

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repo 10 mg tabletki powlekane
Repo 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Repo 10 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg leflunomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 97,25 mg laktozy jednowodnej i 3,125 mg laktozy bezwodnej.

Repo 20 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg leflunomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 194,5 mg laktozy jednowodnej i 6,25 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Repo 10 mg tabletki powlekane

Białe, okrągłe, tabletki powlekane z wytłoczeniem „10” na jednej stronie i „L” na drugiej.

Repo 20 mg tabletki powlekane

Ciemno beżowe tabletki powlekane w kształcie trójkąta z wytłoczeniem „20” na jednej stronie i „L” na drugiej.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leflunomid wskazany jest w leczeniu u dorosłych pacjentów z

- czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów jako produkt leczniczy należący do grupy leków przeciwrheumatycznych, modyfikujących przebieg choroby (ang. DMARD – *Disease-Modifying Antirheumatic Drug*);
- czynną postacią artropatii łuszczycowej.

Niedawne lub równoczesne leczenie pacjenta produktami leczniczymi z grupy DMARD (np. metotreksat), wykazującymi hepatotoksyczne lub hematotoksyczne działanie może zwiększać zagrożenie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; dlatego też decyzję o rozpoczęciu stosowania leflunomidu należy poprzedzić wnikliwą analizą spodziewanych korzyści w stosunku do możliwych zagrożeń.

Co więcej, zastąpienie leflunomidu innym produktem leczniczym z grupy DMARD bez przeprowadzenia procedury wymywania (patrz punkt 4.4), może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nawet po długim czasie od momentu zmiany produktu leczniczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone i nadzorowane przez specjalistów mających doświadczenie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Należy kontrolować aktywność aminotransferazy alaninowej (ALAT) lub transferazy glutaminowopirogronowej surowicy (SGPT) oraz morfologię krwi, w tym obraz białych krwinek i liczbę płytek, równocześnie i z jednakową częstością:

- przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem
- co dwa tygodnie przez pierwszych sześć miesięcy terapii
- a następnie co 8 tygodni (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

- W reumatoidalnym zapaleniu stawów: leczenie leflunomidem rozpoczyna się zwykle od dawki początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby. Pomińnięcie dawki początkowej może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 5.1).

Zalecana dawka podtrzymująca w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosi 10 mg do 20 mg jeden raz na dobę. Pacjenci mogą rozpocząć leczenie leflunomidem od dawki 10 mg lub 20 mg, w zależności od ciężkości (aktywności) choroby.

W atropii łuszcycowej: leczenie leflunomidem rozpoczyna się od podania dawki początkowej 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej przez 3 doby.

Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg jeden raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Działanie terapeutyczne widoczne jest zwykle po 4 do 6 tygodni i stan pacjenta może ulegać dalszej poprawie przez 4 do 6 miesięcy.

Nieznaczna niewydolność nerek nie powoduje konieczności dostosowania dawki.

Dostosowanie dawki nie jest również konieczne u pacjentów powyżej 65. roku życia.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Repso nie jest zalecany do leczenia pacjentów poniżej 18 lat, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (ang. JRA - *Juvenile Rheumatoid Arthritis*) nie były badane (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego Repso to tabletki przeznaczone do podania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Przyjmowanie produktu leczniczego Repso w trakcie posiłku nie wpływa na jego wchłanianie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość (szczególnie pacjenci, u których wystąpiły w przeszłości: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, rumień wielopostaciowy) na substancję czynną, na główny aktywny metabolit teriflunomid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby,
- Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności np. AIDS,

- Pacjenci ze znacznym zaburzeniem czynności szpiku lub znaczną anemią, leukopenią, neutropenią czy trombocytopenią wywołanymi przez inne czynniki niż reumatoidalne,
- Pacjenci z ciężkimi zakażeniami (patrz punkt 4.4),
- Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek, ponieważ brak jest wystarczających danych klinicznych o stosowaniu produktu leczniczego w tej grupie pacjentów,
- Pacjenci z ciężką hipoproteinemią np. w zespole nerczycowym,
- Kobiety ciężarne lub w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji w czasie leczenia leflunomidem i po zakończeniu leczenia tak długo, aż stężenie czynnego metabolitu w surowicy zmniejszy się do wartości nie większej niż 0,02 mg/l (patrz punkt 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem należy wykluczyć ciążę,
- Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się równoczesnego podawania innych produktów leczniczych z grupy DMARD wykazujących hepatotoksyczne lub hematotoksyczne działanie (np. metotrexat).

Czynny metabolit leflunomidu A771726 ma długi okres półtrwania, wynoszący zwykle 1 do 4 tygodni. Nawet po zaprzestaniu leczenia leflunomidem mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane (np. uszkodzenie wątroby, toksyczne działanie na układ krwiotwórczy lub reakcje alergiczne, patrz poniżej). W przypadku wystąpienia takich działań lub w innych przypadkach, gdy A771726 musi być szybko usunięty z organizmu należy zastosować procedurę wymywania. Procedura może być powtórzona jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Procedura wymywania i inne zalecane działania w przypadku niezamierzonej ciąży, patrz punkt 4.6.

Reakcje dotyczące wątroby

Znane są bardzo rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby, w tym przypadki śmiertelne, występujące podczas leczenia leflunomidem. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii. Przypadki, o których mowa miały miejsce często, jeśli równocześnie podawano pacjentom inne leki o działaniu hepatotoksycznym. Bardzo istotne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących monitorowania pacjentów w trakcie leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem oraz z taką samą częstością, jak kontrole morfologii (co dwa tygodnie), należy kontrolować aktywność AIAT (SGPT) w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii i następnie w odstępach 8-tygodniowych.

W przypadku, kiedy aktywność AIAT (SGPT) jest 2 do 3 razy większa niż górna granica normy należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego z 20 mg do 10 mg i monitorować w odstępie tygodniowym. Jeżeli aktywność AIAT (SGPT) utrzymuje się na poziomie 2 razy wyższym od górnej granicy normy lub jest więcej niż 3 razy większa od górnej granicy normy należy przerwać podawanie leflunomidu i rozpocząć procedurę wymywania. Po przerwaniu podawania leflunomidu zaleca się dalsze monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych do momentu uzyskania prawidłowych wyników.

W trakcie stosowania leflunomidu nie wolno spożywać alkoholu ze względu na możliwość wystąpienia dodatkowego działania uszkadzającego wątrobę.

Ponieważ czynny metabolit leflunomidu A771726 w dużym stopniu wiąże się z białkami, jest metabolizowany przez wątrobę i wydzielany z żółcią można oczekiwać, że jego stężenie w osoczu

u pacjentów z hipoproteinemią będzie zwiększone. Ciężka hipoproteinemia lub zaburzenie czynności wątroby stanowi przeciwwskazanie do stosowania produktu leczniczego Repso (patrz punkt 4.3).

Zapalenie okrężnicy

U pacjentów leczonych leflunomidem zgłaszano zapalenie okrężnicy, w tym mikroskopowe zapalenie okrężnicy. W przypadku pacjentów leczonych leflunomidem, u których wystąpiła niewyjaśniona przewlekła biegunka, należy przeprowadzić odpowiednie procedury diagnostyczne.

Reakcje dotyczące układu krwiotwórczego

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem, co 2 tygodnie przez pierwsze 6 miesięcy stosowania produktu leczniczego, a następnie co 8 tygodni musi być przeprowadzone równoczesne badanie aktywności ALAT z badaniem morfologii krwi, w tym oznaczenia całkowitej liczby i obrazu białych krwinek oraz liczby płytek krwi.

Ryzyko wystąpienia zaburzeń hematologicznych jest większe u pacjentów, u których przed leczeniem występowała niedokrwistość, leukopenia i (lub) trombocytopenia, a także u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku jak również u zagrożonych ryzykiem zahamowania czynności szpiku. Jeżeli takie zaburzenia wystąpią należy rozważyć możliwość przeprowadzenia procesu wymywania (patrz niżej) w celu zmniejszenia stężenia A771726 w osoczu.

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, konieczne jest przerwanie podawania produktu leczniczego Repso i innych stosowanych równocześnie leków o działaniu hamującym czynność szpiku oraz rozpoczęcie procedury wymywania.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Nie przeprowadzono randomizowanych badań dotyczących stosowania leflunomidu z lekami przeciwmalarycznymi stosowanymi w chorobach reumatycznych (np. chlorochina i hydroksychlorochina), preparatami złota podawanymi doustnie lub domięśniowo, D-penicylaminą, azatiopryną i innymi lekami immunosupresyjnymi w tym inhibitorami czynnika martwicy nowotworów TNF- α (z wyjątkiem metotreksatu, patrz punkt 4.5). Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem powyższych produktów leczniczych jest nieznane, szczególnie w przypadku długotrwałej terapii. Jednoczesne podawanie leflunomidu z innymi produktami leczniczymi należącymi do grupy DMARD (np. metotreksat) nie jest zalecane, ponieważ takie postępowanie terapeutyczne może prowadzić do wystąpienia addytywnego lub nawet synergistycznego działania toksycznego (np. działania hepato- lub hematotoksyczne).

Jednoczesne podawanie teriflunomidu z leflunomidem nie jest zalecane, gdyż leflunomid jest związkiem macierzystym teriflunomidu.

Zamiana na inny produkt leczniczy

Ponieważ leflunomid przez długi czas utrzymuje się w organizmie, zamiana na inny produkt leczniczy z tej samej grupy DMARD (np. metotreksat) bez przeprowadzenia procedury - wymywania może zwiększyć ryzyko wystąpienia działania addytywnego (np. interakcja kinetyczna, działanie toksyczne na narządy) nawet po długim czasie od zmiany produktu leczniczego.

Podobnie stosowane niedawno leczenie produktami leczniczymi działającymi toksycznie na wątrobę lub układ krwiotwórczy (np. metotreksat) może nasilać działania niepożądane. Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem należy wnikliwie ocenić stosunek spodziewanych korzyści do możliwych zagrożeń i zaleca się dokładne monitorowanie pacjenta w pierwszym okresie po zmianie produktu leczniczego.

Reakcje skórne

W przypadku wystąpienia wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej należy przerwać leczenie leflunomidem.

Znane są doniesienia o bardzo rzadko występujących przypadkach zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka oraz wysypki polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) u pacjentów leczonych leflunomidem. Wystąpienie zmian skórnych lub zmian na błonach śluzowych, które budzą obawę przekształcenia w wyżej opisane ciężkie reakcje, wymaga przerwania podawania produktu Repso oraz innych produktów leczniczych mogących mieć związek z reakcją. Natychmiast należy wdrożyć procedurę wymywania leflunomidu. W takich przypadkach istotna jest całkowita eliminacja produktu leczniczego z organizmu i przeciwwskazane jest ponowne podawanie leflunomidu (patrz punkt 4.3).

Po zastosowaniu leflunomidu odnotowano występowanie łuszczycy krostkowej oraz nasilenie się łuszczycy. W takiej sytuacji można rozważyć przerwanie leczenia biorąc pod uwagę nasilenie choroby pacjenta występujące obecnie oraz w wywiadzie.

Zakażenia

Wiadomo, że produkty lecznicze o właściwościach immunosupresyjnych, jak leflunomid, mogą zwiększać podatność pacjentów na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne. Infekcje te mogą mieć ciężki przebieg i powodować konieczność wczesnego i intensywnego leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkiego, niepoddającego się leczeniu zakażenia konieczne może być przerwanie stosowania leflunomidu i wdrożenie procedury wymywania, jak opisano poniżej.

Odnotowano rzadkie przypadki postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (ang. PML *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*), u pacjentów stosujących jednocześnie leflunomid z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Przed rozpoczęciem leczenia, wszystkich pacjentów należy poddać ocenie w kierunku aktywnej oraz nieaktywnej („utajonej”) gruźlicy, zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Ocena ta może obejmować wywiad medyczny, możliwy uprzedni kontakt z gruźlicą i (lub) odpowiednie badanie przesiewowe takie jak prześwietlenie płuc, próbę tuberkulinową i (lub) test uwalniania interferonu-gamma, jeśli stosowne. Przepisującym produkt leczniczy przypomina się o ryzyku fałszywie ujemnych wyników skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub z obniżoną odpornością. Pacjenci z gruźlicą w wywiadzie powinni być uważnie monitorowani ze względu na możliwość ponownego uaktywnienia się infekcji.

Reakcje dotyczące układu oddechowego

Podczas leczenia leflunomidem notowano chorobę śródmiąższową płuc, a także rzadko przypadki nadciśnienia płucnego (patrz punkt 4.8). Ryzyko ich wystąpienia może być większe u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc w wywiadzie. Śródmiąższowa choroba płuc jest zagrażającym życiu zaburzeniem, które może wystąpić w trakcie leczenia w ostrej postaci. Objawy płucne, takie jak kaszel i duszność, mogą być powodem przerwania leczenia oraz dalszych badań, jeśli wskazane.

Neuropatia obwodowa

Odnotowano przypadki wystąpienia neuropatii obwodowej u pacjentów przyjmujących produkt Repso. U większości pacjentów objawy ustąpiły po zaprzestaniu podawania produktu Repso. Jednakże obserwowano znaczną zmienność w wyniku końcowym tzn. u niektórych pacjentów objawy neuropatii ustąpiły, a u niektórych pacjentów objawy były trwałe. Wiek powyżej 60 lat, jednoczesne przyjmowanie leków neurotoksycznych i cukrzyca mogą zwiększać ryzyko neuropatii obwodowej. Jeśli u pacjenta przyjmującego produkt Repso rozwija się neuropatia obwodowa, należy rozważyć odstawienie produktu Repso i przeprowadzenie procedury wymywania produktu (patrz punkt 4.4).

Ciśnienie krwi

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem u pacjenta należy kontrolować ciśnienie krwi, badania takie należy również wykonywać w trakcie leczenia.

Prokreacja (zalecenia dla mężczyzn)

Mężczyzn należy uprzedzić o możliwości przenoszenia przez męski układ rozrodczy toksycznego działania leflunomidu na płód. Dlatego podczas leczenia powinni także stosować skuteczną antykoncepcję.

Brak dokładnych danych o możliwości przenoszenia przez męski układ rozrodczy działania toksycznego na płód. Nie prowadzono odnośnych badań z udziałem zwierząt. By zmniejszyć ryzyko do minimum, mężczyzna planujący ojcostwo powinien przerwać przyjmowanie leflunomidu i przez co najmniej 11 dni przyjmować 8 g cholestyraminy 3 razy na dobę lub 50 g sproszkowanego węgla aktywowanego 4 razy na dobę.

W obu przypadkach należy wtedy pierwszy raz oznaczyć stężenie A771726 w osoczu i powtórzyć oznaczenie po upływie co najmniej 14 dni. Jeżeli w obu oznaczeniach stężenie jest mniejsze niż 0,02 mg/l i nie podwyższa się przez co najmniej 3 miesiące, to ryzyko toksycznego działania na płód jest bardzo małe.

Procedura wymywania

Podaje się 8 g cholestyraminy 3 razy na dobę. Alternatywnie można podać 50 g sproszkowanego węgla aktywowanego 4 razy na dobę. Czas całkowitego usuwania produktu leczniczego wynosi zwykle 11 dni i może ulec zmianie w zależności od obrazu klinicznego lub wyników badań laboratoryjnych.

Laktoza

Repo zawiera laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy, nie należy stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

Nasilenie objawów niepożądanych może wystąpić, jeżeli produkty lecznicze działające toksycznie na wątrobę lub układ krwiotwórczy podawane były w krótkim okresie przed lub równocześnie z leflunomidem albo, gdy takie produkty lecznicze zastosowano po leczeniu leflunomidem, nie przestrzegając okresu wymywania (patrz także zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z innymi lekami, patrz punkt 4.4). Dlatego dokładniejsze monitorowanie parametrów enzymów wątrobowych i hematologicznych zaleca się w początkowym okresie po zmianie.

Metotreksat

W niewielkim (n = 30) badaniu, w którym podawano jednocześnie leflunomid (10 do 20 mg na dobę) z metotreksatem (10 do 25 mg na tydzień) obserwowano od 2 do 3-krotnie zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych u 5 na 30 chorych. Wszystkie aktywności rozwiązano, w dwóch przypadkach poprzez kontynuację terapii z udziałem obu leków, a w trzech - leflunomid odstawiono. Więcej niż 3-krotny wzrost odnotowano u kolejnych 5 pacjentów. Wszystkie te przypadki również rozwiązano, w dwóch przypadkach terapię kontynuowano przy pomocy obu leków, a w trzech- zaprzestano podawania leflunomidu.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych pomiędzy leflunomidem (10 do 20 mg na dobę) i metotreksatem (10 do 25 mg na tydzień).

Szczepienia

Brak danych klinicznych o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania szczepień podczas leczenia leflunomidem. Nie zaleca się więc szczepień szczepionkami zawierającymi żywe atenuowane szczepy drobnoustrojów. Planując podanie szczepionki zawierającej żywe szczepy już po odstawieniu produktu Repso należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania leflunomidu.

Warfaryna i inne przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny

Podczas jednoczesnego podawania leflunomidu i warfaryny zgłaszano przypadki podwyższonego czasu protrombinowego. W klinicznym badaniu farmakologicznym dla A771726 obserwowano interakcję farmakodynamiczną z warfaryną (patrz poniżej). Dlatego, podczas jednoczesnego podawania warfaryny lub innych przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny, zaleca się ścisłą kontrolę międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. INR - international normalised ratio) oraz monitorowanie pacjenta.

Leki z grupy NLPZ/Kortykosteroidy

Jeśli pacjent przyjmuje już niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i (lub) kortykosteroidy, można kontynuować ich podawanie po rozpoczęciu leczenia leflunomidem.

Wpływ innych produktów leczniczych na leflunomid

Cholestyramina lub węgiel aktywowany

Zaleca się, aby pacjentom otrzymującym leflunomid nie podawano cholestyraminy lub aktywowanego węgla w proszku, ponieważ prowadzi to do szybkiego i znacznego zmniejszenia stężenia A771726 (czynny metabolit leflunomidu, patrz także punkt 5) w osoczu. Uważa się, iż mechanizm polega na przerwaniu krążenia jelitowo-wątrobowego i (lub) przewodu pokarmowego dializy A771726.

Inhibitory i induktory CYP450

Badania *in vitro* nad inhibicją w ludzkich mikrosomach wątrobowych sugerują, iż w metabolizmie leflunomidu uczestniczą klasy cytochromu P450 (CYP) 1A2, 2C19 oraz 3A4.

Badania interakcji *in vivo* z użyciem leflunomidu i cymetydyny (niespecyficzny słaby inhibitor cytochromu P-450 (CYP)) wykazało brak istotnego wpływu na ekspozycję na A771726. Podanie pojedynczej dawki leflunomidu osobom otrzymującym wielokrotne dawki ryfampicyny (niespecyficzny aktywator cytochromu P-450) spowodowało zwiększenie stężenia A771726 o blisko 40 %, przy czym AUC nie uległo znaczącej zmianie. Mechanizm tego działania jest niejasny.

Wpływ leflunomidu na inne produkty lecznicze

Doustne leki antykoncepcyjne

W badaniach z udziałem zdrowych ochotniczek, którym podawano jednocześnie leflunomid i doustną trójfazową pigułkę antykoncepcyjną zawierającą 30 µg etynyloestradolu nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności pigułki antykoncepcyjnej ani zmiany parametrów farmakokinetycznych A771726. Dla A771726 zaobserwowano interakcję farmakokinetyczną z doustnymi lekami antykoncepcyjnymi (patrz poniżej).

Dla A771726 (głównego aktywnego metabolitu leflunomidu) przeprowadzono następujące badania interakcji farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych. Ponieważ dla leflunomidu w zalecanych

dawkach nie można wykluczyć podobnych interakcji lek-lek, u pacjentów leczonych leflunomidem należy rozważyć następujące wyniki badań oraz zalecenia:

Wpływ na repaglinid (substrat CYP2C8)

Po powtarzanych dawkach A771726 wystąpił wzrost średniego C_{max} oraz AUC repaglinidu (odpowiednio 1,7- oraz 2,4-krotny), co sugeruje, iż A771726 jest inhibitorem CYP2C8 *in vivo*. Dlatego zaleca się monitorowanie pacjentów stosujących jednocześnie leki metabolizowane przez CYP2C8, jak repaglinid, paklitaksel, pioglitazon lub rozigliptazon, gdyż może u nich dochodzić do zwiększonej ekspozycji na te leki.

Wpływ na kofeinę (substrat CYP1A2)

Powtarzane dawki A771726 zmniejszały średnie C_{max} oraz AUC kofeiny (substratu CYP1A2) odpowiednio 18% oraz 55%, co sugeruje, iż A771726 może być słabym induktorem CYP1A2 *in vivo*. Zatem produkty lecznicze metabolizowane przez CYP1A2 (takie jak duloksetyna, alosetron, teofilina i tyzanimidyna) powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności podczas leczenia, gdyż może to prowadzić do obniżenia skuteczności tych produktów.

Wpływ na substraty transportera anionów organicznych 3 (OAT3 – ang. organic anion transporter 3)

Po powtarzanych dawkach A771726 wystąpił wzrost średniego C_{max} oraz AUC cefakloru (odpowiednio 1,43- oraz 1,54-krotny), co sugeruje, iż A771726 jest inhibitorem OAT3 *in vivo*. Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania z substratami OAT3, takimi jak cefaklor, benzylpenicylina, cyprofloksacyna, indometacyna, ketoprofen, furosemid, cymetydyna, metotreksat, zydowudyna.

Wpływ na substraty BCRP (Breast Cancer Resistance Protein - ang. białko oporności raka piersi) i (lub) substraty polipeptydów B1 i B3 transportujących aniony organiczne (OATP1B1/B3 – ang. organic anion transporting polypeptide B1/B3)

Po powtarzanych dawkach A771726 wystąpił wzrost średniego C_{max} oraz AUC rosuwastatyny (odpowiednio 2,65- oraz 2,51-krotny). Jednakże brak było widocznego wpływu tej zwiększonej ekspozycji na rosuwastatynę w osoczu na aktywność reduktazy HMG-CoA. Jeśli leki są stosowane jednocześnie, dawka rosuwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg raz na dobę. Należy również ostrożnie rozpoczynać jednoczesne podawanie leków w przypadku innych substratów BCRP (np. metotreksatu, topotekanu, sulfasalazyny, daunorubicyny, doksorubicyny) oraz substratów polipeptydów z rodziny OATP, zwłaszcza inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny, metotreksatu, nateglinidu, repaglinidu, ryfampicyny). Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów nadmiernej ekspozycji na produkty lecznicze oraz należy rozważyć zmniejszenie dawki tych produktów leczniczych.

Wpływ na doustny lek antykoncepcyjny (0,03 mg etynylestradiolu oraz 0,15 mg lewonorgestrelu)

Po powtarzanych dawkach A771726 dochodziło do wzrostu średniego C_{max} oraz AUC_{0-24} etynylestradiolu (odpowiednio 1,58- oraz 1,54-krotnego), oraz C_{max} i AUC_{0-24} lewonorgestrelu (odpowiednio 1,33- oraz 1,41-krotnego). Podczas gdy nie przewiduje się, aby ta interakcja wpływała negatywnie na skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych, należy zwrócić uwagę na typ leczenia doustnym lekiem antykoncepcyjnym.

Wpływ na warfarynę (substrat CYP2C9)

Powtarzane dawki A771726 nie miały wpływu na farmakokinetykę S-warfaryny, co wskazuje, iż A771726 nie jest inhibitorem lub induktorem CYP2C9. Jednakże, podczas jednoczesnego podawania A771726 z warfaryną, obserwowano 25% spadek szczytowego piku międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), w porównaniu z warfaryną podawaną osobno. Zatem,

podczas jednoczesnego podawania warfaryny, zaleca się ścisłą kontrolę INR oraz monitorowanie pacjenta.

4.6 Wpływ na płodność ciążę i laktację

Ciąża

Przypuszcza się, że czynny metabolit leflunomidu A771726 może wywoływać ciężkie wady wrodzone. Repso jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i do 2 lat po okresie leczenia (patrz „okres oczekiwania” poniżej) lub do 11 dni po okresie leczenia (patrz *Procedura wymywania* poniżej).

Pacjentce należy zalecić, by w przypadku opóźnienia miesiączki lub jakichkolwiek przesłanek wskazujących na ciążę, niezwłocznie zgłosiła się do lekarza i przeprowadziła test ciążowy. W przypadku potwierdzenia ciąży lekarz musi przedyskutować z pacjentką, jakie jest zagrożenie dla ciąży. Jest możliwe, że szybkie zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu we krwi poprzez wdrożenie opisanej poniżej procedury wymywania, zaraz po stwierdzeniu opóźnienia miesiączki, może zmniejszyć ryzyko dla płodu.

W małym badaniu prospektywnym u kobiet (n=64), które zaszły w nieplanowaną ciążę podczas stosowania leflunomidu i stosowały go przez okres nie dłuższy niż 3 tygodnie po zapłodnieniu i zostały poddane procedurze wymywania, nie zaobserwowano znaczących różnic (p=0,13) w całkowitym wskaźniku poważnych zaburzeń strukturalnych płodu (5,4%) w porównaniu do dwóch grup badanych kobiet (4,2 % w grupie ciężarnych chorych kobiet [n=108] i 4,2 % w grupie ciężarnych, zdrowych kobiet [n=78]).

Kobietom, które leczone są leflunomidem, a chcą zajść w ciążę zaleca się jedną z poniższych metod postępowania, zapewniających nienarażenie płodu na toksyczne działanie A771726 (osiągnięcie stężenia metabolitu w osoczu mniejszego niż 0,02 mg/l).

Okres oczekiwania

Zmniejszenie stężenia metabolitu A771726 w osoczu do wartości mniejszej niż 0,02 mg/l następuje po długim czasie. Można oczekiwać osiągnięcia takiego stężenia metabolitu po około 2 latach od zakończenia leczenia leflunomidem.

Po dwuletnim okresie oczekiwania mierzy się po raz pierwszy stężenie A771726 w osoczu. Następnego takiego pomiaru dokonuje się po co najmniej 14 dniach. Jeżeli wyniki stężenia obu pomiarów są mniejsze niż 0,02 mg/l nie ma zagrożenia teratogennym działaniem produktu leczniczego.

By uzyskać więcej informacji dotyczących wykonywania pomiaru należy skontaktować się z wytwórcą produktu lub jego miejscowym przedstawicielem (patrz punkt 7).

Procedura wymywania

Po zaprzestaniu leczenia leflunomidem:

- cholestyramina 8 g podawana 3 razy na dobę przez 11 dni,
- alternatywnie 50 g węgla aktywowanego w proszku podawanego 4 razy na dobę przez 11 dni.

Oprócz postępowania przyspieszającego wydalanie produktu leczniczego z organizmu zaleca się przeprowadzenie dwóch pomiarów stężenia czynnego metabolitu w osoczu w odstępie 14 dni, a także okres karencji wynoszący półtora miesiąca od momentu, w którym pierwszy raz stężenie metabolitu w osoczu wynosiło poniżej 0,02 mg/l i wtedy można planować zajście w ciążę.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o 2 letnim okresie, który musi upłynąć od zakończenia leczenia leflunomidem do planowanego zajścia w ciążę. Jeżeli około 2 letni okres oczekiwania, podczas którego musi być stosowana skuteczna antykoncepcja jest zbyt długi, zaleca się profilaktyczne przeprowadzenie procedury wymywania.

Zarówno cholestyramina jak i sproszkowany węgiel aktywowany mogą wpływać na wchłanianie estrogenów oraz progestagenów, stąd stosowanie skutecznej hormonalnej antykoncepcji doustnej nie może być zagwarantowane w trakcie procedury wymywania z cholestyraminy i węgla aktywowanego w proszku. Zaleca się stosowanie w tym okresie alternatywnych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że leflunomid i jego metabolity przenikają do mleka matki. Kobiety karmiące nie mogą w związku z tym stosować leflunomidu.

Plodność

Wyniki badań plodności przeprowadzonych na zwierzętach wykazały brak wpływu na plodność osobników męskich i żeńskich. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano szkodliwy wpływ na męskie narządy płciowe (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku występowania takich objawów niepożądanych jak zawroty głowy, zaburzeniu może ulec zdolność koncentracji i szybkość reakcji. Pacjenci, u których występują takie działania, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej występujące działania niepożądane po zastosowaniu leflunomidu to: łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi, leukopenia, parastezja, ból głowy, zawroty głowy, biegunka, nudności, wymioty, zaburzenia błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej), ból brzucha, wypadanie włosów, wyprysk, wysypka (włączając wysypkę grudkowo - plamkową), świąd, suchość skóry, zapalenie pochewki ścięgna, wzrost kinazy kreatynowej (CK), anoreksja, spadek masy ciała (zazwyczaj nieznaczny), osłabienie, łagodne reakcje alergiczne i wzrost parametrów wątrobowych (aminotransferazy - głównie ALAT), rzadziej gamma-GT, fosfatazy zasadowej, bilirubiny.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Kategorie częstości występowania zdefiniowano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: ciężkie zakażenia w tym posocznica, które mogą prowadzić do zgonu

Podobnie jak inne produkty lecznicze o właściwościach immunosupresyjnych leflunomid może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (patrz także punkt

4.4). Może się zwiększać zapadalność na różne infekcje (szczególnie nieżyt nosa, zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Ryzyko wystąpienia nowotworu łagodnego, szczególnie zaburzenia limfoproliferatywnego, zwiększa się w wyniku stosowania czynników immunosupresyjnych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często:	leukopenia (leukocyty > 2 G/l)
Niezbyt często:	niedokrwistość, łagodna trombocytopenia (płytki < 100 G/l)
Rzadko:	niedokrwistość aplastyczna (prawdopodobnie spowodowana mechanizmem antyproliferatywnym), leukopenia (leukocyty <2 G/l), eozynofilia
Bardzo rzadko:	agranulocytoza

Poprzedzające, równoczesne lub następujące po podawaniu leflunomidu stosowanie produktów o możliwym działaniu mielotoksycznym może być związane z większym ryzykiem występowania niepożądanych reakcji hematologicznych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często:	łagodne reakcje alergiczne
Bardzo rzadko:	ciężkie reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, zapalenie naczyń, w tym zapalenie naczyń z martwicą skóry

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często:	zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK)
Niezbyt często:	hipokaliemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia
Rzadko:	zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH)
Częstość nieznana:	hipourykemia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często:	niepokoje
-----------------	-----------

Zaburzenia układu nerwowego

Często:	parestezja, ból głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa
---------	---

Zaburzenia serca

Często:	łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi
Rzadko:	poważny wzrost ciśnienia tętniczego krwi

Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko:	śródmiąższowe choroby płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc), które mogą prowadzić do zgonu
Częstość nieznana:	nadciśnienie płucne

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:	biegunka, nudności, wymioty, jadłowstręt, choroby błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony
---------	--

śluzowej jamy ustnej), bóle brzucha; zapalenie okrężnicy, w tym mikroskopowe zapalenie okrężnicy, takie jak limfocytowe i kolagenowe zapalenie okrężnicy
Niezbyst często: zaburzenia smaku
Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy, zwłaszcza ALAT, rzadziej gamma-glutamylotransferazy, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny)
Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczkę/cholestazę
Bardzo rzadko: ciężkie uszkodzenie wątroby takie jak niewydolność wątroby i ostra martwica wątroby, które mogą prowadzić do zgonu

Zaburzenia skóry i tkanki łącznej

Często: nasilenie wypadania włosów, wyprysk, wysypka (w tym wysypka grudkowo-plamkowa), świąd, suchość skóry
Niezbyst często: pokrzywka
Bardzo rzadko: toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Częstość nieznana: postać skórna toczenia rumieniowatego, łuszczyca krostkowa lub nasilenie łuszczyca, wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: zapalenie pochewek ścięgien
Niezbyst często: zerwanie ścięgna

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: minimalne (odwracalne) zmniejszenie stężenia plemników, całkowitej ilości i ruchliwości plemników

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: anoreksja, zmniejszenie masy ciała (zazwyczaj nieznaczne), osłabienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Istnieją doniesienia o przypadkach przewlekłego przedawkowania u pacjentów przyjmujących leflunomid w dawkach dobowych do pięć razy większych niż zalecana dawka dobowa oraz doniesienia o ostrym przedawkowaniu u dorosłych i dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie zgłoszono występowania zdarzeń niepożądanych. Następujące zdarzenia niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa leflunomidu: bóle brzucha, nudności, biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, niedokrwistość, leukopenia, świąd i wysypka.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania lub zatrucia zaleca się podawanie cholestyraminy lub węgla aktywowanego w celu przyspieszenia eliminacji leflunomidu. Trzem zdrowym ochotnikom podawano doustnie cholestyraminę w dawce 8 g trzy razy na dobę. Stężenie A771726 zmniejszyło się po 24 godzinach o 40 %, a po 48 godzinach od 49 do 65 %.

Podanie doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy węgla aktywowanego (zawiesina zrobiona z proszku; 50 g podawana co 6 godzin przez 24 godziny) zmniejszyło stężenie czynnego metabolitu A771726 o 37 % w ciągu 24 godzin i o 48 % w ciągu 48 godzin.

Proces eliminacji (wmywania) można powtórzyć, jeżeli stan kliniczny pacjenta tego wymaga.

Badania z zastosowaniem hemodializy i CAPD (ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej) wykazują, że A771726 (główny metabolit leflunomidu) nie poddaje się dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunospresyjne, kod ATC: L04AA13.

Farmakologia u ludzi

Leflunomid jest produktem przeciwrumatycznym modyfikującym przebieg choroby, o właściwościach antyproliferacyjnych.

Farmakologia u zwierząt

Skuteczność leflunomidu potwierdzono w badaniach na zwierzęcych modelach zapalenia stawów oraz innych chorób autoimmunologicznych i transplantacji, szczególnie, gdy był podawany w fazie uwrażliwienia. Leflunomid ma właściwości immunomodulujące i immunosupresyjne, działa antyproliferacyjne i wykazuje właściwości przeciwzapalne. Leflunomid wykazuje najlepsze działanie ochronne w odniesieniu do zwierzęcego modelu choroby autoimmunologicznej szczególnie, gdy podaje się go we wczesnej fazie choroby.

In vivo jest szybko i prawie całkowicie metabolizowany do A771726, który jest czynny *in vitro* i prawdopodobnie odpowiedzialny za działanie terapeutyczne.

Mechanizm działania

A771726 jest czynnym metabolitem leflunomidu, hamuje aktywność występującego u ludzi enzymu dehydrogenazy dihydroorotanu (DHODH) i wykazuje właściwości antyproliferacyjne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność działania leflunomidu w reumatoidalnym zapaleniu stawów wykazano w czterech kontrolowanych badaniach klinicznych (1 fazy II i 3 fazy III). Randomizowane badanie fazy II - YU203, obejmujące 402 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, w którym placebo otrzymywało 102 pacjentów, leflunomid w dawce 5 mg/dobę – 95 pacjentów, leflunomid w dawce 10 mg/dobę – 101 pacjentów, a leflunomid w dawce 25 mg/dobę – 104 pacjentów. Czas trwania leczenia wyniósł 6 miesięcy.

Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniach III fazy otrzymywali przez 3 doby dawkę początkową leflunomidu wynoszącą –100 mg/dobę.

Randomizowane badanie MN301 objęło 358 pacjentów z czynną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 133 pacjentów, sulfasalazynę w dawce 2 g/dobę - 133 pacjentów, placebo - 92 pacjentów. Leczenie trwało 6 miesięcy.

Badanie MN303, prowadzone metodą ślepej próby, było kontynuacją badania MN301, w badaniu tym nie podawano pacjentom placebo. Porównywano działanie leflunomidu z sulfasalazyną stosowanych przez 12 miesięcy.

Randomizowane badanie MN302 z udziałem 999 pacjentów z czynną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 501 pacjentów lub metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień zwiększonej do 15 mg/tydzień otrzymywało 498 pacjentów. Dodatkowe podawanie soli kwasu foliowego nie było obowiązkowe i objęło 10 % uczestników badania. Badanie trwało 12 miesięcy.

W randomizowanym badaniu US301 z udziałem 482 pacjentów z czynną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, leflunomid w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 182 pacjentów, metotreksat w dawce 7,5 mg/tydzień, zwiększonej do 15 mg/tydzień - 182 pacjentów, placebo - 118 pacjentów. Wszyscy uczestnicy badania otrzymywali foliany w dawce 1 mg dwa razy na dobę. Badanie trwało 12 miesięcy.

We wszystkich 3 kontrolowanych badaniach klinicznych leflunomid w dawce dobowej co najmniej 10 mg (10 do 25 mg w badaniu YU203, 20 mg w badaniach MN301 i US301) zmniejszał lepiej niż placebo objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów w stopniu istotnym statystycznie. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wg ACR (ang. *American College of Rheumatology*) w badaniu YU203 wynosił 27,7 % po placebo; 31,9 % po 5 mg leflunomidu na dobę, 50,5 % po 10 mg leflunomidu na dobę oraz 54,5 % po 25 mg leflunomidu na dobę. W badaniach III fazy, wskaźnik odpowiedzi wg ACR dla leflunomidu w dawce 20 mg/dobę w porównaniu z placebo wynosił odpowiednio 54,6 % i 28,6 % (badanie MN301) oraz 49,4 % w porównaniu z 26,3 % (badanie US 301). Po 12 miesiącach podawania leflunomidu wskaźnik odpowiedzi wg ACR wynosił 52,3 % (badanie MN301/303), 50,5 % (badanie MN302) i 49,4 % (badanie US 301) w porównaniu do 53,8 % (badanie MN301/302) u pacjentów leczonych sulfasalazyną, 64,8 % (badanie MN302) i 43,9 % (badanie US301) u pacjentów leczonych metotreksatem. W badaniu MN302 leflunomid był znacząco mniej skuteczny niż metotreksat. W badaniu US301 nie obserwowano znamienych różnic między głównymi parametrami świadczącymi o skuteczności leflunomidu i metotreksatu. Nie obserwowano różnic między leflunomidem i sulfasalazyną (badanie MN301). Działanie leflunomidu było widoczne po 1 miesiącu, stabilizowało się po 3 do 6 miesiącach i trwało przez cały czas leczenia.

Badanie randomizowane, nie dające preferencji żadnej z badanych grup, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby w ocenie grup równoległych, przeprowadzono dla porównania skuteczności dwóch różnych dawek podtrzymujących leflunomidu, 10 mg i 20 mg. Z rezultatów można wnioskować, że wyniki skuteczności były bardziej korzystne po zastosowaniu dawki podtrzymującej 20 mg, z drugiej strony wyniki bezpieczeństwa stosowania wskazują na większe bezpieczeństwo dawki podtrzymującej 10 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

Lefludomid badano w jednym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną u 94 pacjentów (47 w każdym ramieniu) z wielostawowym młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA). Pacjenci byli w wieku od 3 do 17 lat z czynnym JRA z zajęciem wielu stawów niezależnie od rodzaju początku choroby i nie przyjmowali wcześniej metotreksatu ani leflunomidu.

W badaniu dawka nasycająca i podtrzymująca leflunomidu zostały ustalone w trzech kategoriach wagowych <20 kg, 20-40 kg i > 40 kg. Po 16 tygodniach leczenia obserwowano statystycznie znaczącą skuteczność terapii metotreksatem JRA. Definicja poprawy (ang. DOI - *Definition of Improvement*) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). U pacjentów działanie utrzymywało się przez 48 tygodni (patrz punkt 4.2).

Schemat działań niepożądanych leflunomidu i metotreksatu wydaje się być podobny ale dawki stosowane u pacjentów z mniejszą wagą ciała powodowały relatywnie mniejszą ekspozycję (patrz punkt 5.2). Te dane nie pozwalają na rekomendowanie skutecznej i bezpiecznej dawki.

Artropatia łuszczycowa

W jednym badaniu klinicznym 3LO1 kontrolowanym, randomizowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującym 188 pacjentów z artropatią łuszczycową, otrzymujących dawkę 20 mg/dobę, została wykazana skuteczność leflunomidu. Leczenie trwało 6 miesięcy.

Leflunomid w dawce 20 mg/dobę wykazywał w porównaniu z placebo statystycznie zmniejszenie objawów zapalenia stawów u pacjentów z artropatią łuszczycową: wg PsARC (Kryteria odpowiedzi na leczenie artropatii łuszczycowej, ang. PsARC - Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) reakcja na produkt podawany przez 6 miesięcy w grupie pacjentów otrzymujących leflunomid wynosiła 59%, a w grupie placebo 29,7% ($p<0,001$). Wpływ leflunomidu na poprawę czynności i zmniejszenie zmian skórnych był niewielki.

Badania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

W randomizowanym badaniu oceniano współczynnik odpowiedzi klinicznej u pacjentów nieleczonych lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) ($n=121$) z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy otrzymywali 20 mg lub 100 mg leflunomidu w dwóch równoległych grupach podczas wstępnej trzydniowej fazy podwójnie ślepej próby. Po fazie wstępnej rozpoczęła się trzymiesięczna podtrzymująca faza otwartej próby, podczas której obie grupy pacjentów otrzymywały leflunomid w dawce 20 mg na dobę. Nie zaobserwowano narastającej korzyści całkowitej w badanej populacji po zastosowaniu dawki początkowej. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania otrzymane z obu leczonych grup były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania leflunomidu; niemniej jednak częstotliwość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych była wyższa u pacjentów otrzymujących dawkę początkową 100 mg leflunomidu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Leflunomid szybko przekształca się w czynny metabolit A771726 w trakcie metabolizmu pierwszego przejścia (otwarcie pierścienia) zachodzącego w ścianie jelit i wątrobie. W badaniach z udziałem 3 zdrowych ochotników, którym podano znakowany radioizotopem ^{14}C -leflunomid nie wykryto w osoczu, moczu czy kale niezmienionego leflunomidu. W innych badaniach wykrywano czasami w osoczu nie zmieniony leflunomid, ale w stężeniach rzędu ng/ml.

Jedynym wykrywanym metabolitem był znakowany radioaktywnie A771726. Metabolit ten jest odpowiedzialny za wszystkie działania *in vivo* leflunomidu.

Wchłanianie

Wyniki badań z produktem znakowanym izotopem ^{14}C wskazują, że co najmniej 82 do 95 % dawki produktu leczniczego ulega wchłanianiu. Czas, w którym osiągnięte jest największe stężenie metabolitu A771726 w osoczu jest różny; po podaniu pojedynczej dawki może on wynosić od 1 do 24 godzin. Leflunomid można podawać w czasie posiłków, ponieważ stopień wchłaniania jest podobny po podawaniu produktu leczniczego po jedzeniu i na czczo. Ze względu na bardzo długi okres półtrwania A771726 (około 2 tygodnie) w badaniach klinicznych stosowano dawkę nasycającą 100 mg leflunomidu przez 3 doby, aby szybko osiągnąć stan równowagi metabolitu w osoczu. Ocenia się, że bez stosowania dawki nasycającej (uderzeniowej), stałe stężenie metabolitu w osoczu byłoby osiągnięte po blisko 2 miesiącach. W badaniach klinicznych, w których podawano chorym z reumatoidalnym zapaleniem stawów wielokrotne dawki produktu leczniczego, parametry farmakokinetyczne metabolitu A771726 wykazywały liniowość w zakresie dawek 5 - 25 mg. Badania te wykazały ścisłą zależność między wynikiem klinicznym, a stężeniem metabolitu A771726 w osoczu i podaną dawką dobową leflunomidu. Po podawaniu dawek rzędu 20 mg/dobę, średnie stężenie A771726 w osoczu w stanie równowagi wynosiło około 35 $\mu\text{g/ml}$. W stanie równowagi stężenie metabolitu w osoczu kumulowało się około 33 - 35 razy w stosunku do podania dawki pojedynczej.

Dystrybucja

U ludzi w osoczu, A771726 intensywnie wiąże się z białkami osocza (albuminami). Wolna frakcja metabolitu A771726 wynosi około 0,62 %. Wiązanie A771726 z białkami przebiega liniowo w zakresie terapeutycznych dawek produktu leczniczego. Wiązanie A771726 z białkami było zmniejszone i bardziej zróżnicowane u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub przewlekłą niewydolnością nerek. A771726 wiąże się w dużym stopniu z białkami i może prowadzić do wypierania z tych połączeń innych produktów leczniczych. Jednakże w badaniach *in vitro*, dotyczących wiązania produktu leczniczego z białkami osocza nie wykazano interakcji z warfaryną w stężeniach stosowanych klinicznie. W podobnych badaniach wykazano, że ibuprofen i diklofenak nie wypierają A771726 z połączeń z białkami, natomiast w obecności tolbutamidu wolna frakcja A771726 zwiększa się dwu - do trzykrotnie. Metabolit A771726 wypiera ibuprofen, diklofenak i tolbutamid, ale wolne frakcje tych produktów leczniczych zwiększają się tylko o 10 do 50 %. Nie ma danych wskazujących na kliniczne znaczenie tych działań. Mała pozorna objętość dystrybucji (około 11 litrów) koreluje ze znacznym stopniem wiązania A771726 z białkami. Brak preferencyjnego wychwytu produktu leczniczego przez erytrocyty.

Metabolizm

Leflunomid jest metabolizowany do jednego głównego metabolitu A771726 i wielu o mniejszym znaczeniu, włączając w to TFMA (4-trifluorometyloanilina). Biotransformacja leflunomidu do A771726 i dalszy metabolizm A771726 nie jest kontrolowany przez jeden enzym i odbywa się w mikrosomach i cytoplazmie komórek. Badania interakcji z cymetydyną (niespecyficzny inhibitor cytochromu P-450) i ryfampicyną (niespecyficzny aktywator cytochromu P-450) wskazują, że *in vivo* enzymy CYP tylko w niewielkim stopniu biorą udział w metabolizmie leflunomidu.

Eliminacja

Wydalenie A771726 jest powolne i charakteryzuje je wartość klirensu wynosząca około 31 ml/godz. Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów wynosi w przybliżeniu 2 tygodnie. Po podaniu dawki znakowanego izotopem leflunomidu, radioaktywność wydalana była równomiernie zarówno w kale, prawdopodobnie poprzez wydzielanie z żółcią, jak i w moczu. Metabolit A771726 można było wykryć w moczu i kale po 36 dniach od podania pojedynczej dawki. Główne metabolity wydalone w moczu to glukuronidowe produkty pochodne leflunomidu (oznaczane w próbkach pobieranych od czasu 0 do 24 godzin) oraz pochodne A771726. Głównym metabolitem wydalonym z kałem był A771726.

Wykazano, że podanie człowiekowi doustnie zawiesiny węgla aktywowanego lub cholestyraminy prowadzi do szybkiego i znacznego zwiększenia wydalania A771726 oraz zmniejszenia jego stężenia

w osoczu (patrz punkt 4.9) Wydaje się, że jest to wywołane mechanizmem usuwania metabolitu z przewodu pokarmowego i (lub) przerwania krążenia jelitowo-wątrobowego metabolitu.

Zaburzenia czynności nerek

Leflunomid podano doustnie w dawce pojedynczej 100 mg trzem chorym poddanym hemodializie i 3 pacjentom poddanym dializie otrzewnowej (ang. CAPD - *Continuous Peritoneal Dialysis*). Farmakokinetyka A771726 u pacjentów poddawanych CAPD była podobna, jak u ochotników. U pacjentów hemodializowanych zaobserwowano szybszą eliminację A771726, co nie było spowodowane usuwaniem produktu leczniczego podczas dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Czynny metabolit A771726 w dużym stopniu wiąże się z białkami i ulega metabolizmowi w wątrobie, a następnie jest wydalany z żółcią. Procesy te mogą być zaburzone w przypadku zaburzeń czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne związku A771726 po podaniu leflunomidu zbadano w grupie 73 dzieci i młodzieży z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (JRA) z zajęciem wielu stawów, w wieku od 3 do 17 lat. Wyniki analizy parametrów farmakokinetycznych w populacji, w tych badaniach wykazały zmniejszenie ekspozycji układowej (mierzonej jako C_{ss}) na związek A 771726 wśród dzieci i młodzieży o masie ciała ≤40 kg, w porównaniu z dorosłymi pacjentami z reumatoidalnym zapaleniem stawów (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne dotyczące osób w podeszłym wieku (>65 lat) są ograniczone, ale zgodne z właściwościami farmakokinetycznymi u osób dorosłych w młodszym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostrą leflunomidu badano podając produkt leczniczy doustnie i dootrzewnowo myszom i szczurom. Wielokrotne doustne podawanie leflunomidu przez 3 miesiące myszom, przez 6 miesięcy szczurom i psom oraz przez 1 miesiąc małpom pozwoliło na ustalenie, że narządami narażonymi na toksyczne działanie są szpik, krew, układ pokarmowy, skóra, śledziona, grasica i węzły chłonne. Skutkami działania toksycznego były: niedokrwistość, leukopenia, zmniejszona liczba płytek, choroby szpiku; wynikały one z podstawowego mechanizmu działania związku (hamowanie syntezy DNA). U szczurów i psów znaleziono ciała Heinz'a i (lub) Howell-Jolly'ego. Inne działania na serce, wątrobę, rogówkę i drogi oddechowe można wytłumaczyć zakażeniem będącym wynikiem immunosupresji. Działanie toksyczne stwierdzano u zwierząt, którym podawano dawki produktu leczniczego równe dawkom terapeutycznym stosowanym u ludzi.

Nie stwierdzono by leflunomid wywierał działanie mutagenne. Jeden z metabolitów, TFMA (4-trifluorometyloanilina) powodował *in vitro* uszkodzenia chromosomów i mutacje punktowe, brak jednak dostatecznych informacji by odnieść te dane do działania *in vivo*.

W badaniach na szczurach leflunomid nie wykazywał działania rakotwórczego. W badaniach dotyczących działania rakotwórczego na myszach zauważono zwiększenie częstości występowania chłoniaka złośliwego u samców, u których stosowano największe dawki leflunomidu. Działanie to ma prawdopodobnie związek z immunosupresyjnymi właściwościami leflunomidu. U samic myszy stwierdzono, zależną od dawki, większą częstość występowania gruczolaka oskrzelikowo-pęcherzykowego i raka płuca. Znaczenie wyników otrzymanych w badaniach na myszach w klinicznym zastosowaniu leflunomidu nie jest jasne.

Leflunomid badany na zwierzęcych modelach nie wykazywał własności antygenowych.

Stosowany w wielokrotnych dawkach w zakresie dawek terapeutycznych dla ludzi, leflunomid wykazywał działanie embriotoksyczne i teratogenne u szczurów i królików oraz wywierał niekorzystny wpływ na męskie narządy rozrodcze. Płodność nie ulegała zmniejszeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Repsol 10 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Powidon
Krospowidon typu A
Skrobia kukurydziana, preżelowana
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Laktoza bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Tytanu dwutlenek (E171)
Polidekstroza (E1200)
Hypromeloza (E464)
Trietylu cytrynian (E1505)
Makrogol 8000

Repsol 20 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Powidon
Krospowidon typu A
Skrobia kukurydziana, preżelowana
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Laktoza bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Tytanu dwutlenek (E171)
Hypromeloza (E464)
Makrogol 400
Żółty tlenek żelaza (E172)
Polisorbat (E433)
Lak aluminiowy żółcieni chinolinowej (E104)
Lak aluminiowy indygo-karminy (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Repsol 10 mg tabletki powlekane

HDPE butelki na tabletki: 2 lata

Blistry: 2 lata

Repsol 20 mg tabletki powlekane

HDPE butelki na tabletki: 2 lata

Blistry: 18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelki HDPE: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Blistry: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

HDPE butelka na tabletki z polipropylenową zakrętką. Opakowanie zawierające 30 lub 100 tabletek powlekanych.

OPA/Aluminium/PVC – blistry aluminiowe zawierające 28, 30 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/674/001-010

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2011-03-14

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO.

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego zezwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOKUPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien zapewnić pracownikom opieki zdrowotnej przepisującym Repso dostępność do:

- Charakterystyki Produktu Leczniczego
- Karty informacyjnej

Karta informacyjna powinna zawierać następujące kluczowe informacje:

- Występuje ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby i regularne monitorowanie wartości ALAT, w tym wypadku jest bardzo ważne. Informacja zawarta w ulotce dla lekarza powinna zapewnić informacje dotyczące zmniejszenia dawki, zaprzestania dawkowania i procedury wymywania.
- Zidentyfikowane ryzyko synergistycznego działania hepato- i (lub) hematotoksycznego związanego z terapią skojarzoną z innym przeciwreumatycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby (np. metotreksatem).
- Występuje ryzyko działania teratogennego dlatego należy unikać zajścia w ciążę dopóki stężenie leflunomidu w osoczu nie osiągnie odpowiedniego stężenia. Lekarze i pacjenci powinni być świadomi, że jest dostępna doraźna usługa doradcza zapewniająca informacje na temat laboratoryjnych badań stężenia leflunomidu w osoczu.
- Ryzyko infekcji, włączając w to infekcje oportunistyczne i przeciwwskazania dotyczące pacjentów z obniżoną odpornością.
- Potrzeba uświadomienia pacjentów o ważnych zagrożeniach związanych z leczeniem leflunomidem i odpowiednich środkach ostrożności w trakcie stosowania leku.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I UŁOFKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE/ BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Repo 10 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletką powlekana zawiera 10 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera laktozę (inne informacje, patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tabletki połykać w całości.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGOW MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/674/003 28 tabletek powlekanych
EU/1/11/674/004 30 tabletek powlekanych
EU/1/11/674/005 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Repsol 10 mg tabletki powlekane

Produkt leczniczy bezwzględnie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repsol 10 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE/BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repo 10 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletką powlekana zawiera 10 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera laktozę (inne informacje, patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tabletki połykać w całości.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGOW MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/674/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/11/674/002 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Repsol 10 mg tabletki powlekane

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repo 10 mg tabletki
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletką zawiera 10 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę (inne informacje, patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek
100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/674/001 30 tabletek powlekanych

EU/1/11/674/002 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Repso 10 mg tabletki powlekane

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIA ZEWNĘTRZNE/BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repo 20 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera laktozę (inne informacje, patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tabletki połykać w całości.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGOW MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/674/008 28 tabletek powlekanych
EU/1/11/674/009 30 tabletek powlekanych
EU/1/11/674/010 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Repsol 20 mg tabletki powlekane

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repsol 20 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE/BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repo 20 mg tabletki powlekane
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera laktozę (inne informacje, patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tabletki połykać w całości.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGOW MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/674/006 30 tabletek powlekanych
EU/1/11/674/007 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Repsol 20 mg tabletki powlekane

Produkt leczniczy bezwzględnie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repo 20 mg tabletki
leflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletką zawiera 20 mg leflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę (inne informacje, patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek
100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/674/006 30 tabletek powlekanych

EU/1/11/674/007 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Repsol 20 mg tabletki powlekane

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Repo 10 mg tabletki powlekane leflunomid

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Repo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Repo
3. Jak przyjmować lek Repo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Repo
6. Inne informacje

1. Co to jest lek Repo i w jakim celu się go stosuje

Lek Repo należy do grupy leków przeciwreumatycznych. Zawiera substancję czynną leflunomid.

Lek Repo stosuje się u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów lub czynnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów.

Objawy reumatoidalnego zapalenia stawów obejmują zapalenie stawów, obrzęki, trudności w poruszaniu oraz ból. Inne objawy, które wpływają na całe ciało to utrata apetytu, gorączka, utrata energii oraz niedokrwistość (utrata czerwonych krwinek).

Łuszczycowe zapalenie stawów obejmuje objawy łuszczycowe i zapalenia stawów. Do objawów należą stany zapalne stawów, obrzęki, trudności w poruszaniu się, ból oraz zaczerwienienie i złuszczenie skóry (zmiany skóry).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Repo

Kiedy nie stosować leku Repo

- w przypadku **uczulenia (nadwrażliwości)** na leflunomid (szczególnie ciężkie reakcje skórne, często z towarzyszącą gorączką, bólem stawu, czerwonymi plamami skóry lub pęcherzami (np. zespół Stevensa-Johnsona) lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6) lub w przypadku uczulenia na teriflunomid (stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego),
- w przypadku **zaburzenia czynności wątroby**,
- w przypadku współistnienia chorób **zmniejszających odporność** organizmu takich jak niektóre zakażenia (np. AIDS),
- w przypadku **zaburzenia czynności szpiku** lub, gdy liczba krwinek czerwonych, białych albo płytek krwi jest znacznie zmniejszona,
- w przypadku **ciężkich zakażeń**,
- w przypadku **umiarkowanej do ciężkiej niewydolności nerek**,

- w przypadku **znacznego obniżenia stężenia białka we krwi** (hipoproteinemia),
- w **ciąży** lub w przypadku podejrzenia, że pacjentka jest w ciąży, lub w **okresie karmienia piersią**,
- u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcyjnej.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Repso należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki

- Jeśli pacjent ma **małą liczbą czerwonych lub białych krwinek** (niedokrwistość lub leukopenia), **małą liczbą płytek krwi**, co może sprzyjać występowaniu krwawień lub zasinień (trombocytopenia), **niską czynność szpiku kostnego** lub jeśli istnieje ryzyko występowania zaburzeń prawidłowego funkcjonowania szpiku kostnego lekarz może zalecić zażywanie dodatkowych leków, aby przyspieszyć wydalenie leku Repso z organizmu.
- W przypadku **wystąpienia obrzęku dziąseł, wrzodów, ruszających się zębów** (choroba zakaźna jamy ustnej znana jako wrzodziejące zapalenie jamy ustnej), należy skontaktować się z lekarzem, który może zalecić odstawienie leku Repso.
- W przypadku **zmiany leku na inny** stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub jeśli pacjent przyjmował niedawno leki, które mogły być szkodliwe dla wątroby lub krwi, lekarz może zalecić stosowanie pewnych leków, aby przyspieszyć usuwanie Repso z ciała lub ściśle monitorowanie podczas przyjmowania początkowych dawek leku Repso.
- Jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na **śródmiaższową chorobę płuc** (uczucie duszności).
- Jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na **gruźlicę** lub jeśli miał kontakt z osobą chorą lub chorującą na gruźlicę w przeszłości. Lekarz może zalecić badania przesiewowe w celu sprawdzenia czy pacjent jest chory na gruźlicę.
- Jeśli pacjent jest **mężczyzną**, który planuje ojcostwo. Nie można wykluczyć, że Repso przenika do nasienia i może wpływać na płód, pacjenci przyjmujący lek Repso powinni stosować skuteczną antykoncepcję. Mężczyzna planujący ojcostwo powinien skontaktować się z lekarzem, który może doradzić przerwanie stosowania tabletek Repso i zalecić leki przyspieszające wydalenie leku Repso z organizmu. Skuteczne wydalenie leku Repso musi być potwierdzone odpowiednimi badaniami krwi, a decyzję o ojcostwie można podjąć nie wcześniej niż po 3 miesiącach od tego momentu.

Repso może powodować zaburzenia obrazu krwinek, czynności wątroby i płuc lub wystąpią problemy z nerwami rąk lub nóg. Może także wywołać poważne reakcje alergiczne włączając wysypkę polekową z eozynofilią oraz objawami ogólnymi - DRESS - ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) lub zwiększyć ryzyko wystąpienia poważnego zakażenia. Więcej informacji na ten temat patrz punkt 4 (Możliwe działania niepożądane).

Zespół DRESS objawia się początkowo w postaci objawów grypopodobnych i wysypki na twarzy, a następnie wysypki obejmującej inne obszary ciała oraz wysokiej temperatury, zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych widocznej w badaniach krwi i zwiększenia liczby pewnych białych krwinek (eozynofilia) oraz powiększonych węzłów chłonnych.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Repso, a także podczas jego stosowania, lekarz prowadzący powinien zlecić w regularnych odstępach czasu **badanie krwi** w celu kontrolowania obrazu krwinek oraz czynności wątroby. Lekarz może zalecić również regularne kontrolowanie ciśnienia krwi, ponieważ lek Repso może powodować jego podwyższenie.

Należy powiadomić lekarza, jeśli wystąpi niewyjaśniona przewlekła biegunka. Lekarz może przeprowadzić dodatkowe testy w celu rozpoznania różnicowego.

Dzieci i młodzież

Leku Repso nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

Inne leki i Repso

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków dostępnych bez recepty.

Jest to szczególnie istotne, gdy zażywane są:

- **inne leki stosowane w reumatoidalnym zapaleniu stawów** takie jak leki przeciwmalaryczne (np. chlorochina i hydroksychlorochina), domięśniowe lub doustne preparaty złota, D-penicylamina, azatiopryna lub inne leki immunosupresyjne (np. metotreksat), ponieważ ich jednoczesne przyjmowanie nie jest zalecane.
- **warfaryna** i inne leki doustne stosowane w celu zmniejszenia lepkości krwi, obserwacja pacjenta jest konieczna w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych tego leku.
- **teriflunomid** stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego
- **repaglinid, pioglitazon, nateglinid, lub rozyglitazon** stosowane w leczeniu cukrzycy
- **daunorubicyna, doksorubicyna, paklitaksel, lub topotekan** stosowane w leczeniu raka
- **duloksetyna** stosowana w leczeniu depresji, nietrzymania moczu lub chorób nerek u chorych na cukrzycę
- **aloseptron** stosowany w leczeniu ostrej biegunki
- **teofilina** stosowana w leczeniu astmy
- **tizanidyna**, lek zwiadcujący mięśnie
- **doustne leki antykoncepcyjne** (zawierające etinylestradiol i lewonorgestrel)
- **cefaklor, benzylpenicylina** (penicylina G), **cyprofloksacyna** stosowane w leczeniu zakażeń
- **indometacyna, ketoprofen** stosowane w leczeniu bólu lub zapaleń
- **furosemid** stosowany w leczeniu chorób serca (lek moczopędny)
- **zydowudyna** stosowana w leczeniu zakażeń HIV
- **rosuwastatyna, symwastatyna, atorwastatyna, prawastatyna** stosowane w leczeniu hipercholesterolemii (wysokiego poziomu cholesterolu)
- **sulfasalazyna** stosowana w leczeniu zapalnej choroby jelit i reumatoidalnego zapalenia stawów
- **cholestyramina** (stosowana w leczeniu podwyższonego stężenia lipidów w surowicy krwi i leczeniu świądu związanego z żółtaczką) lub węgiel aktywowany, wymienione leki mogą zmniejszać wiązania leku Repso z białkami i przez to zmniejszać jego działanie.
- **cymetydyna** stosowana w leczeniu zgagi i choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

Pacjent stosujący **niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)** i (lub) **kortykosteroidy** może po rozpoczęciu przyjmowania leku Repso kontynuować leczenie tymi lekami.

Szczepienia

W przypadku planowania szczepień należy poradzić się lekarza. Jeżeli stosuje się lek Repso, a także przez pewien czas po zakończeniu terapii tym lekiem, nie należy poddawać się szczepieniom.

Stosowanie leku Repso z jedzeniem, pićm i alkoholem

Podczas leczenia lekiem Repso zalecane jest powstrzymanie się od spożywania napojów alkoholowych, które mogą prowadzić do uszkodzenia wątroby. Picie alkoholu w czasie terapii lekiem Repso może nasilać ewentualne uszkodzenie wątroby.

Ciąża i karmienie piersią

Nie stosować leku Repso w **ciąży** lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w **ciąży**.

Jeśli podczas stosowania leku Repso kobieta jest w ciąży lub planuje zajście w ciążę wzrasta ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych u dziecka. U kobiet w wieku rozrodczym nie wolno stosować leku Repso, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję przez okres do 2 lat od ukończenia leczenia.

Jeżeli kobieta planuje zajście w ciążę po zakończeniu leczenia lekiem Repso, powinna wcześniej poinformować o tym lekarza prowadzącego. Po zakończeniu terapii lekiem Repso należy odczekać 2 lata, czas ten można jednak skrócić do kilku tygodni, przyjmując leki przyspieszające wydalanie leku Repso z organizmu.

W każdym przypadku należy przeprowadzić odpowiednie badania krwi, by upewnić się, czy eliminacja leku Repso była wystarczająco skuteczna, a po uzyskaniu prawidłowego wyniku badania krwi i po miesięcznym okresie karencji można planować ciążę.

By uzyskać więcej informacji na temat testu laboratoryjnego należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Zaleca się **natychmiastowe** poinformowanie lekarza i wykonanie badań ciążyowych w przypadku podejrzenia ciąży u kobiety leczonej lekiem Repso lub, gdy nie minęły 2 lata od zakończenia terapii. Jeżeli wyniki badań potwierdzą ciążę, pacjentka musi przedyskutować z lekarzem problem zagrożenia jakie leczenie lekiem Repso stanowi dla płodu. Lekarz może zalecić zastosowanie leków, które szybko i skutecznie wydalą lek Repso z organizmu.

W okresie **karmienia piersią nie** stosować leku Repso gdyż leflunomid przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Repso może powodować zawroty głowy. Mogą one upośledzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji. **Pacjentowi nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli występują u niego takie objawy.**

Repso zawiera **laktozę**. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak stosować lek Repso

Lek Repso należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz rozpoczynający i monitorujący leczenie Repso powinien mieć doświadczenie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycowego zapalenia stawów.

Zazwyczaj stosowana nasycająca dawka leku Repso to 1 tabletka 100 mg raz na dobę podawana przez pierwsze trzy doby. Potem dawkowanie jest następujące:

- w reumatoidalnym zapaleniu stawów: 10 lub 20 mg raz na dobę, w zależności od ciężkości choroby;
- w leczeniu artropatii łuszczycowej: 20 mg raz na dobę.

Tabletki Repso należy **polykać w całości**, popijając dużą ilością **wody**. Tabletki Repso można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Odczuwalna poprawa stanu zdrowia może nastąpić po 4 do 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Część osób odczuwa dalszą poprawę po 4 do 6 miesiącach leczenia.

Lek Repso przeznaczony jest do długotrwałego podawania.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Repso

W przypadku połknięcia większej niż zalecana dawki leku Repso lub możliwości połknięcia tabletki przez dziecko należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub z najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym. Należy zabrać ze sobą tę ulotkę oraz opakowanie z lekiem, by pokazać je w szpitalu lub lekarzowi, aby było wiadomo co zażyto.

Pominięcie zastosowania leku Repso

W przypadku pominięcia jednej dawki leku należy przyjąć ją zaraz po uświadomieniu sobie tego faktu, o ile nie zbliży się pora następnej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Powiadom **niewłocznie** lekarza i przerwij stosowanie leku Repso, gdy

- wystąpi **osłabienie**, łagodne bóle i zawroty głowy lub **problemy z oddychaniem**, które mogą oznaczać wystąpienie poważnej reakcji alergicznej,
- pojawi się **wysypka skórna** lub **owrzodzenie jamy ustnej**, co może być początkiem poważnych objawów chorobowych (np. zespół Stevens-Johnson, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy, wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi - DRESS - ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), patrz punkt 2.

Powiadom **niewłocznie** lekarza w przypadku, gdy

- wystąpią objawy takie jak **bladość, uczucie zmęczenia**, zwiększona skłonność do zakażeń lub **siniaków**, co może być sygnałem występowania zaburzeń w obrazie krwi,
- wystąpią objawy takie jak **uczucie zmęczenia, bóle brzucha** lub **żółtaczka** (wystąpienie żółtego zabarwienia skóry lub oczu), ponieważ mogą być sygnałem poważnego stanu jak np. zaburzeń czynności wątroby, które mogą prowadzić do zgonu,
- wystąpią objawy **infekcji** takie jak **gorączka, ból gardła** lub **kaszel**, ponieważ lek ten może zwiększać ryzyko pojawienia się poważnych infekcji, które mogą zagrażać życiu,
- **kaszel** lub **problemy z oddychaniem**, ponieważ mogą one wskazywać na chorobę płuc (chorobę śródmiąższową płuc lub nadciśnienie płucne);
- wystąpią nietypowe mrowienia, osłabienie lub ból w rękach lub stopach, które mogą świadczyć o problemach z nerwami (neuropatia obwodowa)

Inne działania niepożądane

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów)

- Łagodny wzrost ciśnienia tętniczego.
- Niewielkie zmniejszenie liczby białych krwinek, co zwiększa prawdopodobieństwo zakażenia (leukopenia).
- Wrażenia czuciowe takie jak pieczenie, kłucie, swędzenie lub mrowienie (parestezje).
- Bóle głowy.
- Zawroty głowy.
- Biegunka.
- Zapalenie okrężnicy.
- Nudności.
- Wymioty.
- Owrzodzenie lub zapalenie jamy ustnej.
- Bóle brzucha.
- Zwiększenie wypadania włosów.
- Wyprysk.
- Wysypka.
- Świąd.
- Suchość skóry.
- Ból, obrzęk, tkliwość najczęściej w dłoni, nadgarstka lub stóp.
- Zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi (kinaza kreatynowa).
- Utrata łaknienia.
- Zmniejszenie masy ciała (zwykle nieznaczne).
- Brak lub utrata siły (osłabienie).

- Łagodne reakcje alergiczne.
- Wzrost niektórych parametrów czynności wątroby.
- Problemy z nerwami ramion lub nóg (neuropatia obwodowa).

Niezbyt często (mogą dotyczyć 1 do 100 pacjentów)

- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), co może powodować bledność skóry, osłabienie i duszności.
- Łagodne zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawień lub siniaków.
- Zaburzenia smaku.
- Pokrzywka (wysypka pokrzywkowa).
- Zerwanie ścięgna.
- Małe stężenie potasu we krwi, co może spowodować osłabienie mięśni, skurcze lub zaburzenia rytmu serca.
- Zwiększenie stężenia tłuszczów we krwi (cholesterol i trójglicerydy).
- Zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi.
- Niepokój.

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 pacjentów)

- Znaczny wzrost ciśnienia tętniczego.
- Zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów krwinek (pancytopenia).
- Wyraźne zmniejszenie liczby białych krwinek, co może zwiększać prawdopodobieństwo zakażenia (leukopenia).
- Zwiększenie liczby eozynofiliów we krwi nazywane eozynofilią (eosinophilia).
- Zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc), które może być śmiertelne.
- Wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej (enzymu we krwi).
- Ciężkie zakażenia (w tym posocznica), które mogą być śmiertelne.
- Zaburzenia czynności wątroby (zapalenie wątroby).
- Żółtaczka i białek oczu spowodowane przez zaburzenia czynności wątroby lub krwi (żółtaczka).

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- Zakażenie charakteryzuje się wysoką gorączką, ból gardła, zmiany skórne i ekstremalne zmniejszenie ilości białych krwinek (agranulocytoza),
- Zaburzenia układu nerwowego, które może powodować osłabienie, mrowienie lub drętwienie,
- Zapalenie trzustki, które powoduje silny ból w okolicy brzucha i pleców,
- Ciężkie czasem zagrażające życiu reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy),
- Ciężka reakcja alergiczna,
- Zapalenie drobnych naczyń (*vasculitis*, w tym zapalenie naczyń z martwicą skóry),
- Ciężkie uszkodzenie wątroby (np. niewydolność wątroby, martwica wątroby), które może być śmiertelne.

Inne działania niepożądane takie jak niewydolność nerek, zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi, nadciśnienie płucne i niepłodność u mężczyzn (przemijająca po zaprzestaniu leczenia tym lekiem), postać skórna toczenia rumieniowatego (charakteryzująca się wysypką/rumieniem na obszarach skóry, które są ekspozowane na światło), łuszczyca (nowo zdiagnozowana lub nasilenie objawów) i DRESS (patrz powyżej i punkt 2) mogą także pojawiać z nieznaną częstością występowania.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Repso

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym, blistrze lub pojemniku do tabletek po wyrażeniu „Termin ważności (EXP):”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Tabletki pakowane w pojemniki do tabletek: Nie przechowywać powyżej 30°C.

Tabletki pakowane w blistry: Nie przechowywać powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Inne informacje

Co zawiera lek Repso

- Substancją czynną jest leflunomid.
 - 1 tabletka powlekana zawiera 10 mg leflunomidu.
- Ponadto lek zawiera (patrz punkt 2 „Repso zawiera laktozę”).
 - W skład rdzenia tabletki wchodzi: laktoza jednowodna, powidon, krospowidon (typ A), skrobia kukurydziana, preżelowana, talk, krzemionka koloidalna bezwodna, laktoza bezwodna i stearynian magnezu.
 - Otoczka tabletki: tytanu dwutlenek (E171), polidekstroza, hypromeloza, trietylu cytrynian i makrogol 8000.

Jak wygląda lek Repso i co zawiera opakowanie

Repso 10 mg tabletki powlekane są barwy białej, okrągłe, z wytłoczonym „10” na jednej stronie i „L” na drugiej.

Repso w pojemnikach do tabletek jest dostępny w opakowaniach zawierających 30 i 100 tabletek powlekanych.

Repso w blistrach jest dostępny w opakowaniach zawierających 28, 30 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

Wytwórca

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park

Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG UK
Wielka Brytania

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyártó Rt
Tel.: +36 1 288 6400

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κόπος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Repso 20 mg tabletki powlekane leflunomid

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Repso i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Repso
3. Jak przyjmować lek Repso
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Repso
6. Inne informacje

1. Co to jest lek Repso i w jakim celu się go stosuje

Lek Repso należy do grupy leków przeciwreumatycznych. Zawiera substancję czynną leflunomid.

Lek Repso stosuje się u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów lub czynnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów.

Objawy reumatoidalnego zapalenia stawów obejmują zapalenie stawów, obrzęki, trudności w poruszaniu oraz ból. Inne objawy, które wpływają na całe ciało to utrata apetytu, gorączka, utrata energii oraz niedokrwistość (utrata czerwonych krwinek).

Łuszczycowe zapalenie stawów obejmuje objawy łuszczycowe i zapalenia stawów. Do objawów należą stany zapalne stawów, obrzęki, trudności w poruszaniu się, ból oraz zaczerwienienie i złuszczenie skóry (zmiany skóry).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Repso

Kiedy nie stosować leku Repso

- w przypadku **uczulenia (nadwrażliwości)** na leflunomid (szczególnie ciężkie reakcje skórne, często z towarzyszącą gorączką, bólem stawu, czerwonymi plamami skóry lub pęcherzami (np. zespół Stevensa-Johnsona) lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6) lub w przypadku uczulenia na teriflunomid (stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego).
- w przypadku **zaburzenia czynności wątroby**.
- w przypadku współistnienia chorób **zmniejszających odporność** organizmu takich jak niektóre zakażenia (np. AIDS).
- w przypadku **zaburzenia czynności szpiku** lub, gdy liczba krwinek czerwonych, białych albo płytek krwi jest znacznie zmniejszona.

- w przypadku **ciężkich zakażeń**.
- w przypadku **umiarkowanej do ciężkiej niewydolności nerek**.
- w **przypadku znacznego obniżenia stężenia białka we krwi** (hipoproteinemia).
- **w ciąży** lub w przypadku podejrzenia, że pacjentka jest w ciąży, lub **w okresie karmienia piersią**,
- u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcyjnej.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Leflunomid Teva należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki

- Jeśli pacjent ma **małą liczbą czerwonych lub białych krwinek** (niedokrwistość lub leukopenia), **małą liczbę płytek krwi**, co może sprzyjać występowaniu krwawień lub zasinień (trombocytopenia), **niską czynność szpiku kostnego** lub jeśli istnieje ryzyko występowania zaburzeń prawidłowego funkcjonowania szpiku kostnego lekarz może zalecić zażywanie dodatkowych leków, aby przyspieszyć wydalenie leku Repso z organizmu.
- W przypadku **wystąpienia obrzęku dziąseł, wrzodów, ruszających się zębów** (choroba zakaźna jamy ustnej znana jako wrzodziejące zapalenie jamy ustnej), należy skontaktować się z lekarzem, który może zalecić odstawienie leku Repso.
- W przypadku **zmiany leku na inny** stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub jeśli pacjent przyjmował niedawno leki, które mogły być szkodliwe dla wątroby lub krwi, lekarz może zalecić stosowanie pewnych leków, aby przyspieszyć odstawienie Repso z ciała lub ściśle monitorowanie podczas przyjmowania początkowych dawek leku Repso.
- Jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na **śródmiażdżową chorobę płuc** (uczucie duszności).
- Jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na **gruźlicę** lub jeśli miał kontakt z osobą chorą lub chorującą na gruźlicę w przeszłości. Lekarz może zalecić badania przesiewowe w celu sprawdzenia czy pacjent jest chory na gruźlicę.
- Jeśli pacjent jest **mężczyzną**, który planuje ojcostwo. Nie można wykluczyć, że Repso przenika do nasienia i może wpływać na płód, pacjenci przyjmujący lek Repso powinni stosować skuteczną antykoncepcję. Mężczyzna planujący ojcostwo powinien skontaktować się z lekarzem, który może doradzić przerwanie stosowania tabletek Repso i zalecić leki przyspieszające wydalenie leku Repso z organizmu. Skuteczne wydalenie leku Repso musi być potwierdzone odpowiednimi badaniami krwi, decyzję o ojcostwie można podjąć nie wcześniej niż po 3 miesiącach od tego momentu.

Repso może powodować zaburzenia obrazu krwinek, czynności wątroby i płuc lub wystąpią problemy z nerwami rąk lub nóg. Może także wywołać poważne reakcje alergiczne (włączając wysypkę polekową z eozynofilią oraz objawami ogólnymi - DRESS - ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) lub zwiększyć ryzyko wystąpienia poważnego zakażenia.

Więcej informacji na ten temat patrz punkt 4 (Możliwe działania niepożądane).

Zespół DRESS objawia się początkowo w postaci objawów grypopodobnych i wysypki na twarzy, a następnie wysypki obejmującej inne obszary ciała oraz wysokiej temperatury, zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych widocznej w badaniach krwi i zwiększenia liczby pewnych białych krwinek (eozynofilia) oraz powiększonych węzłów chłonnych.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Repso, a także podczas jego stosowania, lekarz prowadzący powinien zlecić w regularnych odstępach czasu **badanie krwi** w celu kontrolowania obrazu krwinek oraz czynności wątroby. Lekarz może zalecić również regularne kontrolowanie ciśnienie krwi, ponieważ lek Repso może powodować jego podwyższenie.

Należy powiadomić lekarza, jeśli wystąpi niewyjaśniona przewlekła biegunka. Lekarz może przeprowadzić dodatkowe testy w celu rozpoznania różnicowego.

Dzieci i młodzież

Leku Repso nie zaleca się stosowania się u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

Inne leki i Repso

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków dostępnych bez recepty.

Jest to szczególnie istotne, gdy zażywane są:

- **inne leki stosowane w reumatoidalnym zapaleniu stawów** takie jak leki przeciwmalaryczne (np. chlorochina i hydroksychlorochina), domięśniowe lub doustne preparaty złota, D-penicylamina, azatiopryna lub inne leki immunosupresyjne (np. metotreksat), ponieważ ich jednoczesne przyjmowanie nie jest zalecane.
- **warfaryna** i inne leki doustne stosowane w celu zmniejszenia lepkości krwi, obserwacja pacjenta jest konieczna w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych tego leku.
- **teriflunomid** stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego
- **repaglinid, pioglitazon, nateglinid, lub rozyglitazon** stosowane w leczeniu cukrzycy
- **daunorubicyna, doksorubicyna, paklitaksel, lub topotekan** stosowane w leczeniu raka
- **duloksetyna** stosowana w leczeniu depresji, nietrzymania moczu lub chorób nerek u chorych na cukrzycę
- **aloseptron** stosowany w leczeniu ostrej biegunki
- **teofilina** stosowana w leczeniu astmy
- **tizanidyna**, lek zwiadcujący mięśnie
- **doustne leki antykoncepcyjne** (zawierające etinylestradiol i lewonogestrel)
- **cefaklor, benzylopenicylina** (penicylina G), **cyprofloksacyna** stosowane w leczeniu zakażeń
- **indometacyna, ketoprofen** stosowane w leczeniu bólu lub zapaleń
- **furosemid** stosowany w leczeniu chorób serca (lek moczopędny)
- **zydowudyna** stosowana w leczeniu zakażeń HIV
- **rosuwastatyna, symwastatyna, atorwastatyna, prawastatyna** stosowane w leczeniu hipercholesterolemii (wysokiego poziomu cholesterolu)
- **sulfasalazyna** stosowana w leczeniu zapalnej choroby jelit i reumatoidalnego zapalenia stawów
- **cholestyramina** (stosowana w leczeniu podwyższonego stężenia lipidów w surowicy krwi i leczeniu świądu związanego z żółtaczką) lub węgiel aktywowany, wymienione leki mogą zmniejszać wiązania leku Repso z białkami i przez to zmniejszać jego działanie.
- **cymetydyna** stosowana w leczeniu zgagi i choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

Pacjent stosujący **niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)** i (lub) **kortykosteroidy** może po rozpoczęciu przyjmowania leku Repso kontynuować leczenie tymi lekami.

Szczepienia

W przypadku planowania szczepień należy poradzić się lekarza. Jeżeli stosuje się lek Repso, a także przez pewien czas po zakończeniu terapii tym lekiem, nie należy poddawać się szczepieniom.

Stosowanie leku Repso z jedzeniem, pićm i alkoholem

Podczas leczenia lekiem Repso zalecane jest powstrzymanie się od spożywania napojów alkoholowych, które mogą prowadzić do uszkodzenia wątroby. Picie alkoholu w czasie terapii lekiem Repso może nasilać ewentualne uszkodzenie wątroby.

Ciąża i karmienie piersią

Nie stosować leku Repso w **ciąży** lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w **ciąży**.

Jeśli podczas stosowania leku Repso kobieta jest w ciąży lub planuje zajście w ciążę wzrasta ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych u dziecka. U kobiet w wieku rozrodczym nie wolno stosować leku Repso, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję przez okres do 2 lat od ukończenia leczenia.

Jeżeli kobieta planuje zajście w ciążę po zakończeniu leczenia lekiem Repso, powinna wcześniej poinformować o tym lekarza prowadzącego. Po zakończeniu terapii lekiem Repso należy odczekać

2 lata, czas ten można jednak skrócić do kilku tygodni, przyjmując leki przyspieszające wydalanie leku Repso z organizmu.

W każdym przypadku należy przeprowadzić odpowiednie badania krwi, by upewnić się, czy eliminacja leku Repso była wystarczająco skuteczna, a po uzyskaniu prawidłowego wyniku badania krwi i po miesięcznym okresie karencji można planować ciążę.

By uzyskać więcej informacji na temat testu laboratoryjnego należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Zaleca się **natychmiastowe** poinformowanie lekarza i wykonanie badań ciążowych w przypadku podejrzenia ciąży u kobiety leczonej lekiem Repso lub, gdy nie minęły 2 lata od zakończenia terapii. Jeżeli wyniki badań potwierdzą ciążę, pacjentka musi przedyskutować z lekarzem problem zagrożenia jakie leczenie lekiem Repso stanowi dla płodu. Lekarz może zalecić zastosowanie leków, które szybko i skutecznie wydalą lek Repso z organizmu.

W okresie **karmienia piersią** nie stosować leku Repso gdyż leflunomid przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Repso może powodować zawroty głowy. Mogą one upośledzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji. **Pacjentowi nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli występują u niego takie objawy.**

Repso zawiera **laktozę**. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak stosować lek Repso

Lek Repso należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz rozpoczynający i monitorujący leczenie Repso powinien mieć doświadczenie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczykowego zapalenia stawów.

Zazwyczaj stosowana nasycająca dawka leku Repso to 1 tabletka 100 mg raz na dobę podawana przez pierwsze trzy doby. Potem dawkowanie jest następujące:

- w reumatoidalnym zapaleniu stawów:
 - w reumatoidalnym zapaleniu stawów: 10 lub 20 mg raz na dobę, w zależności od ciężkości choroby;
 - w leczeniu artropatii łuszczykowej: 20 mg raz na dobę.

Tabletki Repso należy **polykać w całości**, popijając dużą ilością **wody**. Tabletki Repso można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Odczuwalna poprawa stanu zdrowia może nastąpić po 4 do 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Część osób odczuwa dalszą poprawę po 4 do 6 miesiącach leczenia.

Lek Repso przeznaczony jest do długotrwałego podawania.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Repso

W przypadku połknięcia większej niż zalecana dawki leku Repso lub możliwości połknięcia tabletki przez dziecko należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub z najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym. Należy zabrać ze sobą tę ulotkę oraz opakowanie z lekiem, by pokazać je w szpitalu lub lekarzowi, aby było wiadomo co zażyto.

Pominięcie zastosowania leku Repso

W przypadku pominięcia jednej dawki leku należy przyjąć ją zaraz po uświadomieniu sobie tego faktu, o ile nie zbliża się pora następnej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Powiadom **niezwłocznie** lekarza i przerwij stosowanie leku Repso, gdy

- wystąpi **osłabienie**, łagodne bóle i zawroty głowy lub **problemy z oddychaniem**, które mogą oznaczać wystąpienie poważnej reakcji alergicznej,
- pojawi się **wysypka skórna** lub **owrzodzenie jamy ustnej**, co może być początkiem poważnych objawów chorobowych (np. zespół Stevens-Johnson, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy, wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi - DRESS - ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), patrz punkt 2.

Powiadom **niezwłocznie** lekarza w przypadku, gdy

- wystąpią objawy takie jak **bladość, uczucie zmęczenia**, zwiększona skłonność do zakażeń lub **siniaków**, co może być sygnałem występowania zaburzeń w obrazie krwi.
- wystąpią objawy takie jak **uczucie zmęczenia, bóle brzucha** lub **żółtaczkę** (wystąpienie żółtego zabarwienia skóry lub oczu), ponieważ mogą być sygnałem poważnego stanu jak np. zaburzeń czynności wątroby, które mogą prowadzić do zgonu.
- wystąpią objawy **infekcji** takie jak **gorączka, ból gardła** lub **kaszel**, ponieważ lek ten może zwiększać ryzyko pojawienia się poważnych infekcji, które mogą zagrażać życiu.
- **kaszel** lub **problemy z oddychaniem**, ponieważ mogą one wskazywać na chorobę płuc (chorobę śródmiąższową płuc lub nadciśnienie płucne);
- wystąpią nietypowe mrowienia, osłabienie lub ból w rękach lub stopach, które mogą świadczyć o problemach z nerwami (neuropatia obwodowa).

Inne działania niepożądane

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów)

- Łagodny wzrost ciśnienia tętniczego.
- Niewielkie zmniejszenie liczby białych krwinek, co zwiększa prawdopodobieństwo zakażenia (leukopenia).
- Wrażenia czuciowe takie jak pieczenie, kłucie, swędzenie lub mrowienie (parestezje).
- Bóle głowy.
- Zawroty głowy.
- Biegunka.
- Zapalenie okrężnicy.
- Nudności.
- Wymioty.
- Owrzodzenie lub zapalenie jamy ustnej.
- Bóle brzucha.
- Zwiększenie wypadania włosów.
- Wyprysk.
- Wysypka.
- Świąd.
- Suchość skóry.
- Ból, obrzęk, tkliwość najczęściej w dłoni, nadgarstka lub stóp.

- Zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi (kinaza kreatynowa).
- Utrata łaknienia.
- Zmniejszenie masy ciała (zwykle nieznaczne).
- Brak lub utrata siły (osłabienie).
- Łagodne reakcje alergiczne.
- Wzrost niektórych parametrów czynności wątroby.
- Problemy z nerwami ramion lub nóg (neuropatia obwodowa).

Niezbyt często (mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów)

- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), co może powodować błądność skóry, osłabienie i duszności.
- Łagodne zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawień lub siniaków.
- Zaburzenia smaku.
- Pokrzywka (wysypka pokrzywkowa).
- Zarwanie ścięgna.
- Małe stężenie potasu we krwi, co może spowodować osłabienie mięśni, skurcze lub zaburzenia rytmu serca.
- Zwiększenie stężenia tłuszczów we krwi (cholesterol i trójglicerydy).
- Zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi.
- Niepokój.

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 pacjentów)

- Znaczny wzrost ciśnienia tętniczego.
- Zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów krwinek (pancytopenia).
- Wyraźne zmniejszenie liczby białych krwinek, co może zwiększać prawdopodobieństwo zakażenia (leukopenia).
- Zwiększenie liczby eozynofilów we krwi nazywane eozynofilią (eosinophilia).
- Zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc), które może być śmiertelne.
- Wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej (enzymu we krwi).
- Ciężkie zakażenia (w tym posocznica), które mogą być śmiertelne.
- Zaburzenia czynności wątroby (zapalenie wątroby).
- Zażółcenie skóry i białek oczu spowodowane przez zaburzenia czynności wątroby lub krwi (żółtaczka).

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10000 pacjentów)

- Zakażenie charakteryzujące się wysoką gorączką, ból gardła, zmiany skórne i ekstremalne zmniejszenie ilości białych krwinek (agranulocytoza).
- Zaburzenia układu nerwowego, które może powodować osłabienie, mrowienie lub drętwienie.
- Zapalenie trzustki, które powoduje silny ból w okolicy brzucha i pleców.
- Ciężkie czasami zagrażające życiu reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy).
- Ciężka reakcja alergiczna.
- Zapalenie drobnych naczyń (*vasculitis*, w tym zapalenie naczyń z martwicą skóry).
- Ciężkie uszkodzenie wątroby (np. niewydolność wątroby, martwicy wątroby), które może być śmiertelne.

Inne działania niepożądane takie jak niewydolność nerek, zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi, nadciśnienie płucne i niepłodność u mężczyzn (przemijająca po zaprzestaniu leczenia tym lekiem), postać skórna toczenia rumieniowatego (charakteryzująca się wysypką/rumieniem na obszarach skóry, które są ekspozowane na światło), łuszczyca (nowo zdiagnozowana lub nasilenie objawów) i DRESS (patrz powyżej i punkt 2) mogą także pojawiać z nieznaną częstością występowania.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Repso

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym, blistrze lub pojemniku do tabletek po wyrażeniu „Termin ważności (EXP):”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Tabletki pakowane w pojemniki do tabletek: Nie przechowywać powyżej 30°C.

Tabletki pakowane w blistry: Nie przechowywać powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpady. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Inne informacje

Co zawiera lek Repso

- Substancją czynną jest leflunomid.
 - 1 tabletkę powlekana zawiera 20 mg leflunomidu.
- Ponadto lek zawiera (patrz punkt 2 „Repso zawiera laktozę”)
 - W skład rdzenia tabletki wchodzi: laktoza jednowodna, powidon, krospowidon (typ A), skrobia kukurydziana, preżelowana, talk, krzemionka koloidalna bezwodna, laktoza bezwodna i stearynian magnezu.
 - Otoczka tabletki: tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza, makrogl 400, żółty tlenek żelaza, polisorbát, lak aluminiowy żółcieni chnolinowej i lak aluminiowy indygoarminy.

Jak wygląda lek Repso i co zawiera opakowanie

Repso 20 mg tabletki powlekane są barwy ciemno beżowej, w kształcie trójkąta, z wytłoczonym „20” na jednej stronie i „L” na drugiej.

Repso w pojemnikach do tabletek jest dostępny w opakowaniach zawierających 30 i 100 tabletek powlekanych.

Repso w blistrach jest dostępny w opakowaniach zawierających 28, 30 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Holandia

Wytwórca

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

Debrecen H-4042

Węgry

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

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

Hrvatska

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu