Een *in vivo* interactiestudie met leflunomide en cimetidine (een niet-specifieke zwakke remmer van cytochroom P450 (CYP)) heeft laten zien dat er geen significante impact was op de blootstelling aan A771726. Na gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis leflunomide aan personen die meervoudige doseringen van rifampicine (een stof die cytochroom P450 niet-specifiek induceert) kregen, waren de maximale A771726-spiegels verhoogd met ongeveer 40%, terwijl de AUC niet significant was veranderd. Het mechanisme voor dit effect is onduidelijk.

Effect van leflunomide op andere geneesmiddelen

Orale anticonceptie

In een studie bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers waarbij leflunomide gelijktijdig werd gegeven met een driefasepil die 30 µg ethinylestradiol bevat, werd geen vermindering van de anticonceptieve werking van de pil geconstateerd en waren de farmacokinetische parameters van A771726 binnen het voorspelde bereik. Met orale anticonceptie werd er een farmacokinetische interactie waargenomen met A771726 (zie hierna).

De volgende farmacokinetische en farmacodynamische interactieonderzoeken werden gevoerd met A771726 (belangrijkste actieve metaboliet van leflunomide). Aangezien vergelijkbare geneesmiddeleninteracties niet uitgesloten kunnen worden voor leflunomide in de aanbevolen doses, moet rekening worden gehouden met de volgende onderzoeksresultaten en aanbevelingen bij patiënten die met leflunomide worden behandeld:

Effect op repaglinide (CYP2C8-substraat)

Er was een stijging van de gemiddelde C_{max} en AUC van repaglinide (met respectievelijk 1,7 en 2,4 maal) na herhaalde doses met A771726, wat erop wijst dat A771726 een remmer is van CYP2C8 *in vivo*. Daarom moeten patiënten die gelijktijdig door CYP2C8 gemetaboliseerde geneesmiddelen, zoals repaglinide, paclitaxel, pioglitazon of rosiglitazon, innemen, worden opgevolgd doordat ze in grotere mate kunnen worden blootgesteld.

Effect op cafeïne (CYP1A2-substraat)

Herhaalde doses met A771726 veroorzaakten een daling van de gemiddelde C_{max} en AUC van cafeïne (CYP1A2-substraat) met respectievelijk 18% en 55%, wat erop wijst dat A771726 een zwakke inductor kan zijn van CYP1A2 *in vivo*. Daarom moeten geneesmiddelen die door CYP1A2 gemetaboliseerd worden (zoals duloxetine, alosetron, theofylline en tizanidine) met voorzichtigheid

worden gebruikt tijdens de behandeling, aangezien dit kan leiden tot een daling van de werkzaamheid van deze producten.

Effect op substraten van organische aniontransporters 3 (OAT3)

Er was een stijging van de gemiddelde C_{max} en AUC van cefaclor (met respectievelijk 1,43 en 1,54 maal) na herhaalde doses met A771726, wat erop wijst dat A771726 een remmer is van OAT3 *in vivo*. Daarom is voorzichtigheid aanbevolen bij een gelijktijdige toediening met substraten van OAT3, zoals cefaclor, benzylpenicilline, ciprofloxacine, indomethacine, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexaat, zidovudine.

Effect op BCRP (Breast Cancer Resistance Protein [borstkankerresistentie-eiwit]) en/of substraten van de organisch aniontransporterende polypeptide B1 en B3 (OATP1B1/B3)

Er was een stijging van de gemiddelde C_{max} en AUC van rosuvastatine (met respectievelijk 2,65 en 2,51 maal) na herhaalde doses met A771726. Er was echter geen duidelijke impact van deze stijging in de blootstelling aan rosuvastatine in het plasma op de HMG-CoA-reductasewerking. Indien samen gebruikt, mag de dosis rosuvastatine niet hoger zijn dan 10 mg eenmaal daags. Voor andere substraten van BCRP (bijv. methotrexaat, topotecan, sulfasalazine, daunorubicine, doxorubicine) en de OATP-familie met in de eerste plaats HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. simvastatine, atorvastatine, pravastatine, methotrexaat, nateglinide, repaglinide, rifampicine) is ook voorzichtigheid geboden bij een gelijktijdige toediening. De patiënten moeten van dichtbij worden opgevolgd voor tekenen en symptomen van een te grote blootstelling aan de geneesmiddelen, en een daling van de dosis van deze geneesmiddelen moet worden overwogen.

Effect op orale anticonceptie (0,03 mg ethinylestradiol en 0,12 mg levonorgestrel)

Er was een stijging van de gemiddelde C_{max} en AUC_{0-24} van ethinylestradiol (met respectievelijk 1,58 en 1,54 maal), en van de C_{max} and AUC_{0-24} van levonorgestrel (met respectievelijk 1,33 en 1,41 maal) na herhaalde doses met A771726. Hoewel deze interactie naar verwachting geen negatieve invloed zal hebben op de werkzaamheid van orale anticonceptie, moet toch goed worden nagedacht over de soort orale anticonceptie die wordt gebruikt.

Effect op warfarine (CYP2C9-substraat)

Herhaalde doses met A771726 hadden geen effect op de farmacokinetiek van S-warfarine, wat erop wijst dat A771726 geen remmer of inductor van CYP2C9 is. Er werd echter een daling met 25% waargenomen in de piekwaarden van de internationale genormaliseerde ratio (international normalised ratio, INR) toen A771726 samen met warfarine werd toegediend in vergelijking met enkel warfarine. Daarom moet de INR als warfarine op hetzelfde moment wordt toegediend, van dichtbij worden opgevolgd en gecontroleerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De actieve metabooliet van leflunomide A771726 veroorzaakt waarschijnlijk ernstige aangeboren afwijkingen bij gebruik tijdens de zwangerschap. Repso is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens en tot 2 jaar na de behandeling (zie “wachtijd” hieronder) of tot 11 dagen na behandeling (zie “wash-out procedure” hieronder).

De patiënte dient het advies te krijgen dat zij, als de menses te laat is of er een andere reden is een zwangerschap te vermoeden, onmiddellijk contact moet opnemen met de arts voor een zwangerschapstest en indien deze positief is, moeten de arts en de patiënt het risico van de zwangerschap bespreken. Het is mogelijk dat het snel omlaag brengen van de bloedspiegel van de

actieve metabooliet, door de uitvoering van een eliminatieprocedure als hierna beschreven, meteen als de menses te laat is het risico voor de foetus door leflunomide kan verlagen.

In een kleine prospectieve studie bij vrouwen (n=64) die onbedoeld zwanger werden terwijl ze gedurende maximaal 3 weken na de bevruchting leflunomide hadden ingenomen en die een eliminatieprocedure ondergingen, werden geen significante verschillen (p=0,13) in het totale percentage majeure structurele afwijkingen (5,4%) waargenomen in vergelijking met elk van de twee vergelijkingsgroepen (4,2% in de groep aangepast volgens ziekte [n=108] en 4,2% bij gezonde zwangere vrouwen [n=78]).

Voor vrouwen die met leflunomide worden behandeld en die zwanger willen worden, wordt de volgende procedure aanbevolen om zeker te stellen dat de foetus niet blootgesteld wordt aan toxische concentraties A771726 (streefconcentratie lager dan 0,02 mg/l).

Wachttijd

A771726 plasmaspiegels kunnen boven 0,02 mg/l zijn voor een langere periode. De concentratie neemt naar verwachting af tot onder 0,02 mg/l ongeveer 2 jaar na het stoppen met de behandeling met leflunomide.

Na een wachttijd van 2 jaar, wordt de A771726-concentratie voor het eerst gemeten. Daarna dient de A771726 plasmaconcentratie opnieuw bepaald te worden na een tussenperiode van tenminste 14 dagen. Als beide plasmaconcentraties lager dan 0,02 mg/l zijn, wordt er geen teratogeen risico verwacht.

Voor meer informatie over de testen, kunt u contact opnemen met de registratiehouder of de lokale vertegenwoordiger (zie rubriek 7).

Washout-procedure

Nadat de behandeling met leflunomide is gestakt:

- wordt gedurende 11 dagen 3 maal daags 8 g colestyramine ingenomen,
- of wordt als alternatief gedurende 11 dagen 4 maal daags 50 g actieve kool in poedervorm ingenomen.

Echter, voor elke washout-procedure is bevestiging nodig door middel van de twee tests met een tussenperiode van tenminste 14 dagen en een wachttijd van anderhalve maand tussen het eerste optreden van een plasmaconcentratie lager dan 0,02 mg/l en de bevruchting.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient verteld te worden dat een wachttijd van 2 jaar na stopzetting van de behandeling noodzakelijk is voordat zij zwanger mogen worden. Als een wachttijd tot ongeveer 2 jaar met gebruik van betrouwbare anticonceptie als niet haalbaar wordt beschouwd, kan het profylactisch instellen van een wash-out-procedure aan te bevelen zijn.

Zowel colestyramine als actieve kool in poedervorm kunnen de absorptie van oestrogenen en progesteronen zodanig beïnvloeden dat betrouwbare anticonceptie met orale anticonceptiva niet gegarandeerd is tijdens de wash-out periode met colestyramine of actieve kool in poedervorm. Het gebruik van alternatieve anticonceptiemethoden wordt aangeraden.

Borstvoeding

Uit dierproeven blijkt dat leflunomide en zijn metaboolieten overgaan in de moedermelk. In verband hiermee mogen vrouwen die borstvoeding geven niet met leflunomide worden behandeld.

Vruchtbaarheid

De resultaten uit dieronderzoek naar de vruchtbaarheid lieten geen effect zien op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid, maar er werden nadelige effecten op de mannelijke voortplantingsorganen waargenomen bij onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

In geval van bijwerkingen zoals duizeligheid kan het vermogen van de patiënt om zich te concentreren en adequaat te reageren zijn verminderd. In dergelijke gevallen dienen patiënten af te zien van het besturen van een voertuig en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die gerapporteerd werden bij leflunomide zijn: lichte bloeddrukstijging, leukopenie, paresthesiën, hoofdpijn, duizeligheid, diarree, misselijkheid, braken, stoornissen van het mondslijmvlies (bijv. afteuze stomatitis, mondulceratie), buikpijn, toegenomen haarverlies, eczeem, rash (inclusief maculopapulaire rash), pruritus, droge huid, tenosynovitis, gestegen CPK, anorexie, gewichtsverlies (gewoonlijk onbeduidend), asthenie, lichte allergische reacties en stijging van de leverparameters (transaminasen (in het bijzonder ALT), minder vaak gamma-GT, alkalisch fosfatase, bilirubine).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentiegroepen zijn gedefinieerd op grond van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden: ernstige infecties, waaronder sepsis met mogelijk fatale afloop

Zoals andere immunosuppressieve geneesmiddelen zou leflunomide de gevoeligheid voor infecties, waaronder opportunistische infecties, kunnen verhogen (zie ook rubriek 4.4). De totale incidentie van infecties kan toenemen (in het bijzonder rhinitis, bronchitis en pneumonie).

Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (waaronder cysten en poliepen)

Het risico op maligniteiten, in het bijzonder lymfoproliferatieve stoornissen, is toegenomen bij het gebruik van sommige immunosuppressieve geneesmiddelen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: leukopenie (leukocyten > 2 G/l)

Soms: anemie, lichte trombocytopenie (plaatjes < 100 G/l)

Zelden: pancytopenie (waarschijnlijk door een antiproliferatief mechanisme), leukopenie (leukocyten < 2 G/l), eosinofilie

Zeer zelden: agranulocytose

Recentelijk, gelijktijdig of achtereenvolgend gebruik van mogelijk myelotoxische geneesmiddelen kunnen gerelateerd zijn aan een hoger risico van hematologische effecten.

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: lichte allergische reacties

Zeer zelden: ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties, vasculitis waaronder necrotiserende cutane vasculitis

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: CPK gestegen
Soms: hypokaliëmie, hyperlipidemie, hypofosfatemie
Zelden: LDH gestegen
Niet bekend: hypo-uricemie

Psychische stoornissen

Soms: angst

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: paresthesie, hoofdpijn, duizeligheid, perifere neuropathie

Hartaandoeningen

Vaak: lichte verhoging van de bloeddruk
Zelden: ernstige stijging van de bloeddruk

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: interstitiële longaandoening (inclusief interstitiële pneumonitis), die fataal kan zijn
Niet bekend: pulmonale hypertensie

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: diarree, misselijkheid, overgeven, aandoeningen aan het mondslijmvlies (bijv. stomatitis met aften en ulceratie in de mond), buikpijn; colitis waaronder microscopische colitis zoals lymfocyttaire colitis, collageuze colitis
Soms: smaakstoornissen
Zeer zelden: pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Vaak: verhogingen van de waarden van leverparameters (transaminasen [met name ALT], minder vaak gamma-GT, alkalische fosfatase en bilirubine)
Zelden: hepatitis, geelzucht / cholestase
Zeer zelden: ernstige leverletsels zoals leverinsufficiëntie en acute levernecrose die fataal kan zijn

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: toegenomen haaruitval, eczeem, uitslag (waaronder maculopapulaire uitslag), pruritus, droge huid
Soms: urticaria
Zeer zelden: toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme
Niet bekend: cutane lupus erythematosus, pustulaire psoriasis of verergering van psoriasis, geneesmiddelenreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Vaak: tenosynovitis
Soms: peesruptuur

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: nierinsufficiëntie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: marginale (reversibele) afnamen van de spermaconcentratie, het totaal aantal spermacellen en de snelle progressieve motiliteit

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: anorexie, gewichtsverlies (gewoonlijk onbeduidend), asthenie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn meldingen van chronische overdosering bij patiënten die Repso gebruikten tot op 5 maal de aanbevolen dagelijkse dosering en meldingen van acute overdosering bij volwassenen en kinderen. Bij de meerderheid van de gevallen zijn geen bijwerkingen gemeld. Gemelde bijwerkingen kwamen overeen met het veiligheidsprofiel van Repso de meest voorkomende was diarree, buikpijn, leukopenie, anemie en verhoogde leverfunctietests.

Behandeling

In geval van een overdosering of intoxicatie wordt colestyramine of actieve kool aanbevolen om eliminatie te versnellen. Colestyramine dat in een dosering van 8 g driemaal daags gedurende 24 uur oraal werd toegediend aan drie gezonde vrijwilligers veroorzaakte een daling van de plasmaspiegels van A771726 van circa 40% in 24 uur en van 49 tot 65% in 48 uur.

Toediening van actieve kool (poeder waarvan een suspensie werd bereid) per os of via een maagsonde (gedurende 24 uur elke 6 uur 50 g) bleek de plasmaconcentraties van de actieve metabooliet A771726 te verlagen met 37% in 24 uur en met 48% in 48 uur. Deze washout-procedures kunnen worden herhaald, als dit klinisch noodzakelijk is.

Studies met zowel hemodialyse en CAPD (continue ambulante peritoneaal dialyse) tonen aan dat A771726, de belangrijkste metabooliet van leflunomide, niet dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA13.

Humane farmacologie

Leflunomide is een "disease modifying antireumaticum" met antiproliferatieve eigenschappen.

Farmacologie bij dieren

Leflunomide is in diermodellen werkzaam tegen artritis alsook tegen andere auto-immuunziekten en bij transplantatie, voornamelijk als het wordt toegediend tijdens de sensibiliseringsfase. Het heeft immunomodulerende/immunosuppressieve kenmerken, werkt als een antiproliferatief middel en vertoont ontstekingsremmende eigenschappen. Leflunomide heeft het beste beschermende effect in diermodellen van auto-immuunziekten wanneer het gegeven wordt in de vroege fase van de progressie van de ziekte.

Het wordt *in vivo* snel en bijna volledig gemetaboliseerd tot A771726, dat *in vitro* werkzaam is en wordt als verantwoordelijk beschouwd voor het therapeutisch effect.

Werkingsmechanisme

A771726, de actieve metabooliet van leflunomide, remt het menselijke enzym dihydro-orotaat dehydrogenase (DHODH) en vertoont antiproliferatieve activiteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Reumatoïde artritis

De werkzaamheid van leflunomide bij de behandeling van reumatoïde artritis werd aangetoond in 4 gecontroleerde onderzoeken (1 in fase II en 3 in fase III). Het fase II onderzoek, studie YU203, werden 402 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd in groepen met placebo (n=102), leflunomide 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) of 25 mg/dag (n=104). De behandelingsduur was 6 maanden.

Alle leflunomide-patiënten in het fase III onderzoek gebruikten een startdosering van 100 mg gedurende 3 dagen.

In studie MN301 werden 358 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd in groepen met leflunomide 20 mg/dag (n=133), sulfasalazine 2g/dag (n=133), of placebo (n=92). De behandelingsduur was 6 maanden.

Studie MN303 was een optionele geblindeerde continuering van 6 maanden van MN301 zonder de placebo-arm, resulterend in een vergelijking van leflunomide met sulfasalazine gedurende 12 maanden.

In studie MN302 werden 999 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd in groepen met leflunomide 20 mg/dag (n=501) of 7,5 mg/week methotrexaat toenemend tot 15 mg/week (n=498). Aanvulling met folaat was optioneel en werd alleen bij 10% van de patiënten gebruikt. De behandelingsduur was 12 maanden.

In studie US301 werden 482 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd in groepen met leflunomide 20 mg/dag (n=182), 7,5 mg/week methotrexaat toenemend tot 15 mg/week (n=182), of placebo (n=118). Alle patiënten kregen twee maal daags 1 mg folaat. De behandelingsduur was 12 maanden.

Leflunomide was, met een dagelijkse dosis van tenminste 10 mg (10 tot 25 mg in studie YU203, 20 mg in studies MN301 en US301), statistisch significant beter dan placebo in het verminderen van de kenmerken en symptomen van reumatoïde artritis in alle 3 placebo-gecontroleerde onderzoeken. De ACR (American College of Rheumatology) response scores in studie YU203 waren 27,7% voor placebo, 31,9% voor 5 mg, 50,5% voor 10 mg en 54,5% voor 25 mg/dag. In de fase III onderzoeken waren de ACR response scores voor leflunomide 20 mg/dag versus placebo 54,6% versus 28,6% (studie MN301) en 49,4% versus 26,3% (studie US301). Na 12 maanden actieve behandeling waren de ACR response-scores in leflunomide-patiënten 52,3% (studies MN301/303), 50,5% (studie MN302) en 49,4% (studie US301) vergeleken met 52,3% (studies MN301/303) in sulfasalazine-patiënten, 64,8% (studie MN302) en 43,9% (studie US301) in methotrexaat-patiënten. In studie MN302 was leflunomide significant minder effectief dan methotrexaat. Desalniettemin werden in

studie US301 geen significante verschillen gezien tussen leflunomide en methotrexaat in de primaire werkzaamheidsparameters. Er werd geen verschil waargenomen tussen leflunomide en sulfasalazine (studie MN301). Het effect van de behandeling met leflunomide was duidelijk na 1 maand, stabiliseerde zich na 3 tot 6 maanden en zette zich voort gedurende de gehele behandeling.

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelgroep non-inferiority studie vergeleek de relatieve werkzaamheid van twee verschillende dagelijkse onderhoudsdoseringen van leflunomide, 10 mg en 20 mg. Uit de resultaten kan geconcludeerd worden dat de effectiviteit van de 20 mg onderhoudsdosering groter was, maar aan de andere kant waren de veiligheidsresultaten in het voordeel van de 10 mg dagelijkse onderhoudsdosering.

Pediatrische patiënten

Leflunomide werd bestudeerd in een enkelvoudig, gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd multicenter onderzoek bij 94 patiënten (47 per arm) met polyarticulair verlopende juveniele reumatoïde artritis. De patiënten waren 3-17 jaar oud met actieve polyarticulair verlopende JRA onafhankelijk van het type beginoorzaak en methotrexaat of leflunomidenaf. In dit onderzoek, werden begin- en onderhoudsdosering van leflunomide gebaseerd op drie gewichtscategorieën: <20 kg, 20-40 kg, en >40 kg. Na 16 weken behandeling was het verschil in respons score statistisch significant in het voordeel van methotrexaat voor de JRA Definition of Improvement (DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Bij responders hield dit effect aan gedurende 48 weken (zie rubriek 4.2).

Het patroon van bijwerkingen van leflunomide en methotrexaat lijkt vergelijkbaar te zijn, maar de dosering gebruikt bij lichtere patiënten resulteerde in een relatief lage blootstelling (zie rubriek 5.2). Deze gegevens staan geen effectieve en veilige dosis aanbeveling toe.

Artritis psoriatica

De werkzaamheid van leflunomide is aangetoond in een gecontroleerde, gerandomiseerde, dubbelblinde studie 3L01 bij 188 patiënten met artritis psoriatica, die behandeld werden met 20 mg/dag. De duur van de behandeling was 6 maanden.

Leflunomide 20mg/dag was significant superieur ten opzichte van placebo bij het reduceren van de symptomen van artritis bij patiënten met artritis psoriatica: de PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) responders waren 39% in de leflunomidegroep en 29,7% in de placebogroep na 6 maanden ($p<0,0001$). Het effect van leflunomide op de functieverbetering en op vermindering van huidlaesies was bescheiden.

Postmarketing studies

Een gerandomiseerde studie evalueerde het responspercentage van klinische werkzaamheid bij DMARD-naïeve patiënten ($n=121$) met beginnende RA die 20 mg of 100 mg leflunomide kregen in twee parallelle groepen gedurende de initiële dubbelblinde periode van drie dagen. De initiële periode werd gevolgd door een open-label onderhoudsperiode van 3 maanden waarin beide groepen leflunomide 20 mg per dag kregen. Er werd geen incrementeel globaal voordeel waargenomen in de bestudeerde populatie bij gebruik van een schema met oplaaddosis. De veiligheidsgegevens die in beide behandelingsgroepen werden verkregen, stemden overeen met het bekende veiligheidsprofiel van leflunomide; de incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen en verhoogde leverenzymen neigde echter hoger te zijn bij de patiënten die de oplaaddosis van 100 mg leflunomide hadden gekregen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Leflunomide wordt in de darmwand en de lever snel omgezet in de actieve metaboliet A771726 via first-pass-metabolisme ("ring-opening"). In een studie met radioactief gemerkt (^{14}C)-leflunomide bij drie gezonde vrijwilligers werd geen onveranderd leflunomide aangetoond in plasma, urine of feces. In andere studies werden echter zelden plasmaspiegels van onveranderd leflunomide gevonden in het ng/ml bereik.

De enige radioactief gemerkte metaboliet die in plasma werd aangetoond was A771726. Deze metaboliet is in wezen verantwoordelijk voor alle *in vivo* activiteit van leflunomide.

Absorptie

Gegevens over uitscheiding uit de studie met (14C)-leflunomide geven aan dat tenminste 82 tot 95% van de dosis geabsorbeerd wordt. De tijd om de maximale plasmaconcentraties A771726 te bereiken is zeer variabel; piekplasma'spiegels kunnen optreden tussen 1 en 24 uur na eenmalige toediening. Leflunomide kan met voedsel worden gegeven, aangezien de mate van absorptie vergelijkbaar is met eten en in nuchtere toestand. Ten gevolge van de lange halfwaardetijd van A771726 (ongeveer 2 weken), werd een oplaaddosis van 100 mg gedurende 3 dagen gebruikt in de klinische studies om te bewerkstelligen dat de steady-state-spiegels van A771726 snel worden bereikt. Zonder oplaaddosis, zou naar schatting bijna 2 maanden doseren nodig zijn om de steady-state plasmaconcentraties te bereiken. In studies met herhaalde doseringen bij patiënten met reumatoïde artritis waren de farmacokinetische parameters van A771726 lineair over het doseringsgebied van 5 tot 25 mg. In deze studies vertoonde het klinische effect een nauwe relatie met de plasmaconcentratie van A771726 en met de dagdosering leflunomide. Bij een dosering van 20 mg/dag, is de gemiddelde steady-state plasmaconcentratie van A771726 ongeveer 35 µg/ml. In de steady-state-situatie vertonen de plasmaspiegels een accumulatie van 33 tot 35 maal ten opzichte van de enkelvoudige dosering.

Distributie

In humaan plasma is A771726 in grote mate gebonden aan eiwit (albumine). De niet-gebonden fractie van A771726 is ongeveer 0,62%. De binding van A771726 is lineair over het therapeutisch concentratiebereik. De binding van A771726 schijnt licht verminderd te zijn en meer variabel in plasma van patiënten met reumatoïde artritis of chronisch nierfalen. De hoge eiwitbinding van A771726 kan tot verdringing leiden van andere geneesmiddelen met een hoge eiwitbinding. In vitro interactiestudies naar plasma-eiwitbinding met warfarine bij klinisch relevante concentraties toonde echter geen interactie. Vergelijkbare studies toonden aan dat ibuprofen en diclofenac A771726 niet verdrongen, terwijl de niet-gebonden fractie A771726 2 tot 3 maal verhoogd wordt in de aanwezigheid van tolbutamide. A771726 verdrong ibuprofen, diclofenac en tolbutamide, maar de niet-gebonden fractie van deze geneesmiddelen wordt slechts met 10% tot 50% verhoogd. Er zijn geen aanwijzingen dat deze effecten klinisch relevant zijn. In overeenstemming met de hoge eiwitbinding, heeft A771726 een laag schijnbaar verdelingsvolume (ongeveer 11 liter). Er is geen bijzondere opname in de erytrocyten.

Biotransformatie

Leflunomide wordt gemetaboliseerd tot een primaire (A771726) en minder belangrijke metabolieten, inclusief TFMA (4-thiofluoromethylaniline). De metabole biotransformatie van leflunomide tot A771726 en vervolgens het metaboliseren van A771726 wordt niet door een enkel enzym bepaald en het is aangetoond dat het plaatsvindt in de microsomale en cytosol-celfracties. Interactiestudies met cimetidine (een niet-specifieke remmer van cytochroom P450) en rifampicine (een stof die cytochroom P450 niet-specifiek induceert) geven aan dat *in vivo* CYP enzymen enigszins betrokken zijn bij het metabolisme van leflunomide.

Eliminatie

Eliminatie van A771726 is langzaam en wordt gekenmerkt door een schijnbare klaring van 31 ml/uur. De eliminatiehalfwaardetijd in patiënten is ongeveer 2 weken. Na toediening van een dosis radioactief gemerkt leflunomide, werd de radioactiviteit gelijkmatig uitgescheiden in de feces, waarschijnlijk door uitscheiding via de gal, en in de urine. A771726 kon 36 dagen na een enkelvoudige toediening nog in de urine en in de feces worden aangetoond. De voornaamste metabolieten in de urine waren glucuronide producten afgeleid van leflunomide (voornamelijk in de monsters van 0 tot 24 uur) en een oxanylzuurderivaat van A771726. De voornaamste component in de feces was A771726.

Bij de mens is aangetoond dat toediening van een orale suspensie van actieve kool in poedervorm of colestyramine een snelle en significante stijging van de mate van eliminatie van A771726 veroorzaakt en een verlaging van de plasmaconcentraties (zie de rubriek 4.9). Dit wordt toegeschreven aan een gastro-intestinaal dialysemechanisme en/of een onderbreking van de enterohepatische kringloop.

Nierfunctiestoornis

Leflunomide werd als enkelvoudige orale dosis van 100 mg toegediend aan 3 hemodialysepatiënten en aan 3 patiënten die met continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) werden behandeld. De farmacokinetiek van A771726 bij CAPD-patiënten was gelijk aan die bij gezonde vrijwilligers. Een snellere klaring van A771726 werd gezien bij hemodialysepatiënten, die echter niet veroorzaakt werd door extractie van de stof in het dialysaat.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de behandeling van patiënten met een verminderde leverfunctie. De actieve metaboliet A771726 is in hoge mate eiwitgebonden en wordt geklaard door omzetting in de lever en secretie via de gal. Deze processen kunnen door leverinsufficiëntie worden beïnvloed.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van A771726 na orale toediening van leflunomide is onderzocht bij 73 pediatrische patiënten met polyarticulair verlopende Juveniele Reumatoïde Artritis (JRA) met leeftijden tussen 3 en 17 jaar. De resultaten van een populatie-farmacokinetische analyse van deze onderzoeken hebben aangetoond dat, in vergelijking met volwassen reumatoïde artritis patiënten, pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg een verminderde systemische blootstelling hebben (gemeten aan C_{ss}) van A771726 (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Farmacokinetische gegevens bij ouderen (≥ 65 jaar) zijn beperkt, maar komen overeen met die bij jongvolwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies naar de acute toxiciteit is leflunomide, oraal en intraperitoneaal toegediend, bestudeerd bij muizen en ratten. Herhaalde orale toediening van leflunomide aan muizen gedurende maximaal 3 maanden, ratten en honden gedurende maximaal 6 maanden en aan apen gedurende maximaal 1 maand toonde aan dat de voornaamste doelorganen voor toxiciteit het beenmerg, het bloed, het maagdarmkanaal, de huid, de milt, de thymus en de lymfeklieren zijn. De voornaamste effecten waren anemie, leukopenie, verminderde aantallen bloedplaatjes en panmyelopathie en deze zijn een weerspiegeling van het basale werkingsmechanisme van het middel (remming van de DNA-synthese). In ratten en honden werden Heinz-lichaampjes en /of Howell-Jollylichaampjes gevonden. Andere effecten die gevonden werden op het hart, de lever, de cornea en de luchtwegen, konden verklaard worden als infecties ten gevolge van de immunosuppressie. Toxiciteit in dieren werd gevonden in doses die equivalent zijn aan therapeutische doses in de mens.

Leflunomide was niet mutageen. De minder belangrijke metaboliet TFMA (4-trifluormethylaniline) veroorzaakte echter *in vitro* clastogeniciteit en puntmutaties, terwijl er onvoldoende informatie beschikbaar was over het vermogen om dit effect ook *in vivo* te geven.

Tijdens een twee jaar durend carcinogeniteitsonderzoek bij ratten vertoonde leflunomide geen carcinogeniteit. In een carcinogeniteitsstudie bij muizen was sprake van een verhoogde incidentie van maligne lymfomen bij mannelijke dieren uit de groep die de hoogste dosering kreeg, hetgeen werd toegeschreven aan de immunosuppressieve werking van leflunomide. Bij vrouwelijke muizen werd een verhoogde incidentie van dosisafhankelijke bronchiolo-alveolaire adenomen en longcarcinomen

geconstateerd. De betekenis van de bevindingen in muizen in relatie tot het klinische gebruik van leflunomide bij de mens is niet bekend.

Leflunomide was niet antigeen in diermodellen.

Leflunomide was embryotoxisch en teratogeen bij ratten en konijnen bij doseringen zoals in het therapeutisch bereik bij de mens en het gaf negatieve effecten op de mannelijke voortplantingsorganen in toxiciteitsstudies met herhaalde doseringen. De fertiliteit werd niet verminderd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Repo 10 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Povidon
Crospovidon type A
Voorverstijfseld zetmeel (maïs)
Talk
Watervrij colloïdaal silica
Lactose watervrij
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Titaandioxide (E171)
Polydextrose (E1200)
Hypromellose (E464)
Triethylcitraat (E1505)
Macrogol 8000

Repo 20 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Povidon
Crospovidon type A
Voorverstijfseld zetmeel (maïs)
Talk
Watervrij colloïdaal silica
Lactose watervrij
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Titaandioxide (E171)
Hypromellose (E464)
Macrogol 400
IJzeroxide geel (E172)
Polysorbaat (E433)
Chinolinegeel aluminiumlak (E104)
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Repso 10 mg filmomhulde tabletten

HDPE tablettencontainer: 2 jaar

Blisterverpakking: 2 jaar

Repso 20 mg filmomhulde tabletten

HDPE tablettencontainer: 2 jaar

Blisterverpakking: 18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

HDPE tablettencontainer: Bewaren beneden 30°C.

Blisterverpakking: Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE tablettencontainer met polypropyleen draaidop. Verpakkingsgroottes met 30 en 100 filmomhulde tabletten.

OPA/Alu/PVC-Aluminium blisterverpakking. Verpakkingsgroottes met 28, 30 en 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/674/001-010

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 maart 2011

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke

mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

De vergunninghouder zal verzekeren dat alle artsen van wie verwacht wordt dat ze Repso zullen voorschrijven/gebruiken een educatief pakket voor artsen zullen ontvangen dat het volgende bevat:

- De Samenvatting van de Productkenmerken
- Een Brochure voor Artsen

De Brochure voor Artsen moet de volgende kernboodschappen bevatten:

- Dat er een risico op ernstige leverletsels bestaat en dat het bijgevolg belangrijk is om de ALT (SGPT)-spiegels regelmatig te meten om de leverfunctie te controleren. De informatie die gegeven wordt in de Brochure voor Artsen moet informatie bevatten over dosisverlaging, stopzetting en wash-out procedures.
- Het geïdentificeerde risico op synergetische hepato- of hematotoxiciteit bij combinatietherapie met andere DMARD's (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) (bijv. methotrexaat)
- Dat er een risico op teratogeniciteit bestaat en dat een zwangerschap bijgevolg vermeden moet worden tot de plasmaspiegels van leflunomide een aangepast niveau hebben bereikt. Artsen en patiënten moeten ingelicht worden dat er een ad hoc adviesdienst beschikbaar is om informatie te geven over de laboratoriumtest voor bepaling van de plasmaspiegels van leflunomide.
- Het risico op infecties, met inbegrip van opportunistische infecties, en de contra-indicatie voor gebruik bij immunodepressieve patiënten.
- De noodzaak om patiënten te adviseren over de belangrijke risico's in associatie met de behandeling met Leflunomide en over aangepaste voorzorgen bij gebruik van het geneesmiddel.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS/BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repsol 10 mg filmomhulde tabletten
leflunomide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg leflunomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lactose (zie bijsluiter voor meer informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Tabletten in zijn geheel doorslikken.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/674/003 28 filmomhulde tabletten
EU/1/11/674/004 30 filmomhulde tabletten
EU/1/11/674/005 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Repsol 10 mg filmomhulde tabletten

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repso 10 mg filmomhulde tabletten
leflunomide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS/FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repso 10 mg filmomhulde tabletten
leflunomide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg leflunomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lactose (zie bijsluiter voor meer informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Tabletten in zijn geheel doorslikken.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/674/001 30 filmomhulde tabletten
EU/1/11/674/002 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Repsol 10 mg filmomhulde tabletten

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repso 10 mg tabletten
leflunomide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 10 mg leflunomide

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose (zie bijsluiter voor meer informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 tabletten
100 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/674/001 30 filmomhulde tabletten
EU/1/11/674/002 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Repsol 10 mg filmomhulde tabletten

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS/BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repsol 20 mg filmomhulde tabletten
leflunomide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg leflunomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lactose (zie bijsluiter voor meer informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Tabletten in zijn geheel doorslikken.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/674/008 28 filmomhulde tabletten
EU/1/11/674/009 30 filmomhulde tabletten
EU/1/11/674/010 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Repsol 20 mg filmomhulde tabletten

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repso 20 mg filmomhulde tabletten
leflunomide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS/FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repso 20 mg filmomhulde tabletten
leflunomide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg leflunomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lactose (zie bijsluiter voor meer informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Tabletten in zijn geheel doorslikken.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/674/006 30 filmomhulde tabletten
EU/1/11/674/007 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Repsol 20 mg filmomhulde tabletten

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repsol 20 mg tabletten
leflunomide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 20 mg leflunomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose (zie bijsluiter voor meer informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 tabletten
100 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/674/006 30 filmomhulde tabletten
EU/1/11/674/007 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Repsol 20 mg filmomhulde tabletten

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Repo 10 mg filmomhulde tabletten leflunomide

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Repo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Repo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Repo behoort tot de groep geneesmiddelen die anti-reumamiddelen worden genoemd. De werkzame stof in Repo is leflunomide.

Repo wordt gebruikt om volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis of actieve artritis psoriatica te behandelen.

Reumatoïde artritis is een verlamrende vorm van artritis. De symptomen zijn onder andere ontsteking van gewrichten, zwelling, moeilijker bewegen en pijn. Andere symptomen die het hele lichaam betreffen zijn verlies van eetlust, koorts, verlies van energie en bloedarmoede (tekort aan rode bloedcellen).

Artritis psoriatica is de combinatie van psoriasis en artritis. De symptomen zijn onder andere ontsteking van gewrichten, zwelling, moeilijk bewegen, pijn en rode schilferige huidvlekken (huidletsels).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u **allergisch bent** voor leflunomide (vooral een ernstige huidreactie heeft gehad, vaak gepaard gaand met koorts, gewrichtspijn, rode vlekken op de huid, of blaren b.v. Stevens-Johnson syndroom) of voor één van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6. Of als u allergisch bent voor teriflunomide (gebruikt bij multiple sclerose).
- Als u **leverproblemen** hebt.
- Als u lijdt aan een ernstige aandoening die uw **immuunsysteem** aantast b.v. AIDS.
- Als u **problemen** hebt met uw **beenmerg**, of als u een laag aantal rode of witte bloedcellen of een verminderd aantal bloedplaatjes hebt, niet veroorzaakt door reumatoïde of psoriatische artritis.
- Als u lijdt aan een **ernstige infectie**.
- Als u matige tot ernstige **nierproblemen** hebt.
- Als u een zeer laag aantal **eiwitten in uw bloed** hebt (hypoproteïnemie).
- Als u **zwanger** bent, denkt dat u **zwanger kan zijn**, of **borstvoeding** geeft.

- Als u een vrouw bent die zwanger kan worden en geen effectieve anticonceptie gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt

- Als u eerder een **laag aantal witte of rode bloedcellen** heeft gehad (anemie of leukopenie), een **laag aantal bloedplaatjes**, wat een verhoogde kans geeft op bloedingsneiging of blauwe plekken (trombocytopenie), bij een **verminderde werking van het beenmerg** of wanneer u de kans loopt dat uw beenmerg niet goed werkt; uw arts kan u adviseren om bepaalde geneesmiddelen te gebruiken om Repso versneld uit uw bloed te verwijderen.
- Als u last krijgt van **opgezwollen, sponsachtig tandvlees, zweren en uitvallen van tanden** (een infectie in de mond bekend als ulceratieve stomatitis): neem dan contact op met uw arts, hij/zij kan u adviseren om te stoppen met het gebruik van Repso.
- Al u **overstapt op een ander geneesmiddel** voor de behandeling van uw reumatoïde artritis of als u recent geneesmiddelen heeft gebruikt die schadelijk waren voor uw lever of bloed; uw arts kan u adviseren om bepaalde geneesmiddelen te gebruiken om Repso versneld uit uw bloed te verwijderen of u nauwlettend in de gaten te houden wanneer u start met het gebruik van Repso.
- Als u ooit een **interstitiële longaandoening** heeft gehad (een gevoel van kortademigheid).
- Als u ooit **tuberculose** heeft gehad of in nauw contact bent geweest met iemand die tuberculose heeft of heeft gehad. Uw arts kan testen uitvoeren om na te gaan of u tuberculose heeft.
- Als u een **man** bent en een kind wil verwekken. Aangezien het niet uitgesloten kan worden dat Repso overgaat in het sperma, moet een betrouwbare anticonceptiemethode gebruikt worden tijdens de behandeling met Repso. Mannen die een kind willen verwekken, moeten contact opnemen met hun arts die hen kan adviseren te stoppen met de inname van Repso en bepaalde geneesmiddelen in te nemen om Repso snel en in voldoende mate uit hun lichaam te verwijderen. U zal dan een bloedtest moeten ondergaan om zeker te zijn dat Repso voldoende uit uw lichaam is verwijderd, en daarna moet u nog tenminste 3 maanden wachten om een kind te verwekken.

Repso kan soms problemen met uw bloed, lever, longen of zenuwen in uw armen of benen veroorzaken. Het kan ook sommige ernstige allergische reacties veroorzaken (inclusief geneesmiddelenreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)), of de kans op een ernstige infectie verhogen. Lees voor meer informatie hierover rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen).

Initieel komt DRESS voor als griepachtige symptomen en huiduitslag op het gezicht; gevolgd door meer verspreide huiduitslag en hoge temperatuur, verhoogde waarden van leverenzymen in het bloed, een verhoging van het aantal van een bepaalde soort witte bloedcellen (eosinofilie) en vergrote lymfeknopen.

Uw arts zal regelmatig **bloedonderzoek** uitvoeren, vóór en tijdens de behandeling met Repso, om uw bloedcellen en uw lever te controleren. Uw arts zal ook regelmatig uw bloeddruk controleren aangezien Repso een stijging van de bloeddruk kan veroorzaken.

Vertel het aan uw arts als u onverklaarde chronische diarree hebt. Uw arts kan besluiten aanvullende tests uit te voeren om de oorzaak vast te stellen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Repso wordt afgeraden voor gebruik bij kinderen en jongvolwassenen onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt, kort geleden heeft gebruikt of in de toekomst gaat gebruiken. Dit omvat ook vrij verkrijgbare geneesmiddelen.

Dit is bijzonder belangrijk wanneer u één van onderstaande middelen gebruikt:

- **Andere geneesmiddelen voor reumatoïde artritis**, zoals antimalariamiddelen (bijv. chloroquine en hydroxychloroquine), intramusculair of oraal goud, D-penicillamine, azathioprine en andere immunosuppressieve geneesmiddelen (bijv. methotrexaat), aangezien deze combinaties zijn af te raden

- **Warfarine** en andere orale geneesmiddelen die gebruikt worden om het bloed te verdunnen, want controle is nodig om het risico op bijwerkingen van dit geneesmiddel te verminderen
- **Teriflunomide** voor multipale sclerose
- **Repaglinide, pioglitazon, nateglinide** of **rosiglitazon** voor diabetes
- **Daunorubicine, doxorubicine, paclitaxel** of **topotecan** voor kanker
- **Duloxetine** voor depressie, urine-incontinentie of een nierziekte bij diabetici
- **Alosetron** voor de behandeling van ernstige diarree
- **Theofylline** voor astma
- **Tizanidine**, een spierontspanner
- **Orale anticonceptie** (met ethinylestradiol en levonorgestrel)
- **Cefaclor, benzylpenicilline** (penicilline G), **ciprofloxacine** voor infecties
- **Indomethacine, ketoprofen** voor pijn of ontsteking
- **Furosemide** voor hartaandoeningen (diureticum, plasmiddel)
- **Zidovudine** voor een hiv-infectie
- **Rosuvastatine, simvastatine, atorvastatine, pravastatine** voor hypercholesterolemie (hoge cholesterol)
- **Sulfasalazine** voor inflammatoire darmziekte of reumatoïde artritis
- **Colestyramine** (gebruikt om de cholesterolspiegels te verlagen en jeuk als gevolg van geelzucht te behandelen) of actieve kool aangezien deze geneesmiddelen de hoeveelheid Repso die geabsorbeerd wordt door het lichaam, kunnen verminderen.
- **Cimetidine**, een geneesmiddel voor de behandeling van brandend maagzuur en maagzweren.

Als u reeds een niet-steroïdaal **anti-inflammatoir geneesmiddel** (NSAID) en/of **corticosteroiden** inneemt, mag u deze blijven innemen nadat u met Repso bent gestart.

Vaccinaties

Als u gevaccineerd moet worden, vraag dan uw arts om advies. Sommige vaccinaties mogen niet toegediend worden terwijl u Repso inneemt, en gedurende een bepaalde periode na het stoppen van de behandeling.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Het drinken van alcohol tijdens de behandeling met Repso kan het risico op leverbeschadiging verhogen. Het wordt **niet aangeraden** om alcohol te drinken gedurende de behandeling met Repso.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik Repso **niet** als u **zwanger** bent of denkt te kunnen zijn. Als u zwanger bent of zwanger wordt terwijl u Repso inneemt, is het risico op een baby met ernstige geboortefwijkingen verhoogd. Vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen Repso niet nemen zonder betrouwbare anticonceptie te gebruiken; zij moeten betrouwbare anticonceptie gebruiken tot 2 jaar na de behandeling.

Vertel uw arts als u van plan bent zwanger te worden na het stoppen met Repso, aangezien u zeker moet weten dat alle sporen van Repso uit uw lichaam verdwenen zijn vóór u probeert zwanger te worden. Dit kan maximaal 2 jaar duren. Deze wachperiode kan verkort worden tot enkele weken door bepaalde geneesmiddelen te nemen die de verwijdering van Repso uit uw lichaam versnellen. In beide gevallen moet een bloedtest worden gedaan om er zeker van te zijn dat Repso in voldoende mate uit het lichaam is verwijderd en dan dient u ten minste nog een maand te wachten voordat u zwanger mag worden.

Voor meer informatie over de tests kunt u contact opnemen met uw arts.

Als u vermoedt dat u zwanger bent terwijl u Repso gebruikt of in de twee jaar na het stoppen met de behandeling, dient u **onmiddellijk** contact op te nemen met uw arts voor een zwangerschapstest. Als de test bevestigt dat u zwanger bent, kan uw arts u een behandeling met bepaalde geneesmiddelen voorstellen om Repso snel en in voldoende mate uit uw lichaam te verwijderen, aangezien dat het risico voor uw baby kan verkleinen.

Gebruik Repso **niet** als u **borstvoeding geeft**, aangezien leflunomide wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Repso kan u een duizelig gevoel geven. Dit kan uw concentratie- en reactievermogen beïnvloeden.

Bestuur geen voertuigen en bedien geen machines als u hier last van hebt.

Repso bevat lactose

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De arts die u Repso heeft voorgeschreven en die toezicht houdt wanneer u dit gebruikt dient ervaring te hebben met de behandeling van reumatoïde artritis en artritis psoriatica.

De gebruikelijke aanvangsdosering is 100 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen. Vervolgens is de dosering:

- Voor reumatoïde artritis: 10 mg of 20 mg eenmaal daags afhankelijk van de ernst van de ziekte.
- Voor artritis psoriatica: 20 mg eenmaal daags.

Slik de tablet in zijn geheel door met voldoende **water**.

Repso tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Het kan ongeveer 4 weken of langer duren voordat u een verbetering van uw toestand opmerkt. Sommige patiënten ervaren zelfs na 4 tot 6 maanden behandeling nog verdere verbeteringen.

U zult Repso gewoonlijk langdurig gebruiken.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u of iemand anders veel tabletten tegelijk heeft doorgeslikt of wanneer u vermoedt dat een kind tabletten heeft doorgeslikt, neem dan direct contact op met de eerste hulp afdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis of met uw arts. Neem deze bijsluiter, overgebleven tabletten en de verpakking mee naar het ziekenhuis of uw arts, zodat men kan zien welke tabletten ingenomen zijn.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosering vergeten bent, neem deze dan in zodra u dit merkt. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Raadpleeg uw arts **onmiddellijk** en stop de inname van Repso

- Als u een **zwakte** ervaart, lichthoofdig of duizelig bent of als u **ademhalingsmoeilijkheden** hebt, aangezien deze symptomen kunnen wijzen op een ernstige allergische reactie.
- Als u **huiduitslag** of **mondzweren** ontwikkelt, aangezien dit kan wijzen op ernstige, soms levensbedreigende reacties (bijv. Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse,

erythema multiforme geneesmiddelenreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)), zie rubriek 2.

Raadpleeg uw arts **onmiddellijk** als u één van de volgende symptomen vertoont

- **Een bleke huid, vermoeidheid, of blauwe plekken** aangezien dit kan wijzen op bloedstoornissen als gevolg van een onbalans in de verschillende types bloedcellen waaruit het bloed is samengesteld.
- **Vermoeidheid, buikpijn of geelzucht** (gele verkleuring van de ogen of de huid) aangezien dit kan wijzen op ernstige aandoeningen zoals leverinsufficiëntie, die fataal kan zijn.
- Symptomen van een infectie zoals **koorts, keelpijn of hoest**, aangezien dit geneesmiddel het risico op een ernstige, eventueel levensbedreigende infectie kan verhogen.
- **Hoest of ademhalingsproblemen** aangezien dit kan wijzen op problemen met de longen (interstitiële longaandoening of pulmonale hypertensie).
- Ongewone tinteling, zwakte of pijn in uw handen of voeten, aangezien deze kunnen wijzen op problemen met uw zenuwen (perifere neuropathie).

Andere bijwerkingen

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Een lichte verhoging van de bloeddruk.
- Een lichte afname van het aantal witte bloedlichaampjes, wat de kans op infecties verhoogt (leukopenie).
- Abnormale gewaarwordingen op de huid zoals branderigheid, prikkelingen, jeuk of tintelingen (paresthesie).
- Hoofdpijn.
- Duizeligheid.
- Diarree.
- Colitis.
- Misselijkheid.
- Overgeven.
- Ontsteking van de mond of mondzwieren.
- Buikpijn.
- Toegenomen haaruitval.
- Eczeem.
- Huiduitslag.
- Jeuk.
- Droge huid.
- Pijn, zwelling en gevoeligheid gewoonlijk in de hand, pols of voet.
- Een stijging van sommige enzymen in het bloed (creatine fosfokinase).
- Verlies van eetlust.
- Gewichtsverlies (meestal onbetekenend).
- Gemis of verlies van kracht (zwakte).
- Lichte allergische reacties.
- Een verhoging van de uitslagen van sommige levertesten.
- Problemen met de zenuwen van de armen of benen (perifere neuropathie).

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Een afname van aantal rode bloedlichaampjes wat een bleke huid, zwakte of ademhalingsmoeilijkheden kan veroorzaken en (bloedarmoede).
- Een lichte afname van het aantal bloedplaatjes, wat de kans op bloedingen of blauwe plekken kan verhogen.
- Smaakstoornissen.
- Netelroos (urticaria).
- Scheuren van een pees.
- Lage kaliumspiegel in het bloed wat spierzwakte, zenuwachtige bewegingen en abnormaal hartritme kan veroorzaken.
- Een stijging van de vetspiegels in het bloed (cholesterol en triglyceriden).

- Een daling van de fosfaatspiegels in het bloed.
- Angst.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 1000 mensen)

- Ernstige verhoging van de bloeddruk.
- Afname van het aantal bloedcellen (pancytopenie).
- Een duidelijke afname van het aantal witte bloedcellen, wat de kans op infecties kan verhogen (leukopenie).
- Een toename van het aantal bloedcellen, eosinofielen genoemd (eosinofilie).
- Longontsteking (interstitiële longaandoening), wat fataal kan zijn.
- Een stijging van lactaatdehydrogenase (een bloedenzym).
- Ernstige infecties (waaronder sepsis) genoemd, die fataal kunnen zijn.
- Hepatitis (leverontsteking).
- Geelverkleuring van de huid of oogwit veroorzaakt door lever- of bloedproblemen (geelzucht).

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10.000 mensen)

- Een infectie gekenmerkt door hoge koorts, ruwe keel, huidwonden en extreme afname van witte bloedlichaampjes (agranulocytose).
- Ontsteking van de alvleesklier, wat ernstige buik- en rugpijn kan veroorzaken.
- Ernstige, soms levensbedreigende reacties (Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme).
- Ernstige allergische reactie.
- Ontsteking van de kleine bloedvaten (vasculitis, inclusief necrotiserende vasculitis van de huid).
- Problemen met de zenuwen in de armen en benen (perifere neuropathie),
- Ernstig leverletsel (zoals leverinsufficiëntie of necrose) die fataal kan zijn.

Andere bijwerkingen zoals nierfalen, een verlaging van de urinezuurspiegels in uw bloed, pulmonale hypertensie, mannelijke onvruchtbaarheid (die omkeerbaar is wanneer de behandeling met dit middel wordt gestopt), lupus ter hoogte van de huid (gekaracteriseerd door huiduitslag/rode vlekken van delen van de huid die aan licht worden blootgesteld), en psoriasis (eerste optreden of verergering ervan) en DRESS (zie hierboven en rubriek 2) kunnen ook optreden met een onbekende frequentie.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de buitenverpakking, blisterverpakking of tablettencontainer na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Tabletten in tablettencontainer: bewaren beneden 30°C.

Tabletten in blisterverpakking: bewaren beneden 25°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is leflunomide.
 - Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg leflunomide
- De andere stoffen in dit middel zijn (zie rubriek 2 “Repsa bevat lactose”)
 - Tabletkern: lactosemonohydraat, povidon, crospovidon type A, voorverstijfseld zetmeel (maïs), talk, watervrij colloïdaal silica, lactose watervrij en magnesiumstearaat.
 - Tabletomhulling: titaandioxide, polydextrose, hypromellose, triethylcitraat en macrogol 8000.

Hoe ziet dit middel eruit en hoeveel zit er in een verpakking

Repsa 10 mg filmomhulde tabletten zijn witte, ronde filmomhulde tabletten met de inscriptie “10” op één zijde en “L” op de andere zijde.

Repsa geleverd in tablettencontainers is verkrijgbaar in verpakgroottes à 30 en 100 filmomhulde tabletten.

Repsa geleverd in blisterverpakkingen is verkrijgbaar in verpakgroottes à 28, 30 en 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikant

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Repo 20 mg filmomhulde tabletten leflunomide

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Repo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Repo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Repo behoort tot de groep geneesmiddelen die anti-reumamiddelen worden genoemd. De werkzame stof in Repo is leflunomide.

Repo wordt gebruikt om volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis of actieve artritis psoriatica te behandelen.

Reumatoïde artritis is een verlamrende vorm van artritis. De symptomen zijn onder andere ontsteking van gewrichten, zwelling, moeilijker bewegen en pijn. Andere symptomen die het hele lichaam betreffen zijn verlies van eetlust, koorts, verlies van energie en bloedarmoede (tekort aan rode bloedcellen).

Artritis psoriatica is de combinatie van psoriasis en artritis. De symptomen zijn onder andere ontsteking van gewrichten, zwelling, moeilijk bewegen, pijn en rode schilferige huidvlekken (huidletsels).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u **allergisch bent** voor leflunomide (vooral een ernstige huidreactie heeft gehad, vaak gepaard gaand met koorts, gewrichtspijn, rode vlekken op de huid, of blaren b.v. Stevens-Johnson syndroom) of voor één van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6. Of als u allergisch bent voor teriflunomide (gebruikt bij multiple sclerose).
- Als u **leverproblemen** hebt.
- Als u lijdt aan een ernstige aandoening die uw **immuunsysteem** aantast b.v. AIDS.
- Als u **problemen** hebt met uw **beenmerg**, of als u een laag aantal rode of witte bloedcellen of een verminderd aantal bloedplaatjes hebt, niet veroorzaakt door reumatoïde of psoriatische artritis.
- Als u lijdt aan een **ernstige infectie**.
- Als u matige tot ernstige **nierproblemen** hebt.
- Als u een zeer laag aantal **eiwitten in uw bloed** hebt (hypoproteïnemie).
- Als u **zwanger** bent denkt dat u **zwanger kan zijn**, of **borstvoeding** geeft.

- Als u een vrouw bent die zwanger kan worden en geen effectieve anticonceptie gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt

- Als u eerder een **laag aantal witte of rode bloedcellen** heeft gehad (anemie of leukopenie), een **laag aantal bloedplaatjes**, wat een verhoogde kans geeft op bloedingsneiging of blauwe plekken (trombocytopenie), bij een **verminderde werking van het beenmerg** of wanneer u de kans loopt dat uw beenmerg niet goed werkt; uw arts kan u adviseren om bepaalde geneesmiddelen te gebruiken om Repso versneld uit uw bloed te verwijderen.
- Als u last krijgt van **opgezwollen, sponsachtig tandvlees, zweren en uitvallen van tanden** (een infectie in de mond bekend als ulceratieve stomatitis): neem dan contact op met uw arts, hij/zij kan u adviseren om te stoppen met het gebruik van Repso.
- Al u **overstapt op een ander geneesmiddel** voor de behandeling van uw reumatoïde artritis of als u recent geneesmiddelen heeft gebruikt die schadelijk waren voor uw lever of bloed; uw arts kan u adviseren om bepaalde geneesmiddelen te gebruiken om Repso versneld uit uw bloed te verwijderen of u nauwlettend in de gaten te houden wanneer u start met het gebruik van Repso.
- Als u ooit een **interstitiële longaandoening** heeft gehad (een gevoel van kortademigheid).
- Als u ooit **tuberculose** heeft gehad of in nauw contact bent geweest met iemand die tuberculose heeft of heeft gehad. Uw arts kan testen uitvoeren om na te gaan of u tuberculose heeft.
- Als u een **man** bent en een kind wil verwekken. Aangezien het niet uitgesloten kan worden dat Repso overgaat in het sperma, moet een betrouwbare anticonceptiemethode gebruikt worden tijdens de behandeling met Repso. Mannen die een kind willen verwekken, moeten contact opnemen met hun arts die hen kan adviseren te stoppen met de inname van Repso en bepaalde geneesmiddelen in te nemen om Repso snel en in voldoende mate uit hun lichaam te verwijderen. U zal dan een bloedtest moeten ondergaan om zeker te zijn dat Repso voldoende uit uw lichaam is verwijderd, en daarna moet u nog tenminste 3 maanden wachten om een kind te verwekken.

Repso kan soms problemen met uw bloed, lever, longen of zenuwen in uw armen of benen veroorzaken. Het kan ook sommige ernstige allergische reacties veroorzaken (inclusief geneesmiddelenreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)), of de kans op een ernstige infectie verhogen. Lees voor meer informatie hierover rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen).

Initieel komt DRESS voor als griepachtige symptomen en huiduitslag op het gezicht; gevolgd door meer verspreide huiduitslag en hoge temperatuur, verhoogde waarden van leverenzymen in het bloed, een verhoging van het aantal van een bepaalde soort witte bloedcellen (eosinofilie) en vergrote lymfeknopen.

Uw arts zal regelmatig **bloedonderzoek** uitvoeren, vóór en tijdens de behandeling met Repso, om uw bloedcellen en uw lever te controleren. Uw arts zal ook regelmatig uw bloeddruk controleren aangezien Repso een stijging van de bloeddruk kan veroorzaken.

Vertel het aan uw arts als u onverklaarde chronische diarree hebt. Uw arts kan besluiten aanvullende tests uit te voeren om de oorzaak vast te stellen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Repso wordt afgeraden voor gebruik bij kinderen en jongvolwassenen onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt, kort geleden heeft gebruikt of in de toekomst gaat gebruiken. Dit omvat ook vrij verkrijgbare geneesmiddelen.

Dit is bijzonder belangrijk wanneer u één van onderstaande middelen gebruikt:

- **Andere geneesmiddelen voor reumatoïde artritis**, zoals antimalariamiddelen (bijv. chloroquine en hydroxychloroquine), intramusculair of oraal goud, D-penicillamine, azathioprine en andere immunosuppressieve geneesmiddelen (bijv. methotrexaat), aangezien deze combinaties zijn af te raden

- **Warfarine** en andere orale geneesmiddelen die gebruikt worden om het bloed te verdunnen, want controle is nodig om het risico op bijwerkingen van dit geneesmiddel te verminderen
- **Teriflunomide** voor multipale sclerose
- **Repaglinide, pioglitazon, nateglinide** of **rosiglitazon** voor diabetes
- **Daunorubicine, doxorubicine, paclitaxel** of **topotecan** voor kanker
- **Duloxetine** voor depressie, urine-incontinentie of een nierziekte bij diabetici
- **Alosetron** voor de behandeling van ernstige diarree
- **Theofylline** voor astma
- **Tizanidine**, een spierontspanner
- **Orale anticonceptie** (met ethinylestradiol en levonorgestrel)
- **Cefaclor, benzylpenicilline** (penicilline G), **ciprofloxacine** voor infecties
- **Indomethacine, ketoprofen** voor pijn of ontsteking
- **Furosemide** voor hartaandoeningen (diureticum, plasmiddel)
- **Zidovudine** voor een hiv-infectie
- **Rosuvastatine, simvastatine, atorvastatine, pravastatine** voor hypercholesterolemie (hoge cholesterol)
- **Sulfasalazine** voor inflammatoire darmziekte of reumatoïde artritis
- **Colestyramine** (gebruikt om de cholesterolspiegels te verlagen en jeuk als gevolg van geelzucht te behandelen) of actieve kool aangezien deze geneesmiddelen de hoeveelheid Repso die geabsorbeerd wordt door het lichaam, kunnen verminderen.
- **Cimetidine**, een geneesmiddel voor de behandeling van brandend maagzuur en maagzweren.

Als u reeds een niet-steroïdaal **anti-inflammatoir geneesmiddel** (NSAID) en/of **corticosteroiden** inneemt, mag u deze blijven innemen nadat u met Repso bent gestart.

Vaccinaties

Als u gevaccineerd moet worden, vraag dan uw arts om advies. Sommige vaccinaties mogen niet toegediend worden terwijl u Repso inneemt, en gedurende een bepaalde periode na het stoppen van de behandeling.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Het drinken van alcohol tijdens de behandeling met Repso kan het risico op leverbeschadiging verhogen. Het wordt **niet aangeraden** om alcohol te drinken gedurende de behandeling met Repso.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik Repso **niet** als u **zwanger** bent of denkt te kunnen zijn. Als u zwanger bent of zwanger wordt terwijl u Repso inneemt, is het risico op een baby met ernstige geboortefwijkingen verhoogd. Vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen Repso niet nemen zonder betrouwbare anticonceptie te gebruiken; zij moeten betrouwbare anticonceptie gebruiken tot 2 jaar na de behandeling.

Vertel uw arts als u van plan bent zwanger te worden na het stoppen met Repso, aangezien u zeker moet weten dat alle sporen van Repso uit uw lichaam verdwenen zijn vóór u probeert zwanger te worden. Dit kan maximaal 2 jaar duren. Deze wachperiode kan verkort worden tot enkele weken door bepaalde geneesmiddelen te nemen die de verwijdering van Repso uit uw lichaam versnellen. In beide gevallen moet een bloedtest worden gedaan om er zeker van te zijn dat Repso in voldoende mate uit het lichaam is verwijderd en dan dient u ten minste nog een maand te wachten voordat u zwanger mag worden.

Voor meer informatie over de tests kunt u contact opnemen met uw arts.

Als u vermoedt dat u zwanger bent terwijl u Repso gebruikt of in de twee jaar na het stoppen met de behandeling, dient u **onmiddellijk** contact op te nemen met uw arts voor een zwangerschapstest. Als de test bevestigt dat u zwanger bent, kan uw arts u een behandeling met bepaalde geneesmiddelen voorstellen om Repso snel en in voldoende mate uit uw lichaam te verwijderen, aangezien dat het risico voor uw baby kan verkleinen.

Gebruik Repso **niet** als u **borstvoeding geeft**, aangezien leflunomide wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Repso kan u een duizelig gevoel geven. Dit kan uw concentratie- en reactievermogen beïnvloeden. **Bestuur geen voertuigen en bedien geen machines als u hier last van hebt.**

Repso bevat lactose

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De arts die u Repso heeft voorgeschreven en die toezicht houdt wanneer u dit gebruikt dient ervaring te hebben met de behandeling van reumatoïde artritis en artritis psoriatica.

De gebruikelijke aanvangsdosering is 100 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen. Vervolgens is de dosering:

- Voor reumatoïde artritis: 10 mg of 20 mg eenmaal daags afhankelijk van de ernst van de ziekte.
- Voor artritis psoriatica: 20 mg eenmaal daags.

Slik de tablet in zijn geheel door met voldoende **water**.

Repso tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Het kan ongeveer 4 weken of langer duren voordat u een verbetering van uw toestand opmerkt. Sommige patiënten ervaren zelfs na 4 tot 6 maanden behandeling nog verdere verbeteringen.

U zult Repso gewoonlijk langdurig gebruiken.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u of iemand anders veel tabletten tegelijk heeft doorgeslikt of wanneer u vermoedt dat een kind tabletten heeft doorgeslikt, neem dan direct contact op met de eerste hulp afdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis of met uw arts. Neem deze bijsluiter, overgebleven tabletten en de verpakking mee naar het ziekenhuis of uw arts, zodat men kan zien welke tabletten ingenomen zijn.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosering vergeten bent, neem deze dan in zodra u dit merkt. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Raadpleeg uw arts **onmiddellijk** en stop de inname van Repso

- Als u een **zwakte** ervaart, lichthoofdig of duizelig bent of als u **ademhalingsmoeilijkheden** hebt, aangezien deze symptomen kunnen wijzen op een ernstige allergische reactie.
- Als u **huiduitslag** of **mondzweren** ontwikkelt, aangezien dit kan wijzen op ernstige, soms levensbedreigende reacties (bijv. Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse,

erythema multiforme geneesmiddelenreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)), zie rubriek 2.

Raadpleeg uw arts **onmiddellijk** als u één van de volgende symptomen vertoont

- **Een bleke huid, vermoeidheid, of blauwe plekken** aangezien dit kan wijzen op bloedstoornissen als gevolg van een onbalans in de verschillende types bloedcellen waaruit het bloed is samengesteld.
- **Vermoeidheid, buikpijn of geelzucht** (gele verkleuring van de ogen of de huid) aangezien dit kan wijzen op ernstige aandoeningen zoals leverinsufficiëntie, die fataal kan zijn.
- Symptomen van een infectie zoals **koorts, keelpijn of hoest**, aangezien dit geneesmiddel het risico op een ernstige, eventueel levensbedreigende infectie kan verhogen.
- **Hoest of ademhalingsproblemen** aangezien dit kan wijzen op problemen met de longen (interstitiële longaandoening of pulmonale hypertensie).
- Ongewone tinteling, zwakte of pijn in uw handen of voeten, aangezien deze kunnen wijzen op problemen met uw zenuwen (perifere neuropathie).

Andere bijwerkingen

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Een lichte verhoging van de bloeddruk.
- Een lichte afname van het aantal witte bloedlichaampjes, wat de kans op infecties verhoogt (leukopenie).
- Abnormale gewaarwordingen op de huid zoals branderigheid, prikkelingen, jeuk of tintelingen (paresthesie).
- Hoofdpijn.
- Duizeligheid.
- Diarree.
- Colitis.
- Misselijkheid.
- Overgeven.
- Ontsteking van de mond of mondzwieren.
- Buikpijn.
- Toegenomen haaruitval.
- Eczeem.
- Huiduitslag.
- Jeuk.
- Droge huid.
- Pijn, zwelling en gevoeligheid gewoonlijk in de hand, pols of voet.
- Een stijging van sommige enzymen in het bloed (creatine fosfokinase).
- Verlies van eetlust.
- Gewichtsverlies (meestal onbetekenend).
- Gemis of verlies van kracht (zwakte).
- Lichte allergische reacties.
- Een verhoging van de uitslagen van sommige levertesten.
- Problemen met de zenuwen van de armen of benen (perifere neuropathie).

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Een afname van aantal rode bloedlichaampjes wat een bleke huid, zwakte of ademhalingsmoeilijkheden kan veroorzaken en (bloedarmoede).
- Een lichte afname van het aantal bloedplaatjes, wat de kans op bloedingen of blauwe plekken kan verhogen.
- Smaakstoornissen.
- Netelroos (urticaria).
- Scheuren van een pees.
- Lage kaliumspiegel in het bloed wat spierzwakte, zenuwachtige bewegingen en abnormaal hartritme kan veroorzaken.
- Een stijging van de vetspiegels in het bloed (cholesterol en triglyceriden).

- Een daling van de fosfaatspiegels in het bloed.
- Angst.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 1000 mensen)

- Ernstige verhoging van de bloeddruk.
- Afname van het aantal bloedcellen (pancytopenie)
- Een duidelijke afname van het aantal witte bloedcellen, wat de kans op infecties kan verhogen (leukopenie).
- Een toename van het aantal bloedcellen, eosinofielen genoemd (eosinofilie).
- Longontsteking (interstitiële longaandoening), wat fataal kan zijn.
- Een stijging van lactaatdehydrogenase (een bloedenzym).
- Ernstige infecties (waaronder sepsis) genoemd, die fataal kunnen zijn.
- Hepatitis (leverontsteking).
- Geelverkleuring van de huid of het oogwit, veroorzaakt door lever- of bloedproblemen (geelzucht).

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10.000 mensen)

- Een infectie gekenmerkt door hoge koorts, ruwe keel, huidwonden en extreme afname van witte bloedlichaampjes (agranulocytose).
- Ontsteking van de alvleesklier, wat ernstige buik- en rugpijn kan veroorzaken.
- Ernstige, soms levensbedreigende reacties (Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme).
- Ernstige allergische reactie.
- Ontsteking van de kleine bloedvaten (vasculitis, inclusief necrotiserende vasculitis van de huid).
- Problemen met de zenuwen in de armen en benen (perifere neuropathie),
- Ernstig leverletsel (zoals leverinsufficiëntie of necrose) die fataal kan zijn.

Andere bijwerkingen zoals nierfalen, een verlaging van de urinezuurspiegels in uw bloed, pulmonale hypertensie, mannelijke onvruchtbaarheid (die omkeerbaar is wanneer de behandeling met dit middel wordt gestopt), lupus ter hoogte van de huid (gekarakteriseerd door huiduitslag/rode vlekken van delen van de huid die aan licht worden blootgesteld) en psoriasis (eerste optreden of verergering ervan) en DRESS (zie hierboven en rubriek 2) kunnen ook optreden met een onbekende frequentie.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de buitenverpakking, blisterverpakking of tablettencontainer na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Tabletten in tablettencontainer: bewaren beneden 30°C.

Tabletten in blisterverpakking: bewaren beneden 25°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is leflunomide.
 - Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg leflunomide
- De andere stoffen in dit middel zijn (zie rubriek 2 “Repso bevat lactose”)
 - Tabletkern: lactosemonohydraat, povidon, crospovidon type A, voorverstijfseld zetmeel (maïs), talk, watervrij colloïdaal silica, lactose watervrij en magnesiumstearaat.
 - Tabletomhulling: titaandioxide, hypromellose, macrogol 400, ijzeroxide geel, polysorbaat, chinoline geel aluminiumlak en indigokarmijn aluminiumlak.

Hoe ziet dit middel eruit en hoeveel zit er in een verpakking

Repso 20 mg filmomhulde tabletten zijn donker beige, driehoekig gevormde, filmomhulde tabletten met de inscriptie “20” op één zijde en “L” op de andere zijde.

Repso geleverd in tablettencontainers is verkrijgbaar in verpakgroottes à 30 en 100 filmomhulde tabletten.

Repso geleverd in blisterverpakkingen is verkrijgbaar in verpakgroottes à 28, 30 en 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikant

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.