

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## 1. NÁZOV LIEKU

Repso 10 mg filmom obalené tablety

Repso 20 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Repso 10 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 97,25 mg monohydrátu laktózy a 3,125 mg bezvodej laktózy.

Repso 20 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 194,5 mg monohydrátu laktózy a 6,25 mg bezvodej laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Repso 10 mg filmom obalené tablety

Biele, okrúhle filmom obalené tablety s potlačou „10” na jednej strane a „L” na druhej strane.

Repso 20 mg filmom obalené tablety

Tmavo béžové, filmom obalené tablety v tvare trojuholníka s potlačou „20” na jednej strane a „L” na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Leflunomid je indikovaný dospelým pacientom

- na liečbu aktívnej reumatoidnej artritídy ako „antireumatikum modifikujúce ochorenie“ (DMARD),
- na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy.

Nedávna alebo súčasná liečba hepatotoxickými alebo hematotoxickými DMARD (napr. metotrexát) môže zapríčiniť zvýšenie rizika vzniku závažných nežiaducich účinkov; preto je potrebné zahájenie liečby leflunomidom starostlivo zvážiť z hľadiska pomeru prínosu a rizika.

Naviac sa môže taktiež zvýšiť riziko vzniku závažných nežiaducich účinkov ešte dlho po prechode z leflunomidu na iný DMARD, ak sa nedodrží vymývací postup (pozri časť 4.4).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať špecialista, ktorý má skúsenosti s liečbou reumatoidnej artritídy a psoriatickej artritídy a liečba má prebiehať pod dohľadom špecialistu.

Alanínaminotransferáza (ALT) alebo sérová glutamopyrúvát transferáza (SGPT) a celkový krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek a krvných doštičiek sa musí kontrolovať simultánne a s rovnakou frekvenciou:

- pred zahájením liečby leflunomidom
- každé dva týždne počas prvých šesť mesiacov liečby a
- potom každých 8 týždňov (pozri časť 4.4).

#### Dávkovanie

- Pri reumatoidnej artritíde: liečba leflunomidom sa zahajuje počiatočnou dávkou 100 mg jedenkrát denne počas 3 dní. Vynechanie počiatočnej dávky môže znížiť riziko nežiaducich účinkov (pozri časť 5.1).  
Odporúčaná udržiavacia dávka leflunomidu je 10 až 20 mg raz za deň podľa závažnosti (aktivity) ochorenia.
- Pri psoriatickej artritíde: liečba leflunomidom sa začína počiatočnou dávkou 100 mg raz za deň počas 3 dní.  
Odporúčaná udržiavacia dávka pre pacientov je 20 mg raz za deň (pozri časť 5.1).

Terapeutický účinok obvykle nastupuje po 4 až 6 týždňoch a ďalej sa môže zlepšovať do 4 až 6 mesiacov.

Neodporúča sa úprava dávok u pacientov s miernou renálnou insuficienciou.

Nepožaduje sa úprava dávok u pacientov vo veku nad 60 rokov.

#### *Pediatrická populácia*

Používanie Repso sa neodporúča u pacientov do 18 rokov, pretože účinnosť a bezpečnosť liečby juvenilnej reumatoidnej artritídy (JRA) nebola stanovená (pozri časti 5.1 a 5.2).

#### Spôsob podania

Tablety Repso sú tablety na perorálne použitie. Majú sa prehltnúť celé a zapíť dostatočným množstvom tekutiny. Užitie tabliet s jedlom neovplyvní rozsah absorpcie leflunomidu.

#### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť (najmä pri predchádzajúcom Stevensovom-Johnsonovom syndróme, toxickkej epidermálnej nekrolýze, multiformnom erytème) na liečivo, na hlavný aktívny metabolit teriflunomid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti so zhoršenou funkciou pečene.
- Pacienti s ťažkou imunodeficienciou, napr. AIDS.
- Pacienti s výrazne zhoršenou funkciou kostnej drene alebo výraznou anémiou, leukopéniou, neutropéniou alebo trombocytopéniou zapríčinenou iným ochorením, nie reumatoidnou alebo psoriatickou artritídou.
- Pacienti so závažnými infekciami (pozri časť 4.4).
- Pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou renálnou insuficienciou, keďže nie sú dostatočné klinické skúsenosti u tejto skupiny pacientov.

- Pacienti s ťažkou hypoproteinémiou, napr. pri nefrotickom syndróme.
- Gravidné ženy alebo ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu počas liečby leflunomidom a po liečbe, kým sú plazmatické hladiny účinného metabolitu vyššie ako 0,02 mg/l (pozri časť 4.6). Pred zahájením liečby leflunomidom sa musí vylúčiť gravidita.
- Dojčiace ženy (pozri časť 4.6).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súčasné podávanie hepatotoxických alebo hematotoxických DMARD (napr. metotrexát) sa neodporúča.

Účinný metabolit leflunomidu, A771726, má dlhý polčas rozpadu, obvykle 1 až 4 týždne. Dokonca aj po ukončení liečby leflunomidom sa môžu prejavovať závažné nežiaduce účinky (napr. hepatotoxicita, hematotoxicita alebo alergické reakcie, pozri nižšie). Preto, ak sa objavia takéto toxicity, alebo z nejakého iného dôvodu, A771726 je potrebné rýchlo odstrániť z tela použitím vymývacieho postupu. Tento postup sa môže opakovať tak dlho, ako je to klinicky potrebné.

Vymývací postup a ďalšie odporúčané opatrenia pri želanej alebo neplánovanej gravidite sa uvádzajú v časti 4.6.

##### Reakcie pečene

Počas liečby leflunomidom sa pozorovali zriedkavé prípady ťažkého poškodenia pečene vrátane smrteľných prípadov. Väčšina prípadov sa objavila do 6 mesiacov od začiatku liečby. Často sa na nich spolupodieľala aj súčasná liečba inými hepatotoxickými liekmi. Je veľmi podstatné striktne dodržiavať monitorovacie odporúčania.

ALT (SGPT) sa musí stanoviť pred začiatkom liečby leflunomidom a s tou istou frekvenciou ako celkový krvný obraz (každé dva týždne) počas prvých šiest mesiacov liečby a potom každých 8 týždňov.

Pri zvýšení ALT (SGPT) nad 2- až 3-násobok hornej hranice normy treba zvážiť zníženie dávky z 20 mg na 10 mg a monitorovanie sa musí vykonávať raz za týždeň. Ak zvýšenie ALT (SGPT) nad 2-násobok hornej hranice normy pretrváva alebo ak sa zistí zvýšenie ALT nad 3-násobok hornej hranice normy, musí sa leflunomid vysadiť a začať vymývací postup. Po prerušení liečby leflunomidom sa odporúča pokračovať v monitorovaní hladín pečeňových enzýmov, až pokiaľ sa hladiny pečeňových enzýmov dostanú do normy.

Z dôvodu aditívnych hepatotoxických účinkov sa počas liečby leflunomidom odporúča vylúčiť konzumáciu alkoholu.

Keďže účinný metabolit leflunomidu, A771726, sa výrazne viaže na proteíny a vylučuje sa hepatickým metabolizmom a biliárnou sekréciou, u pacientov s hypoproteinémiou sa očakávajú zvýšené plazmatické hladiny A771726. Repso je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou hypoproteinémiou alebo ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3).

##### Kolitída

U pacientov liečených leflunomidom bola hlásená kolitída vrátane mikroskopickej kolitídy. U pacientov liečených leflunomidom sa vyskytla nevysvetlená chronická hnačka, a preto sa musia vykonať príslušné diagnostické postupy.

## Hematologické reakcie

Pred zahájením liečby leflunomidom, ďalej každé 2 týždne počas prvých 6 mesiacov a potom každých 8 týždňov sa musí stanoviť spolu s ALT celkový krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek a krvných doštičiek.

U pacientov s anémiou, leukopéniou a/alebo trombocytopéniou, ako aj u pacientov so zhoršenou funkciou kostnej drene, ako aj u tých s rizikom útlmu tvorby kostnej drene, sa zvyšuje riziko hematologických porúch. Ak sa vyskytnú takéto účinky, treba zvážiť vymytie (pozri nižšie) na zníženie plazmatických hladín A771726.

V prípade ťažkých hematologických reakcií, vrátane pancytopenie, sa musí Repso a akýkoľvek iný myelosupresívny liek vysadiť a zahájiť vymývací postup.

## Kombinácie s inou liečbou

Doposiaľ sa v randomizovanom klinickom skúšaní (s výnimkou metotrexátu, pozri časť 4.5) primerane neskúmalo užívanie leflunomidu spolu s antimalarikami, ktoré sa používajú pri reumatických ochoreniach (napr. chlorochín a hydroxychlorochín), intramuskulárnym alebo perorálnym zlatom, D-penicilamínom, azatioprínom a inými imunosupresívami vrátane inhibítorov tumor nekrotizujúceho faktoru alfa (TNF-alfa). Riziko spojené s kombinovanou, najmä dlhodobou, liečbou nie je známe. Keďže takáto liečba môže spôsobiť aditívnu alebo dokonca synergickú toxicitu (napr. hepato- alebo hematotoxicita), kombinácia s inými DMARD (napr. metotrexát) sa neodporúča.

Súčasné podávanie teriflunomidu s leflunomidom sa neodporúča, pretože leflunomid je materskou zlúčeninou pre teriflunomid.

## Prechod na inú liečbu

Keďže leflunomid v tele pretrváva dlho, prechod na iný DMARD (napr. metotrexát) bez toho, aby sa vykonal vymývací postup (pozri nižšie), môže zvýšiť pravdepodobnosť aditívneho rizika ešte dlho po jeho uskutočnení (t.j. kinetické interakcie, orgánová toxicita).

Podobne môže nedávna liečba hepatotoxickými a hematotoxickými liekmi (napr. metotrexátom) zapríčiniť zvýšenie nežiaducich účinkov; preto treba z hľadiska pomeru prínosu a rizika starostlivo zvážiť zahájenie liečby leflunomidom a v počiatočnej fáze po prechode na inú liečbu sa odporúča dôslednejšie sledovanie pacienta.

## Kožné reakcie

Pri ulceróznej stomatitíde sa má podávanie leflunomidu prerušiť.

U pacientov liečených leflunomidom sa zaznamenali veľmi zriedkavé prípady výskytu Stevensovho-Johnsonovho syndrómu alebo toxickéj epidermálnej nekrolýzy a DRESS syndrómu (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi). Bezprostredne po spozorovaní kožných a/alebo sliznicových reakcií s podozrením na takéto ťažké reakcie sa musí Repso a akýkoľvek iný pridružený liek vysadiť a okamžite zahájiť vymývací postup. V takýchto prípadoch je celkové vymytie nevyhnutné. Opätovné nasadenie leflunomidu je v týchto prípadoch kontraindikované (pozri časť 4.3).

Po použití leflunomidu bola hlásená pustulárna psoriáza a zhoršenie psoriázy. S prihliadnutím na ochorenie pacienta a jeho anamnézu je možné zvážiť ukončenie liečby.

## Infekcie

Je známe, že lieky s imunosupresívnymi vlastnosťami - ako napr. leflunomid - môžu zvýšiť vnímavosť pacientov na infekcie, vrátane oportúnnych infekcií. Infekcie môžu byť vo svojej podstate závažnejšie, a preto si môžu vyžadovať včasnú a dôkladnú liečbu. V prípade, že sa vyskytnú ťažké nezládnuté infekcie, môže byť nevyhnutné prerušenie liečby leflunomidom a zahájenie vymývacieho postupu podľa nižšie uvedeného popisu.

U pacientov, ktorí užívali leflunomid spolu s inými imunosupresívami, sa zriedkavo vyskytli prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML).

V súlade s národnými odporúčaniami majú byť všetci pacienti pred začatím liečby vyšetrení na prítomnosť aktívnej a neaktívnej („latentnej“) tuberkulózy. Vyšetrenie môže zahŕňať lekársku anamnézu, možný predchádzajúci kontakt s tuberkulózou a/alebo vhodný skrining ako napr. röntgen pľúc, tuberkulínový test a/alebo skúška na uvoľnený gama-interferón (interferon-gamma release assay, IGRA test). Predpisujúci lekár musí mať na pamäti riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínových kožných testov, najmä u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov. Kvôli pravdepodobnosti reaktívácie infekcie majú byť pacienti s anamnézou tuberkulózy starostlivo monitorovaní.

### Respiračné reakcie

Počas liečby leflunomidom boli hlásené intersticiálne pľúcne ochorenia, ako aj zriedkavé prípady pľúcnej hypertenzie (pozri časť 4.8). Riziko ich výskytu môže byť zvýšené u pacientov, ktorí majú v anamnéze intersticiálne pľúcne ochorenie. Intersticiálne pľúcne ochorenie je potenciálne smrteľná porucha, ktorá sa môže vyskytnúť akútne počas liečby. Pľúcne symptómy, ako sú kašeľ a dyspnoe, môžu byť dôvodom na ukončenie liečby a v prípade potreby na ďalšie vyšetrenia.

### Periférna neuropatia

U pacientov užívajúcich Repso boli hlásené prípady periférnej neuropatie. U väčšiny pacientov sa po ukončení užívania Repsa stav zlepšil, avšak výsledky štúdie preukázali širokú variabilitu, t.j. u niektorých pacientov neuropatia ustúpila a u niektorých pacientov príznaky pretrvávali. Vek nad 60 rokov, sprievodná neurotoxická medicína a diabetes môžu zvyšovať riziko periférnej neuropatie. Ak sa u pacienta užívajúceho Repso objaví periférna neuropatia, treba zvážiť ukončenie liečby Repsom a vykonanie postupu na vylúčenie lieku z tela (pozri časť 4.4).

### Krvný tlak

Pred začiatkom a periodicky počas liečby sa musí sledovať krvný tlak.

### Pohlavné rozmnožovanie (odporúčania pre mužov)

Muži majú byť upozornení na možný prenos toxicity na plod. Počas liečby leflunomidom sa má tiež zabezpečiť spoľahlivá antikoncepcia.

Nejestvujú žiadne špecifické údaje o toxicite na plod pri liečbe muža. Avšak zvieracie štúdie na vyhodnotenie tohoto špecifického rizika sa neuskutočnili. Na minimalizáciu akéhokoľvek možného rizika sa odporúča mužom žiadajúcim si splodiť dieťa, aby prerušili užívanie leflunomidu a užívali 8 g cholestyramínu 3-krát za deň počas 11 dní, alebo 50 g aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia 4-krát za deň počas 11 dní.

V oboch prípadoch sa potom prvýkrát zmeria plazmatická koncentrácia A771726. Ďalej sa musí plazmatická koncentrácia A77172 opäť stanoviť po uplynutí aspoň 14 dní. Ak sú obidve plazmatické koncentrácie pod 0,02 mg/l a už uplynula čakacia doba aspoň 3 mesiace, riziko plodovej toxicity je veľmi nízke.

### Vymývací postup

3-krát za deň sa podáva 8 g cholestyramínu alebo 4-krát za deň 50 g aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia. Úplné vymytie trvá obvykle 11 dní. Tento čas sa môže meniť podľa klinických alebo laboratórnych premenných.

### Laktóza

**Repso obsahuje laktózu.** Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponskou deficienciou laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Ak sa leflunomid podáva súčasne s hepatotoxickými alebo hematotoxickými liekmi, alebo sa také lieky začnú užívať po leflunomide bez vymývacej doby, môže sa zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov (pozri tiež upozornenie týkajúce sa kombinácie s inou liečbou, časť 4.4). V počiatočnej fáze po prechode na inú liečbu sa preto odporúča pozornejšie monitorovať pečeňové enzýmy a hematologické parametre.

### Metotrexát

V malej štúdii (n=30) sa u 5 z 30 pacientov zistilo dvoj- až 3-násobné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov pri súčasnom užívaní leflunomidu (10 až 20 mg za deň) a metotrexátu (10 až 25 mg za týždeň). Všetky zvýšené hladiny pečeňových enzýmov sa upravili, u 2 pacientov pri pokračujúcom užívaní oboch liekov a u 3 pacientov po vysadení leflunomidu. U ďalších 5 pacientov sa pozorovalo viac než 3-násobné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov. Aj všetky tieto sa upravili, u 2 pacientov pri pokračujúcom užívaní oboch liekov a u 3 pacientov po vysadení leflunomidu.

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa neprejavili žiadne farmakokinetické interakcie medzi leflunomidom (10 až 20 mg za deň) a metotrexátom (10 až 25 mg za týždeň).

### Vakcinácie

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti vakcinácie počas liečby leflunomidom. Avšak vakcinácia so živými oslabenými vakcínami sa neodporúča. Pri uvažovaní o podaní živej oslabenej vakcíny po ukončení liečby Repsom sa má vziať do úvahy dlhý polčas leflunomidu.

### Warfarín a iné kumarínové antikoagulanciá

Pri súbežnom podávaní leflunomidu a warfarínu boli zaznamenané prípady zvýšeného protrombínového času. V klinickej farmakologickej štúdii (pozri nižšie) bola pozorovaná farmakodynamická interakcia s warfarínom a A771726. Preto pri súbežnom podávaní warfarínu a iných kumarínových antikoagulancií sa odporúča dôkladné vyšetrenie medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio, INR) a sledovanie.

### NSAIDs/Kortikosteroidy

Ak už pacient užíva nesteroidové protizápalové lieky (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) a/alebo kortikosteroidy, môže pokračovať v ich užívaní aj po začatí liečby leflunomidom.

### Účinok iných liekov na leflunomid

*Cholestyramín alebo aktívne uhlie*

Pacientom užívajúcim leflunomid sa neodporúča súčasná liečba cholestyramínom alebo aktívnym práškovým živočíšnym uhlím, pretože spôsobuje rýchly a výrazný pokles plazmatickej koncentrácie A771726 (účinný metabolit leflunomidu, pozri taktiež časť 5). Predpokladaným mechanizmom je prerušenie enterohepatickej recyklácie a/alebo gastrointestinálnej dialýzy A771726.

#### *Inhibitory a induktory CYP450*

*In vitro* inhibičné štúdie na pečevných mikrozómoch u ľudí naznačujú, že cytochrómy P450 (CYP) 1A2, 2C19 a 3A4 sú zapojené do metabolizmu leflunomidu. Štúdia interakcií s leflunomidom a cimetidínom (nešpecifický slabý inhibitor cytochrómu P450 (CYP)) *in vivo* preukázala nedostatok významného účinku na vystavenie A771726. Nasledovné súčasné podávanie jedinej dávky leflunomidu jedincom užívajúcim viacnásobné dávky rifampicínu (nešpecifický induktor cytochrómu P450) sa zvýšili maximálne hladiny A771726 približne o 40%, kým AUC sa výrazne nezmenilo. Mechanizmus tohoto účinku nie je jasný.

#### Účinok leflunomidu na iné lieky

##### *Perorálna antikoncepcia*

V štúdiu, kde sa súčasne podával leflunomid a trojfázové perorálne antikoncepčné tablety s obsahom 30 µg etinylestradiolu zdravým dobrovoľníckam, sa nezistilo zníženie antikoncepčného účinku tabliet a farmakokinetika A771726 bola v predpokladanom rozsahu. Farmakokinetická interakcia s perorálnou antikoncepciou bola pozorovaná s A771726 (pozri nižšie).

Nasledovné farmakokinetické a farmakodynamické interakčné štúdie boli vykonané s A771726 (hlavný aktívny metabolit leflunomidu). Keďže nemožno vylúčiť podobné liekové interakcie pre leflunomid pri odporúčaných dávkach, u pacientov liečených leflunomidom sa majú zväžiť nasledovné výsledky štúdie a odporúčania:

##### *Účinok na repaglinid (CYP2C8 substrát)*

Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej  $C_{max}$  repaglinidu (1,7-násobný) a AUC (2,4-násobný), čo naznačuje, že A771726 je inhibítorom CYP2C8 *in vivo*. Preto sa odporúča monitorovanie pacientov, u ktorých sa súbežne používajú lieky metabolizované CYP2C8, ako napr. repaglinid, paklitaxel, pioglitazón alebo rosiglitazón, keďže môžu mať vyššiu expozíciu.

##### *Účinok na kofeín (CYP1A2 substrát)*

Opakované dávky A771726 znížili priemerné  $C_{max}$  kofeínu (CYP1A2 substrát) o 18 % a AUC o 55 %, čo naznačuje, že A771726 je slabým induktorom CYP1A2 *in vivo*. Preto lieky metabolizované CYP1A2 (ako napr. duloxetín, alosetrón, teofilín a tizanidín) sa majú počas liečby užívať s opatrnosťou, keďže to môže viesť k zníženiu účinnosti týchto liekov.

##### *Účinok na substráty organického aniónového transportéru 3 (organic anion transporter 3, OAT3)*

Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej  $C_{max}$  cefaklóru (1,43-násobný) a AUC (1,54-násobný), čo naznačuje, že A771726 je inhibítorom OAT3 *in vivo*. Preto sa pri súbežnom podávaní substrátov OAT3, ako napr. cefaklór, benzylpenicilín, ciprofloxacín, indometacín, ketoprofén, furosemid, cimetidín, metotrexát a zidovudín odporúča opatrnosť.

*Účinok na proteín rezistentný na rakovinu prsníka (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein) a/alebo substráty organického anión transportujúceho polypeptidu B1 a B3 (organic anion transporting polypeptide B1 and B3, OATP1B1/B3)*

Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej  $C_{\max}$  rosuvastatínu (2,65-násobný) a AUC (2,51- násobný). Napriek tomu, vplyv zvýšenia expozície rosuvastatínu v plazme na HMG-CoA reduktázovú aktivitu nebol zjavný. Ak sa užívajú spolu, dávka rosuvastatínu nemá prekročiť 10 mg denne. Pre iné substráty BCRP (napr. metotrexát, topotekan, sulfasalazín, daunorubicín, doxorubicín) a skupinu OATP, najmä inhibítory HMG-CoA reduktázy (napr. simvastatín, atorvastatín, pravastatín, metotrexát, nateglinid, repaglinid, rifampicín), sa má zaručiť opatrné súbežné podávanie. Pacienti majú byť dôkladne monitorovaní na príznaky a symptómy nadmerného vystavenia liekom a má sa zvážiť zníženie dávky týchto liekov.

#### *Účinok na perorálnu antikoncepciu (0,03 mg etinylestradiolu a 0,15 mg levonorgestrelu)*

Po opakovaných dávkach A771726 bol zaznamenaný nárast v priemernej  $C_{\max}$  etinylestradiolu (1,58-násobný) a AUC<sub>0-24</sub> (1,54- násobný) a  $C_{\max}$  levonorgestrelu (1,33- násobný) a AUC<sub>0-24</sub> (1,41-násobný). Aj keď sa neočakáva, že účinnosť perorálnej antikoncepcie bude touto interakciou nepriaznivo ovplyvnená, je potrebné zvážiť typ perorálnej antikoncepcie.

#### *Účinok na warfarín (CYP2C9 substrát)*

Opakované dávky A771726 nemajú vplyv na farmakokinetiku S-warfarínu, pretože sa ukazuje, že A771726 nie je ani inhibítorom a ani induktorom CYP2C9. Napriek tomu, pri súbežnom podávaní A771726 a warfarínu sa pozoroval 25 %- ný pokles maxima medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio, INR), v porovnaní so samotným warfarínom. Z tohto dôvodu sa pri súbežnom podávaní warfarínu odporúča dôkladné vyšetrenie medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio, INR) a sledovanie.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Účinný metabolit leflunomidu A771726 môže spôsobiť závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Repso je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a do 2 rokov po liečbe (pozri nižšie „čakacia doba“) alebo do 11 dní po liečbe (pozri nižšie skrátené „obdobie washout“).

Pacientka musí byť poučená, že oneskorenie menštruácie alebo akékoľvek iné podozrenie na graviditu musí okamžite oznámiť lekárovi, aby sa mohli vykonať testy na graviditu. Pri pozitívnom výsledku musia lekár aj pacient prediskutovať riziko pre graviditu. Je možné, že rýchle zníženie krvnej hladiny účinného metabolitu pomocou nižšie uvedeného postupu eliminácie lieku môže znížiť riziko ohrozenia plodu leflunomidom pri prvom oneskorení menštruácie.

V malej prospektívnej štúdii u žien (n=64), ktoré neplánovane otehotneli počas užívania leflunomidu a v liečbe nevedome pokračovali najdlhšie tri týždne po počatí, neboli pozorované žiadne významné rozdiely (p=0,13) v celkovom rozsahu závažných štrukturálnych porúch (5,4%) v porovnaní s obidvomi skupinami (4,2% v skupine s ochorením [n=108] a 4,2% u zdravých tehotných žien [n=78]).

Ženám, ktoré sa liečia leflunomidom a plánujú mať dieťa, sa odporúča jeden z nasledujúcich postupov, za účelom presvedčenia sa, že plod nebude vystavený toxickým koncentráciám A771726 (cieľová koncentrácia pod 0,02 mg/l):

#### *Čakacia doba*

Dá sa očakávať, že plazmatické hladiny A771726 budú dlhšiu dobu nad 0,02 mg/l. Pokles koncentrácie pod 0,02 mg/l možno očakávať asi za 2 roky po ukončení liečby leflunomidom.

Po dvojročnej čakacej dobe sa zmeria plazmatická koncentrácia A771726 prvýkrát. Potom sa musí plazmatická koncentrácia A771726 zmerať opäť po uplynutí najmenej 14 dní. Ak sú obidve plazmatické koncentrácie pod 0,02 mg/l, neočakáva sa žiadne teratogénne riziko.

Ak potrebujete ďalšie informácie o testovaní vzorky kontaktujte, prosím, držiteľa rozhodnutia o registrácii alebo jeho miestneho zástupcu (pozri časť 7).

#### *Vymývací postup*

Po ukončení liečby leflunomidom:

- 3-krát za deň podávať 8 g cholestyramínu počas 11 dní
- alebo 4-krát za deň 50 g aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia počas 11 dní.

Aj dodržiavanie ktorýchkoľvek vymývacích postupov vyžaduje verifikáciu dvomi separátными testami s časovým odstupom najmenej 14 dní a dodržanie čakacej doby jeden a pol mesiaca medzi prvým poklesom plazmatickej koncentrácie pod 0,02 mg/l a fertilizáciou.

Ženy vo fertilnom veku majú byť upovedomené, že po ukončení liečby sa vyžaduje čakacia doba 2 roky, kým môžu otehotnieť. Ak je čakacia doba za spoľahlivej antikoncepcie približne 2 roky nepraktizovateľná, možno poradiť profylaktické zahájenie vymývacieho postupu.

Ako cholestyramín, tak aj aktívne práškove živočíšne uhlie môžu ovplyvniť absorpciu estrogénov a progestagénov, takže počas vymývacieho postupu cholestyramínom alebo aktívnym práškovým živočíšnym uhlím nemusí byť zaručená spoľahlivosť perorálnej antikoncepcie. Odporúča sa používať alternatívne antikoncepčné metódy.

#### Dojčenie

Zo zvieracích štúdií vyplýva, že leflunomid a jeho metabolity prechádzajú do materského mlieka. Dojčiace ženy preto nesmú užívať leflunomid.

#### Fertilita

Výsledky štúdií fertility na zvieratách neukázali žiadne účinky na samčiu ani samičiu fertilitu, avšak pri štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa pozorovali nežiaduce účinky na samčie pohlavné orgány (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Pri nežiaducich účinkoch, ako je napr. závrat, sa môže zhoršiť schopnosť pacienta sústrediť sa a primerane reagovať. V takých prípadoch sa musia pacienti zdržať vedenia vozidiel a obsluhy strojov.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Sumár bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce účinky hlásené všeobecne s leflunomidom sú: mierne zvýšenie krvného tlaku, leukopénia, parestézia, bolesť hlavy, závrat, hnačka, nevoľnosť, vracanie, ochorenia ústnej sliznice (napr. aftóza, stomatitída, vredy v ústach), abdominálna bolesť, zvýšené vypadávanie vlasov, ekzém, vyrážka (vrátane makulopapulárnej vyrážky), pruritus, suchá pokožka, tenosynovitída, zvýšená CK - kreatínkináza, anorexia, strata hmotnosti (obvykle nevýznamná), asténia, mierne alergické reakcie a zvýšenie pečeňových parametrov (transaminázy (najmä ALT), menej často gamaglutamyltransferáza, alkalická fosfatáza, bilirubín).

## Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Skupiny frekvencií sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (nie je ich možné určiť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

### *Infekcie a nákazy*

Zriedkavé: ťažké infekcie vrátane sepsy, ktorá môže byť smrteľná.

Tak ako aj iné lieky s imunosupresívnym účinkom, môže leflunomid zvýšiť vnímavosť na infekcie, vrátane oportúnnych infekcií (pozri tiež časť 4.4). Môže sa tak zvýšiť celkový výskyt infekcií (najmä rinitídy, bronchitídy a pneumónie).

### *Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*

Riziko malignity, najmä lymfoproliferatívnych porúch, je vyššie pri použití niektorých imunosupresívnych látok.

### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

Časté: leukopénia (leukocyty  $> 2 \times 10^9 /l$ )

Menej časté: anémia, mierna trombocytopénia (krvné doštičky  $< 100 \times 10^9 /l$ )

Zriedkavé: pancytopenia (pravdepodobne antiproliferatívnym mechanizmom), leukopénia (leukocyty  $< 2 \times 10^9 /l$ ), eozinofília

Veľmi zriedkavé: agranulocytóza.

Nedávne, konkomitantné alebo konzekutívne užitie potenciálne myelotoxických látok môže byť spojené s vyšším rizikom hematologických účinkov.

### *Poruchy imunitného systému*

Časté: mierne alergické reakcie

Veľmi zriedkavé: ťažké anafylaktické/anafylaktoidné reakcie, vaskulitída, vrátane kožnej nekrotizujúcej vaskulitídy

### *Poruchy metabolizmu a výživy*

Časté: zvýšená hodnota CK - kreatínkinázy

Menej časté: hypokaliémia, hyperlipidémia, hypofosfatémia

Zriedkavé: zvýšená hodnota LDH

Neznáme: hypourikémia

### *Psychické poruchy*

Menej časté : úzkosť

### *Poruchy nervového systému*

Časté: parestézia, bolesť hlavy, závrat, periférna neuropatia

### *Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Časté: mierne zvýšenie krvného tlaku  
Zriedkavé: závažné zvýšenie krvného tlaku

#### *Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*

Zriedkavé: intersticiálne ochorenie pľúc (vrátane intersticiálnej pneumonitídy), ktoré môže byť smrteľné  
Neznáme: pľúcna hypertenzia

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Časté: hnačka, nevoľnosť, vracanie, orálne mukózne poruchy (napr. aftózna stomatitída, vredy v ústach), abdominálna bolesť; kolitída vrátane mikroskopickej kolitídy, ako je lymfocytická kolitída, kolagenózna kolitída  
Menej časté: poruchy chuti do jedla  
Veľmi zriedkavé: pankreatitída

#### *Poruchy pečene a žľazových ciest*

Časté: zvýšenie pečeňových parametrov (transaminázy [najmä ALT], menej často gamaglutamyltransferázy, alkalické fosfatázy, bilirubínu)  
Zriedkavé: hepatitída, žltáčka/cholestáza  
Veľmi zriedkavé: závažné ochorenie pečene ako napr. zlyhanie pečene a akútna nekróza pečene, ktoré môžu byť smrteľné

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

Časté: zvýšené vypadávanie vlasov, ekzém, vyrážka (vrátane makulopapulárnej vyrážky), pruritus, suchá pokožka  
Menej časté: žihľavka  
Veľmi zriedkavé: toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém  
Neznáme: kožný lupus erythematosus, pustulárna psoriáza alebo zhoršenie psoriázy, DRESS syndróm (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi)

#### *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*

Časté: tenosynovitída  
Menej časté: ruptúra šľachy

#### *Poruchy obličiek a močových ciest*

Neznáme: zlyhanie obličiek

#### *Poruchy reprodukčného systému a prsníkov*

Neznáme: marginálny (reverzibilný) pokles koncentrácie spermií, celkového počtu spermií a rýchlej progresívnej motility

#### *Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Časté: anorexia, strata hmotnosti (obvykle nevýznamná), asténia.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

#### 4.9 Predávkovanie

##### Príznaky

Zaznamenalo sa chronické predávkovanie u pacientov, ktorí užívali leflunomid do päťnásobku odporúčenej dennej dávky a akútne predávkovanie u dospelých a u detí. Vo väčšine týchto prípadov predávkovania sa nezaznamenali žiadne nežiaduce účinky. Nežiaduce účinky v súlade s profilom bezpečnosti leflunomidu boli: abdominálna bolesť, nevoľnosť, hnačka, zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, anémia, leukopénia, svrbenie a vyrážka.

##### Liečba

V prípade predávkovania alebo toxicity sa na urýchlenie eliminácie odporúča podať cholestyramín alebo aktivované práškové živočíšne uhlie. Perorálne podávaný cholestyramín trom zdravým dobrovoľníkom v dávkach 8 g trikrát za deň znížil za 24 hodín plazmatické hladiny A771726 približne o 40% a za 48 hodín o 49-65%.

Ukázalo sa, že perorálne alebo nazogastrické podávanie aktivovaného práškového živočíšneho uhlia (z prášku pripravená suspenzia) (50 g každých 6 hodín počas 24 hodín) znižuje plazmatické koncentrácie účinného metabolitu A771726 o 37% za 24 hodín a o 48% za 48 hodín.

V prípade klinickej potreby sa tieto vymývacie postupy môžu opakovať.

Štúdie s hemodialýzou a CAPD (chronická ambulantná peritoneálna dialýza) ukazujú, že A771726, primárny metabolit leflunomidu, je nedialyzovateľný.

#### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

##### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA13.

##### Farmakológia u ľudí

Leflunomid je ochorenie modifikujúce antireumatikum s antiproliferatívnymi vlastnosťami.

##### Farmakológia u zvierat

Leflunomid je účinný u zvieracích modelov artritídy a iných autoimúnnych ochorení a transplantácie, najmä ak sa podáva počas senzibilizačnej fázy. Má imunomodulačné/imunosupresívne vlastnosti, pôsobí ako antiproliferatívna látka a má protizápalové vlastnosti. Najlepší ochranný účinok leflunomidu sa na zvieracích modeloch s autoimúnnymi ochoreniami prejavuje vtedy, ak sa podáva v skorej fáze progresie ochorenia.

*In vivo* sa rýchlo a takmer úplne metabolizuje na A771726, ktorý je aktívny *in vitro* a predpokladá sa, že je zodpovedný za terapeutický účinok.

##### Spôsob účinku

A771726, účinný metabolit leflunomidu, inhibuje ľudský enzým dihydroorotát dehydrogenázu (DHODH) a má antiproliferatívny účinok.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *Reumatoidná artritída*

Účinnosť leflunomidu pri liečbe reumatoidnej artritídy sa preukázala v 4 kontrolovaných štúdiách (1 vo fáze II a 3 vo fáze III). Štúdia fázy II, YU203, randomizovala 402 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na placebo (n=102), leflunomid 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) alebo 25 mg/deň (n=104). Liečba trvala 6 mesiacov.

V štúdii fázy III užívali všetci pacienti počiatočnú dávku leflunomidu 100 mg počas 3 dní.

Štúdia MN301 randomizovala 358 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na leflunomid 20 mg za deň (n=133), sulfasalazín 2 g za deň (n=133) alebo placebo (n=92). Liečba trvala 6 mesiacov.

Štúdia MN303 bola dobrovoľným 6-mesačným zaslepeným pokračovaním MN301 bez ramena placebo a výsledkom bolo 12-mesačné porovnanie leflunomidu a sulfasalazínu.

Štúdia MN302 randomizovala 999 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na leflunomid 20 mg za deň (n=501) alebo metotrexát 7,5 mg za týždeň so zvýšením na 15 mg za týždeň (n=498). Dopĺňanie folátov bolo dobrovoľné a použilo sa len u 10% pacientov. Liečba trvala 12 mesiacov.

Štúdia US301 randomizovala 482 jedincov s aktívnou reumatoidnou artritídou na leflunomid 20 mg za deň (n=182), metotrexát 7,5 mg za týždeň so zvýšením na 15 mg za týždeň (n=182) alebo placebo (n=118). Všetci pacienti dostali 1 mg folátu 2-krát za deň. Liečba trvala 12 mesiacov.

Leflunomid v denných dávkach najmenej 10 mg (10 až 25 mg v štúdii YU203, 20 mg v štúdiách MN301 a US301) bol štatisticky významne lepší než placebo v znížení znakov a príznakov reumatoidnej artritídy vo všetkých troch placebom kontrolovaných štúdiách. Pomery odpovedí ACR (American College of Rheumatology) v štúdii YU203 boli 27,7% pre placebo, 31,9% pre 5 mg, 50,5% pre 10 mg a 54,5% pre 25 mg za deň. V štúdiách fázy III boli pomery odpovedí ACR 54,6% pre leflunomid 20 mg za deň a 28,6% pre placebo (štúdia MN301) a 49,4% versus 26,3% (štúdia US301). Po 12 mesiacoch aktívnej liečby boli pomery odpovedí ACR u pacientov užívajúcich leflunomid 52,3% (štúdie MN301/303), 50,5% (štúdia MN302) a 49,4% (štúdia US301) v porovnaní s 53,8% u pacientov užívajúcich sulfasalazín (štúdie MN301/303), 64,8% (štúdia MN302) a 43,9% (štúdia US301) u pacientov užívajúcich metotrexát. V štúdii MN302 bol leflunomid výrazne menej účinný ako metotrexát. Avšak v štúdii US301 sa medzi leflunomidom a metotrexátom nepozorovali žiadne výrazné rozdiely v primárnych parametroch účinnosti. Medzi leflunomidom a sulfasalazínom (štúdia MN301) sa nepozorovali žiadne rozdiely. Účinok liečby leflunomidom sa prejavil za jeden mesiac, stabilizoval sa za 3 až 6 mesiacov a pokračoval v priebehu liečby.

Randomizovaná, dvojito zaslepená, neinferiórna štúdia paralelnej skupiny porovnávala relatívnu účinnosť dvoch rozdielnych denných udržiavacích dávok leflunomidu: 10 mg a 20 mg. Z jej výsledkov vyplýva, že účinnosť udržiavacej dávky 20 mg je priaznivejšia, na druhej strane z hľadiska bezpečnosti je výhodnejšia udržiavacia denná dávka 10 mg.

#### *Pediatrická populácia*

Leflunomid sa skúmal v jednej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdii u 94 pacientov (47 pacientov v jednom ramene) s polyartikulárnym priebehom juvenilnej reumatoidnej artritídy. Pacienti boli vo veku od 3 do 17 rokov s aktívnym polyartikulárnym priebehom JRA bez ohľadu na to, či boli alebo neboli liečení metotrexátom alebo leflunomidom. V tejto štúdii veľkosť počiatočnej a udržiavacej dávky bola rozdelená do troch hmotnostných kategórií:

<20 kg, 20-40 kg a >40 kg. Po 16 týždňoch liečby, rozdiel v podiele odpovedi bol štatisticky významný v prospech metotrexátu u JRA, definícia zlepšenia (DOI)  $\geq 30\%$  ( $p=0,02$ ). U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, odpoveď trvala 48 týždňov (pozri časť 4.2).

Zdá sa, že schéma nežiaducich účinkov u leflunomidu a metotrexátu je podobná, ale dávka použitá u ľahších pacientov sa prejavila relatívne nižšou expozíciou (pozri časť 5.2). Podľa týchto údajov nemožno stanoviť účinné a bezpečné odporúčanie dávky.

### *Psoriatická artritída*

Účinnosť leflumidu sa preukázala v jednej kontrolovanej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu 3L01 u 188 pacientov s psoriatickou artritídou, ktorí boli liečení dávkami 20 mg/deň. Liečba trvala 6 mesiacov.

V znižovaní symptómov artritídy u pacientov s psoriatickou artritídou bol leflunomid v dávkach 20 mg/deň výrazne lepší v porovnaní s placebo: 59% odpovedí PsARC (kritériá odpovede na liečbu psoriatickej artritídy) v skupine s leflunomidom a 29,7% v skupine s placebo do 6 mesiacov ( $p < 0,0001$ ). Účinok leflunomidu na zlepšenie funkcie a na redukciu kožných lézií bol mierny.

### *Štúdie po uvedení lieku na trh*

V randomizovanej štúdii sa vyhodnocoval v rámci klinickej účinnosti pomer odpovedí u DMARD-naivných pacientov ( $n=121$ ) so skorou RA, ktorí dostávali buď 20 mg alebo 100 mg leflunomidu v dvoch paralelných skupinách počas úvodného trojdňového dvojito zaslepeného časového obdobia. Po úvodnom časovom období nasledovalo otvorené udržiavacie obdobie troch mesiacov, počas ktorých obidve skupiny dostávali 20 mg leflunomidu denne. Pri použití úvodného dávkového režimu sa v skúmanej populácii nepozoroval žiadny prírastok celkového prínosu. Bezpečnostné údaje získané z obidvoch liečených skupín boli konzistentné so známym bezpečnostným profilom leflunomidu, výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov a zvýšených hladín pečeňových enzýmov však mal tendenciu byť vyšší u pacientov dostávajúcich úvodnú dávku 100 mg leflunomidu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Leflunomid rýchlo konvertuje na aktívny metabolit A771726 first-pass metabolizmom (otvorenie kruhu) v stenách čriev a v pečeni. V štúdiu s rádioaktívne označeným  $^{14}\text{C}$ -leflunomidom u troch zdravých dobrovoľníkov sa nenašiel žiadny nezmenený leflunomid ani v plazme, ani v moči, ani v stolici. V iných štúdiách sa zriedkavo namerali plazmatické hladiny nezmeneného leflunomidu, avšak v ng/ml. Jediný rádioaktívne označený metabolit zistený v plazme bol A771726. Tento metabolit je v podstate zodpovedný za celý účinok leflunomidu *in vivo*.

### Absorpcia

Údaje o exkrécii zo štúdie  $^{14}\text{C}$  preukázali, že najmenej 82 až 95% dávky sa absorbuje. Čas, za ktorý sa dosiahnu vrcholové plazmatické koncentrácie A771726, je veľmi premenlivý; maximálne plazmatické hladiny sa môžu dosiahnuť od 1 hodiny do 24 hodín po jedinom podaní. Leflunomid možno podávať s jedlom, keďže rozsah absorpcie v stave hladu a nasýtenia je porovnateľný. Kvôli veľmi dlhému polčasu A771726 (približne 2 týždne) sa v klinických štúdiách použila prvá zaťažujúca dávka 100 mg počas 3 dní, aby sa rýchlo dosiahli rovnovážne hladiny A771726. Odhaduje sa, že bez prvej zaťažujúcej dávky by si dosiahnutie stabilných plazmatických koncentrácií vyžadovalo približne dvojmesačné dávkovanie. V štúdiách s viacnásobnými dávkami u pacientov s reumatoidnou artritídou boli farmakokinetické parametre A771726 lineárne v dávkovacom rozsahu 5–25 mg. Klinický účinok v týchto štúdiách úzko súvisel s plazmatickou koncentráciou A771726 a dennou dávkou leflunomidu. Pri dávke 20 mg/deň je priemerná plazmatická koncentrácia A771726 v rovnovážnom stave približne 35  $\mu\text{g/ml}$ . V rovnovážnom stave sa plazmatické hladiny približujú 33 až 35-násobku v porovnaní s jednorazovou dávkou.

## Distribúcia

V ľudskej plazme sa A771726 masívne viaže na proteín (albumín). Nenaviazaný podiel A771726 je len 0,62%. Väzbovosť A771726 je v rozsahu terapeutickkej koncentrácie lineárne. V plazme pacientov s reumatoidnou artritídou alebo chronickou renálnou insuficienciou je väzbovosť A771726 nepatrne znížená a variabilnejšia. Výrazná väzbovosť A771726 na proteín môže spôsobiť vytesnenie iných vysoko väzbových liekov. Interakčné štúdie väzbovosti na plazmatický proteín *in vitro* s warfarínom v klinicky významných koncentráciách však nepreukázali žiadne interakcie. Podobné štúdie ukázali, že ibuprofén a diklofenak nevytesnili A771726, zatiaľ čo v prítomnosti tolbutamidu vzrástol nenaviazaný podiel A771726 2 až 3-násobne. A771726 vytesnil ibuprofén, diklofenak a tolbutamid, ale nenaviazaný podiel týchto liekov vzrástol len o 10% až 50%. Nejestvuje dôkaz, že tieto účinky majú klinický význam. Výraznej väzbovosti A771726 na proteín zodpovedá malý zdanlivý distribučný objem (približne 11 litrov). Niet prednostného vychytávania erytrocytmi.

## Biotransformácia

Leflunomid sa metabolizuje na jeden primárny (A771726) a veľa minoritných metabolitov vrátane TFMA (4-trifluorometylanilín). Metabolická biotransformácia leflunomidu na A771726 a následný metabolizmus A771726 nie je riadený jediným enzýmom a uskutočňuje sa v mikrozomálnych a cytosolových bunkových frakciách. Interakčné štúdie s cimetidínom (nespecifický inhibitor cytochrómu P450) a rifampicínom (nespecifický induktor cytochrómu P450) ukazujú, že *in vivo* sa CYP enzýmy zapájajú do metabolizmu leflunomidu len v malom rozsahu.

## Eliminácia

Eliminácia A771726 je pomalá a charakterizuje ju zdanlivý klírens okolo 31 ml/hod. Polčas eliminácie je u pacientov približne 2 týždne. Po podaní rádioaktívne označenej dávky leflunomidu sa rádioaktivita rovnako vylúčila stolicou, pravdepodobne biliárnou elimináciou a močom. A771726 sa stále dal zistiť v moči a v stolici 36 dní po jednorazovom podaní dávky. Hlavnými močovými metabolitmi boli glukuronidy odvodené od leflunomidu (najmä vo vzorkách hodiny 0 až 24) a derivát kyseliny oxanilovej A771726. Základnou zložkou v stolici bol A771726.

Ukázalo sa, že u človeka vedie podávanie perorálnej suspenzie aktivovaného práškoveho živočíšneho uhlia alebo cholestyramínu k rýchlemu a výraznému zvýšeniu rýchlosti eliminácie A771726 a poklesu plazmatických koncentrácií (pozri časť 4.9). Pripisuje sa to mechanizmu gastrointestinálnej dialýzy a/alebo prerušeniu enterohepatickej recyklácie.

## Porucha funkcie obličiek

Leflunomid sa podával ako jediná perorálna dávka 100 mg trom hemodialyzovaným pacientom trom pacientom počas kontinuálnej peritoneálnej dialýzy (CAPD). Farmakokinetika A771726 u jedincov s CAPD sa javí podobne ako u zdravých dobrovoľníkov. Rýchlejšia eliminácia A771726 sa pozorovala u hemodialyzovaných jedincov, ktorá nebola spôsobená extrakciou lieku v dialyzáte.

## Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa liečby pacientov s poruchou funkcie pečene. Účinný metabolit A771726 sa výrazne viaže na proteín a vylučuje sa hepatickým metabolizmom a biliárnou sekréciou. Hepatická dysfunkcia môže ovplyvniť tieto procesy.

## Pediatrická populácia

Po perorálnom podaní leflunomidu bola farmakokinetika A771726 preskúmaná u 73 pediatrických pacientov s polyartikulárnym priebehom juvenilnej reumatoidnej artritídy (JRA) v rozmedzí vo veku

od 3 do 17 rokov. V týchto štúdiách, výsledky farmakokinetickej analýzy dokázali, že pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou  $\leq 40$  kg majú zníženú systémovú expozíciu (meranú pomocou  $C_{SS}$ ) A771726 v porovnaní s dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou (pozri časť 4.2).

#### Starší pacienti

Údaje o farmakokinetike starších pacientov (>65 rokov) sú obmedzené, ale zhodujú sa s farmakokinetikou mladších dospelých.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V štúdiách akútnej toxicity sa u myši a potkanov skúmalo perorálne a intraperitoneálne podávanie leflunomidu. Opakovaným perorálnym podávaním leflunomidu myšiam počas 3 mesiacov, potkanom a psom počas 6 mesiacov a opiciam počas 1 mesiaca sa zistilo, že hlavné cieľové orgány toxicity sú kostná dreň, krv, gastrointestinálny trakt, koža, slezina, týmus a lymfatické uzliny. Hlavnými účinkami boli anémia, leukopénia, pokles počtu krvných doštičiek a panmyelopatia a odrážali základný spôsob účinku látky (inhibícia syntézy DNK). U potkanov a psov sa našli Heinzove telieska a alebo Howell-Jollyho telieska. Ďalšie zistené účinky na srdce, pečeň, rohovku a dýchaciu sústavu možno vysvetliť infekciami spôsobenými imunosupresiou. U zvierat sa zistila toxicita pri dávkach, ktoré sú ekvivalentné terapeutickým dávkam u ľudí.

Leflunomid nebol mutagénny. Avšak minoritný metabolit TFMA (4-trifluórometylanilín) spôsoboval klastogenitu a bodové mutácie *in vitro*, kým na potvrdenie tohoto účinku *in vivo* nie sú dostatočné informácie.

V štúdiu kancerogenity u potkanov leflunomid nepreukázal kancerogénny potenciál. V štúdiu kancerogenity u myši sa vyskytli v skupine s najvyššími dávkami malígne lymfómy u samcov, čo sa pripisuje imunosupresívnemu účinku leflunomidu. U samíc sa zaznamenal zvýšený výskyt bronchiolo-alveolárnych adenómov a karcinómov pľúc v závislosti od dávky. Význam týchto zistení u myši vzhľadom ku klinickému používaniu leflunomidu je neistý.

Na zvieracích modeloch nebol leflunomid antigénny.

Leflunomid bol u potkanov a králikov embryotoxický a teratogénny pri dávkach v humánnom terapeutickom rozsahu a mal nežiaduce účinky na mužské reprodukčné orgány v štúdiách toxicity po opakovanom podaní. Fertilita sa neznížila.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Repso 10 mg filmom obalené tablety

##### *Jadro tablety*

monohydrát laktózy

povidón

krospovidón typ A

predželatínovaný škrob (kukuričný)

mastenec

bezvodý oxid kremičitý

bezvodá laktóza

magnézium stearát

##### *Obal tablety*

oxid titaničitý (E171)  
polydextróza (E1200)  
hypromelóza (E464)  
trietyl citrát (E1505)  
makrogol 8000

#### Repso 20 mg filmom obalené tablety

##### *Jadro tablety*

monohydrát laktózy  
povidón  
krosypovidón typ A  
predželatínovaný škrob (kukuričný)  
mastenec  
bezvodý oxid kremičitý  
bezvodá laktóza  
magnézium stearát

##### *Obal tablety*

oxid titaničitý (E171)  
hypromelóza (E464)  
makrogol 400  
žltý oxid železitý (E172)  
polysorbát (E433)  
hlinitý lak chinolínovej žltej (E104)  
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Repso 10 mg filmom obalené tablety

HDPE obaly tabliet: 2 roky.

Blistre: 2 roky.

#### Repso 20 mg filmom obalené tablety

HDPE obaly tabliet: 2 roky.

Blistre: 18 mesiacov.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

HDPE obaly: Uchovávať pri teplote do 30°C.

Blistre: Uchovávať pri teplote do 25°C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

HDPE obal s polypropylénovým skrutkovacím viečkom. Veľkosť balenia: 30 a 100 filmom obalených tabliet.

OPA/Alu/PVC-hliníkové blistre. Veľkosť balenia: 28, 30 a 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/11/674/001-010

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14. Marca 2011  
Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,

- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, všetkým lekárom, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať/používať Repso, bude poskytnutý vzdelávací balík, ktorý obsahuje nasledovné:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Informácia pre lekárov

Informácia pre lekárov má obsahovať nasledovné kľúčové oznámenia:

- Že je tu riziko ťažkého poškodenia pečene, a preto je dôležité monitorovať pečeňové funkcie pravidelným meraním hladiny ALT (SGPT) v krvi. Informácia pre lekárov má obsahovať informácie o znížení dávky, prerušení liečby a vymývanom postupe.
- Že je tu zistené riziko synergickej hepato- alebo hematotoxicity spojené s kombinovanou terapiou s iným antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie (DMARD) (napr. metotrexát).
- Že je tu riziko teratogenosti, a preto treba predchádzať gravidite až kým nebudú plazmatické hladiny leflunomidu na zodpovedajúcej úrovni. Lekári a pacienti si musia byť vedomí toho, že majú k dispozícii poradenskú službu zriadenú na poskytovanie informácií o laboratórnych vyšetreniach plazmatickej hladiny leflunomidu.
- Že je tu riziko infekcie, vrátane oportúnnych infekcií, a kontraindikácie pre použitie u imuno-ohrozených pacientov.
- Že je potrebné informovať pacientov o dôležitých rizikách spojených s terapiou leflunomidom a zodpovedajúcich bezpečnostných opatreniach pri užívaní lieku.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**A. OZNAČENIE OBAKU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA/BLISTROVÉ BALENIE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Repso 10 mg filmom obalené tablety  
leflunomid

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Tento liek obsahuje laktózu (pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet  
100 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Prehltnite celú tabletu.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať pri teplote do 25°C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/11/674/003 28 filmom obalených tabliet  
EU/1/11/674/004 30 filmom obalených tabliet  
EU/1/11/674/005 100 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Repso 10 mg filmom obalené tablety

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Repso 10 mg filmom obalené tablety  
leflunomid

**2. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATULEKA/FLEAŠA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Repso 10 mg filmom obalené tablety  
leflunomid

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Tento liek obsahuje laktózu (pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet  
100 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Prehltnite celú tabletu.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 30°C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/11/674/001 30 filmom obalených tabliet  
EU/1/11/674/002 100 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME**

Repso 10 mg filmom obalené tablety

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
OZNAČENIE FIAŠE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Repso 10 mg tablety  
leflunomid

**2. LIEČIVO**

Každá tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Obsahuje laktózu (pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalená tableta

30 tabliet  
100 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU  
A DOSAHU DEŤI**

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 30°C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/11/674/001 30 filmom obalených tabliet  
EU/1/11/674/002 100 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Repso 10 mg filmom obalené tablety

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATULEKA/BLISTROVÉ BALENIE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Repso 20 mg filmom obalené tablety  
leflunomid

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Tento liek obsahuje laktózu (pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet  
100 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Prehltnite celú tabletu.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať pri teplote do 25°C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/11/674/008 28 filmom obalených tabliet  
EU/1/11/674/009 30 filmom obalených tabliet  
EU/1/11/674/010 100 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Repso 20 mg filmom obalené tablety

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Repso 20 mg filmom obalené tablety  
leflunomid

**2. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATULEKA/FLEAŠA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Repso 20 mg filmom obalené tablety  
leflunomid

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Tento liek obsahuje laktózu (pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet  
100 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Prehltnite celú tabletu.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 30°C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/11/674/006 30 filmom obalených tabliet  
EU/1/11/674/007 100 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME**

Repso 20 mg filmom obalené tablety

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
OZNAČENIE FIAŠE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Repso 20 mg tablety  
leflunomid

**2. LIEČIVO**

Každá tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu (pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalená tableta

30 tabliet

100 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU  
A DOSAHU DEŤÍ**

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 30°C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/11/674/006 30 filmom obalených tabliet  
EU/1/11/674/007 100 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Repso 20 mg filmom obalené tablety

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Repso 10 mg filmom obalené tablety leflunomid

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Repso a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Repso
3. Ako užívať Repso
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Repso
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Repso a na čo sa používa

Repso patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú antireumatiká. Obsahuje liečivo leflunomid.

Repso sa používa na liečenie dospelých pacientov s aktívnym reumatoidným zápalom kĺbov alebo s aktívnym psoriatickým zápalom kĺbov.

Reumatoidná artritída je najzávažnejšia forma artritídy (zápal kĺbov). Medzi príznaky patrí zápal kĺbov, opuch, pohybové ťažkosti a bolesť. K ďalším príznakom, ktoré vplyvajú na celé telo, patrí strata chuti do jedla, horúčka, strata energie a anémia (nedostatok červených krviniek).

Psoriatická artritída je kombinácia psoriázy a artritídy. Medzi príznaky patrí zápal kĺbov, opuch, pohybové ťažkosti, bolesť a škvrny červenej, šupinatej kože (kožné lézie).

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Repso

##### Neužívajte Repso

- ak ste **alergický** na leflunomid (najmä závažná kožná reakcia, často sprevádzaná horúčkou. bolesťou kĺbov, červenými škvrnami na koži, alebo pľuzgiermi napr. Stevensov-Johnsonov syndróm) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo ste alergický na teriflunomid (používaný na liečbu sklerózy multiplex),
- ak máte problémy s **pečeňou**,
- ak trpíte závažným ochorením, ktoré má vplyv na váš **imunitný systém**, napr. AIDS,
- ak máte problém s **kostnou dreňou** alebo keď máte nízky počet červených alebo bielych krviniek alebo znížený počet krvných doštičiek z inej príčiny ako je reumatoidná artritída alebo psoriatická artritída,
- ak trpíte **ťažkou infekciou**,
- ak máte **stredne ťažké až ťažké problémy s obličkami**,
- ak máte výrazne znížené množstvo **bielkovín v krvi** (hypoproteínémia),

- ak ste **tehotná**, myslíte si, že **môžete byť tehotná**, alebo **dojčíte**,
- ak ste ženou v plodnom veku a nepoužívate účinnú antikoncepciu.

### Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Repso

- ak máte **nízky počet červených alebo bielych krviniek** (anémia alebo leukopénia), **nízky počet krvných doštičiek**, čo môže zvýšiť riziko krvácania alebo vzniku modrín (trombocytopénia), **nízkú funkciu kostnej drene** alebo ak je u vás riziko, že vaša kostná dreň nepracuje dostatočne, váš lekár vám môže poradiť brať určité lieky, ktoré urýchlia odstránenie lieku Repso z vášho tela.
- ak u vás dôjde k **opuchu ďasien, k vzniku vredov a strate zubov** (infekčné ochorenie úst nazývané ulcerózna stomatitída), vyhľadajte svojho lekára, ktorý vám môže poradiť prestať užívať Repso.
- ak **zmeníte liečbu** reumatoidnej artritídy na iný liek alebo ak užívate liek, ktorý môže byť škodlivý pre vašu pečeň alebo krv, váš lekár vám môže poradiť brať určité lieky, ktoré urýchlia odstránenie lieku Repso z vášho tela alebo vás bude starostlivo sledovať na začiatku liečby liekom Repso.
- ak ste niekedy mali **intersticiálne ochorenie pľúc** (pocit dýchavičnosti).
- ak ste niekedy mali **tuberkulózu** alebo ak ste niekedy boli v kontakte s niekým, kto má alebo mal tuberkulózu. Váš lekár môže vykonať vyšetrenia, aby videl, či máte tuberkulózu.
- ak ste **muž** a chcete splodiť dieťa. Nakoľko nemožno vylúčiť, že Repso prechádza do semena, je potrebné používať počas liečby Repsom spoľahlivú antikoncepciu. Muži, ktorí chcú splodiť dieťa, majú upovedomiť lekára, ktorý im môže poradiť prestať užívať Repso a užívať určité lieky na rýchle a dostatočné odstránenie lieku Repso z tela. Potom bude potrebné urobiť krvné testy, aby sa potvrdilo, že liek Repso bol z vášho tela dostatočne odstránený. Potom musíte ešte počkať do oplodnenia najmenej ďalšie 3 mesiace.

Repso môže príležitostne spôsobiť určité problémy s krvou, pečeňou, pľúcami alebo nervami v rukách alebo nohách. Taktiež môže spôsobiť niektoré ťažké alergické reakcie (vrátane DRESS syndrómu (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi)) alebo môže zvýšiť pravdepodobnosť výskytu ťažkej infekcie. Viac informácií si, prosím, prečítajte v časti 4 (Možné vedľajšie účinky).

DRESS sa začína príznakmi podobnými chrípke a vyrážkou na tvári, ktorá sa postupne rozširuje a je sprevádzaná vysokou horúčkou, zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov v krvnom teste a zvýšeným počtom určitého typu bielych krviniek (eozinofília) a zdurením lymfatických uzlín.

Pred liečbou a počas liečby liekom Repso vám lekár bude robiť v pravidelných intervaloch **krvné testy**, aby mohol sledovať váš krvný obraz a pečeň. Lekár vám bude taktiež pravidelne kontrolovať krvný tlak, lebo Repso môže zapríčiniť zvýšenie krvného tlaku.

Ak máte nevyvetliteľnú chronickú hnačku, vyhľadajte lekára. Váš lekár môže vykonať ďalšie testy na diferenciálnu diagnostiku (presnejšie stanovenie diagnózy).

### Deti a dospelí

**Užívanie lieku Repso sa neodporúča u detí a dospelých do 18 rokov.**

### Iné lieky a Repso

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To platí aj pre voľnopredajné lieky.

Je to obzvlášť dôležité najmä keď užívate:

- **iné lieky na reumatoidnú artritídu**, ako sú antimalariká (napr. chlorochín a hydrochlorochín), zlato podávané injekciou do svalu alebo ústami, D-penicilamín, azatioprín a iné imunosupresíva (napr. metotrexát), pretože tieto liekové kombinácie sa neodporúčajú,

- **warfarín** a iné lieky, ktoré užívate ústami (používaný na zriedenie krvi), pretože je potrebné sledovanie, aby sa znížilo riziko nežiaducich účinkov tohto lieku,
- **teriflunomid** na roztrúsenú sklerózu,
- **repaglinid, pioglitazón, nateglinid** alebo **rosiglitazón** na cukrovku,
- **daunorubicín, doxorubicín, paklitaxel** alebo **topotekán** na rakovinu,
- **duloxetín** na depresiu, neschopnosť udržať moč alebo ochorenie obličiek u diabetikov,
- **alosetrón** na zvládnutie závažnej hnačky,
- **teofilín** na astmu,
- **tizanidín**, na uvoľnenie svalstva,
- **perorálnu antikoncepciu** (obsahujúcu etinylestradiol a levonorgestrel),
- **cefaklór, benzylpenicilín** (penicilín G), **ciprofloxacín** na infekcie,
- **indometacín, ketoprofén** na bolesť alebo zápal,
- **furosemid** na ochorenie srdca (močopudný liek, liek na odvodnenie),
- **zidovudín** na HIV infekciu,
- **rosuvastatín, simvastatín, atorvastatín, pravastatín** na hypercholesterolémiu (vysoký cholesterol),
- **sulfasalazín na zápalové ochorenie čriev alebo reumatoidnú artritídu (zápal kĺbov),**
- **cholestyramín** (používa sa na zníženie vysokej hladiny cholesterolu a na liečbu svrbenia spojeného so žltackou) alebo aktivované uhlie, pretože tieto lieky môžu znížiť množstvo lieku Repso, ktoré sa vstrebáva do vášho tela,
- **cimetidín**, liek na liečbu pálenia záhy a žalúdočných vredov.

Ak už užívate **nesteroidné protizápalové** lieky (NSAID) a/alebo **kortikoidy**, môžete pokračovať v ich užívaní aj po začatí liečby liekom Repso.

### Očkovania

Keď musíte byť zaočkovaný, poraďte sa so svojím lekárom. Určité očkovania sa nesmú robiť počas užívania lieku Repso a ani určitú dobu po ukončení liečby.

### Repso a jedlo, nápoje a alkohol

Konzumácia alkoholu počas liečby liekom Repso môže zvýšiť pravdepodobnosť poškodenia pečene. Preto sa **neodporúča** pitie alkoholu počas liečby.

### Tehotenstvo a dojčenie

**Neužívajte Repso keď ste alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná.** Ak ste tehotná alebo otehotníte v období, kedy užívate Repso, zvyšuje sa riziko, že sa vám narodí dieťa s ťažkým poškodením. Ženy v plodnom veku nesmú užívať Repso bez používania účinného spôsobu antikoncepcie a musia pokračovať v používaní spoľahlivého spôsobu antikoncepcie až do 2 rokov po liečbe.

Ak plánujete otehotnieť po ukončení liečby Repsom, povedzte to svojmu lekárovi, pretože potrebujete mať istotu, že sa odstránili z tela všetky stopy Repsa skôr, ako sa pokúsíte otehotnieť. Toto môže trvať až 2 roky. Môže sa to skrátiť na niekoľko týždňov užívaním určitých liekov, ktoré urýchľujú odstránenie Repsa z vášho tela.

V každom prípade musí krvný test potvrdiť, že sa Repso dostatočne odstránil z vášho tela a potom by ste mali čakať ešte najmenej jeden mesiac, kým otehotníte.

Ďalšie informácie o laboratórnych testoch získate od svojho lekára.

Ak máte podozrenie, že ste tehotná a užívate Repso alebo od času, keď ste ukončili liečbu Repsom neuplynuli ešte 2 roky, musíte **okamžite** požiadať lekára o vykonanie tehotenského testu. Ak test potvrdí, že ste tehotná, lekár vám môže navrhnúť liečbu určitými liekmi na rýchle a dostatočné odstránenie Repsa z tela, čím sa môže zmenšiť riziko pre vaše dieťa.

**Neužívajte Repso, ak dojčíte**, pretože leflunomid prechádza do materského mlieka.

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Repso môže spôsobiť, že budete pociťovať závrat, čo môže zhoršiť vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať. **Ak začnete pociťovať závrat, neved'te vozidlo a neobsluhujte stroje.**

**Repso obsahuje laktózu.** Ak vám váš lekár povedal, že máte intoleranciu niektorých druhov cukrov, kontaktujte svojho lekára skôr, ako začnete užívať tento liek.

### 3. Ako užívať Repso

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Lekár, ktorý vám predpíše Repso a bude vás sledovať počas liečby má mať skúsenosti s liečbou reumatoidnej artritídy a psoriatickej artritídy.

Zvyčajná úvodná dávka Repso je jedna 100 mg tableta raz za deň v priebehu prvých troch dní. Potom:

- na reumatoidný zápal kĺbov: 10 mg alebo 20 mg raz za deň, podľa závažnosti ochorenia.
- na psoriatický zápal kĺbov: 20 mg raz za deň.

**Prehltnite celú** tabletu Repso s veľkým množstvom **vody**. Tablety Repso môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Môže trvať 4 až 6 týždňov, kým začnete pociťovať zlepšenie svojho stavu. Niektorí pacienti môžu dokonca pociťovať ďalšie zlepšovanie stavu po 4 až 6 mesiacoch liečby.

Za bežných okolností budete tablety Repso užívať dlhodobo.

#### Ak užijete viac Repso, ako máte

Ak ste vy alebo niekto iný užili veľa tabliet naraz alebo ak si myslíte, že dieťa prehltnulo nejaké tablety, obráťte sa ihneď na pohotovosť v najbližšej nemocnici alebo na vášho lekára. Do nemocnice alebo k vášmu lekárovi si zoberte túto písomnú informáciu pre používateľa, ostávajúce tablety a obal lieku, aby vedeli, aké tablety boli použité.

#### Ak zabudnete užiť Repso

Ak ste zabudli užiť dávku, užite ju ihneď, ako si spomeniete. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Okamžite** povedzte svojmu lekárovi a prestaňte užívať Repso

- keď pociťíte **slabosť**, točenie hlavy alebo závrat alebo **ťažkosti s dýchaním**, pretože to môžu byť príznaky ťažkej alergickej reakcie,
- keď spozorujete rozvíjajúcu sa **kožnú vyrážku** alebo **vredy v ústach**, pretože to môže byť príznakom ťažkých, niekedy život ohrožujúcich reakcií (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém), DRESS syndróm (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi)), pozri časť 2.

**Okamžite povedzte svojmu lekárovi, keď na sebe spozorujete**

- **bledú pokožku, únavu alebo modriny**, pretože to môže byť príznakom porúch krvi spôsobených nerovnováhou rozličných typov krviniek, z ktorých sa skladá krv,
- **únavu, bolesť brucha alebo žltáčku** (žlté sfarbenie očí alebo pokožky), pretože to môže byť príznakom ťažkého stavu ako je napríklad zlyhanie pečene, ktoré môže byť smrteľné,
- akékoľvek príznaky **infekcie** ako sú **horúčka, bolesť hrdla alebo kašeľ**, keďže tento liek môže zvýšiť pravdepodobnosť ťažkej infekcie, ktorá môže byť život ohrozujúca,
- **kašeľ** alebo **ťažkosti s dýchaním**, pretože to môže naznačovať problémy s pľúcami (intersticiálne pľúcne ochorenie alebo pľúcnu hypertenziu),
- nezvyčajné brnenie, slabosť alebo bolesť rúk alebo nôh, pretože to môže znamenať problémy s nervami (periférna neuropatia).

### **Ďalšie nežiaduce účinky**

**Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)**

- mierne zvýšenie krvného tlaku,
- slabý pokles počtu bielych krviniek, čo zvyšuje pravdepodobnosť vzniku infekcií (leukopénia),
- abnormálne pocity na koži, napr. pálenie, pichanie, svrbenie alebo brnenie (parestézia),
- bolesť hlavy,
- závrat,
- hnačka
- kolitída (zápal hrubého čreva),
- nevoľnosť,
- vracanie,
- vredy v ústach alebo zápal,
- bolesť brucha,
- zvýšené vypadávanie vlasov,
- ekzém,
- vyrážka,
- svrbenie,
- suchá pokožka,
- bolesť, opuch a citlivosť obvykle v ruke, zápästí alebo nôh.
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi (kreatín fosfokinázy),
- strata chuti do jedla,
- úbytok hmotnosti (zvyčajne nevýrazný),
- chýbanie alebo strata sily (slabosť),
- mierne alergické reakcie,
- zvýšenie niektorých výsledkov pečeňových testov,
- problémy s nervami v rukách alebo nohách (periférna neuropatia).

**Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)**

- pokles počtu červených krviniek, čo môže spôsobiť bledosť pokožky a spôsobiť slabosť alebo dychovú nedostatočnosť (anémia),
- mierny pokles počtu krvných doštičiek, čo môže zvýšiť riziko krvácania alebo tvorby modrín,
- poruchy chuti,
- žihľavová vyrážka (urtikária),
- roztrhnutie šľachy,
- pokles hladiny draslíka v krvi, čo môže spôsobiť svalovú slabosť, záškľaby alebo abnormálny srdcový rytmus,
- zvýšenie hladiny tukov v krvi (cholesterol a triglyceridy),
- pokles hladiny fosfátu v krvi,
- úzkosť.

**Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)**

- závažné zvýšenie krvného tlaku,
- závažný pokles počtu všetkých druhov krviniek (pancytopénia),
- výrazný pokles počtu bielych krviniek, čo môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií (leukopénia),
- zvýšenie počtu krviniek nazývaných eozinofily (eozinofília),
- zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc), ktorý môže byť smrteľný,
- zvýšenie hladiny laktát dehydrogenázy (enzým v krvi),
- ťažké infekcie (vrátane sepsy), ktoré môžu byť smrteľné,
- hepatitída (zápal pečene),
- zožltnutie pokožky alebo očných bielok spôsobené problémami s pečeňou alebo s krvou (žltáčka).

#### **Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)**

- infekcia sprevádzaná vysokou horúčkou, bolesťou hrdla, kožnými léziami a extrémnym znížením bielych krviniek (agranulocytóza),
- zápal pankreasu, ktorý môže spôsobiť silnú bolesť v bruchu a hrbte,
- ťažké niekedy život ohrozujúce reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém),
- ťažké alergické reakcie,
- zápal drobných ciev (vaskulitída, vrátane kožnej nekrotizujúcej vaskulitídy),
- ťažké poškodenie pečene (napr. zlyhanie pečene, nekróza), ktoré môže byť smrteľné.

Taktiež sa môžu vyskytnúť ďalšie vedľajšie účinky ako zlyhanie obličiek, pokles hladiny kyseliny močovej v krvi, pľúcna hypertenzia, neplodnosť u mužov (ktorá je zvrátna po ukončení liečby týmto liekom), kožný lupus (prejavuje sa vo forme vyrážky/erytému na koži vystavenej svetlu), psoriáza (novovzniknutá alebo zhoršenie existujúcej) a DRESS (pozri vyššie a v časti 2), frekvencia ich výskytu je neznáma.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať Repso**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale, blistri alebo obale tabliet po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tablety v obale: Uchovávať pri teplote do 30°C.

Tablety v blistri: Uchovávať pri teplote do 25°C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo Repso obsahuje**

- Liečivo je leflunomid.
  - Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg leflunomidu.

- Ďalšie zložky sú (pozri časť 2 „Repso obsahuje laktózu“)
  - Jadro tablety: monohydrát laktózy, povidón, krospovidón typ A, predželatínovaný škrob (kukuričný), mastenec, bezvodý oxid kremičitý, laktóza a magnézium stearát.
  - Obal tablety: oxid titaničitý, polydextróza, hypromelóza, trietyl citrát a makrogol 8000.

#### **Ako vyzerá Repso a obsah balenia**

Repso 10 mg filmom obalené tablety sú biele, okrúhle filmom obalené tablety s potlačou „10“ na jednej strane a „L“ na druhej strane.

Tablety v obale sú dostupné v baleniach po 30 a 100 filmom obalených tabliet.

Tablety v blistri sú dostupné v baleniach po 28, 30 a 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

#### **Výrobca**

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

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
Veľká Británia

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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

#### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda

Tlf: +45 44 98 55 11

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 73 30

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Slovenija**

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

**Ísland**

ratiopharm Oy, Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628500

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## Písomná informácia pre používateľa

### Repso 20 mg filmom obalené tablety leflunomid

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Repso a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Repso
3. Ako užívať Repso
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Repso
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Repso a na čo sa používa

Repso patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú antireumatiká. Obsahuje liečivo leflunomid.

Repso sa používa na liečenie dospelých pacientov s aktívnym reumatoidným zápalom kĺbov alebo s aktívnym psoriatickým zápalom kĺbov.

Reumatoidná artritída je najzávažnejšia forma artritídy (zápal kĺbov). Medzi príznaky patrí zápal kĺbov, opuch, pohybové ťažkosti a bolesť. K ďalším príznakom, ktoré vplývajú na celé telo, patrí strata chuti do jedla, horúčka, strata energie a anémia (nedostatok červených krviniek).

Psoriatická artritída je kombinácia psoriázy a artritídy. Medzi príznaky patrí zápal kĺbov, opuch, pohybové ťažkosti, bolesť a škvrny červenej, šupinatej kože (kožné lézie).

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Repso

##### Neužívajte Repso

- ak ste **alergický** na leflunomid (najmä závažná kožná reakcia, často sprevádzaná horúčkou, bolesťou kĺbov, červenými škvrnami na koži, alebo pľuzgiermi napr. Stevensov-Johnsonov syndróm) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo ste alergický na teriflunomid (používaný na liečbu roztrúsenej sklerózy),
- ak máte problémy s **pečeňou**,
- ak trpíte závažným ochorením, ktoré má vplyv na váš **imunitný systém**, napr. AIDS,
- ak máte problém s **kostnou dreňou** alebo keď máte nízky počet červených alebo bielych krviniek alebo znížený počet krvných doštičiek z inej príčiny ako je reumatoidná artritída alebo psoriatická artritída,
- ak trpíte **ťažkou infekciou**,
- ak máte **stredne ťažké až ťažké problémy s obličkami**,
- ak máte výrazne znížené množstvo **bielkovín v krvi** (hypoproteínémia),

- ak ste **tehotná**, myslíte si, že **môžete byť tehotná**, alebo **dojčíte**,
- ak ste ženou v plodnom veku a nepoužívate účinnú antikoncepciu.

### Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Repso

- ak máte **nízky počet červených alebo bielych krviniek** (anémia alebo leukopénia), **nízky počet krvných doštičiek**, čo môže zvýšiť riziko krvácania alebo vzniku modrín (trombocytopénia), **nízku funkciu kostnej drene** alebo ak je u vás riziko, že vaša kostná dreň nepracuje dostatočne, váš lekár vám môže poradiť brať určité lieky, ktoré urýchlia odstránenie lieku Repso z vášho tela,
- ak u vás dôjde k **opuchu ďasien, k vzniku vredov a strate zubov** (infekčné ochorenie úst nazývané ulcerózna stomatitída), vyhľadajte svojho lekára, ktorý vám môže poradiť prestať užívať Repso,
- ak **zmeníte liečbu** reumatoidnej artritídy na iný liek alebo ak užívate liek, ktorý môže byť škodlivý pre vašu pečeň alebo krv, váš lekár vám môže poradiť brať určité lieky, ktoré urýchlia odstránenie lieku Repso z vášho tela alebo vás bude starostlivo sledovať na začiatku liečby liekom Repso,
- ak ste niekedy mali **intersticiálne ochorenie pľúc** (pocit dýchavičnosti),
- ak ste niekedy mali **tuberkulózu** alebo ak ste niekedy boli v kontakte s niekým, kto má alebo mal tuberkulózu. Váš lekár môže vykonať vyšetrenia, aby videl, či máte tuberkulózu.
- ak ste **muž** a chcete splodiť dieťa. Nakoľko nemožno vylúčiť, že Repso prechádza do semena, je potrebné používať počas liečby Repsom spoľahlivú antikoncepciu. Muži, ktorí chcú splodiť dieťa, majú upovedomiť lekára, ktorý im môže poradiť prestať užívať Repso a užívať určité lieky na rýchle a dostatočné odstránenie lieku Repso z tela. Potom bude potrebné urobiť krvné testy, aby sa potvrdilo, že liek Repso bol z vášho tela dostatočne odstránený. Potom musíte ešte počkať do oplodnenia najmenej ďalšie 3 mesiace.

Repso môže príležitostne spôsobiť určité problémy s krvou, pečeňou, pľúcami alebo nervami v rukách alebo nohách. Taktiež môže spôsobiť niektoré ťažké alergické reakcie (vrátane DRESS syndrómu (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi)) alebo môže zvýšiť pravdepodobnosť výskytu ťažkej infekcie. Viac informácií si, prosím, prečítajte v časti 4 (Možné vedľajšie účinky).

DRESS sa začína príznakmi podobnými chrípke a vyrážkou na tvári, ktorá sa postupne rozširuje a je sprevádzaná vysokou horúčkou, zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov v krvnom teste a zvýšeným počtom určitého typu bielych krviniek (eozinofília) a zdurením lymfatických uzlín.

Pred liečbou a počas liečby liekom Repso vám lekár bude robiť v pravidelných intervaloch **krvné testy**, aby mohol sledovať váš krvný obraz a pečeň. Lekár vám bude taktiež pravidelne kontrolovať krvný tlak, lebo Repso môže zapríčiniť zvýšenie krvného tlaku.

Ak máte nevysvetliteľnú chronickú hnačku, vyhľadajte lekára. Váš lekár môže vykonať ďalšie testy na diferenciálnu diagnostiku (presnejšie stanovenie diagnózy).

### Deti a dospelávajúci

**Užívanie lieku Repso sa neodporúča u detí a dospelávajúcich do 18 rokov.**

### Iné lieky a Repso

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To platí aj pre voľnopredajné lieky.

Je to obzvlášť dôležité najmä keď užívate:

- **iné lieky na reumatoidnú artritídu** (chlorochín a hydrochlorochín), zlato podávané injekciou do svalu alebo ústami, D-penicilamín, azatioprín a iné imunosupresíva (napr. metotrexát), pretože tieto liekové kombinácie sa neodporúčajú,

- **warfarín** a iné lieky, ktoré užívate ústami (používaný na zriedenie krvi), pretože je potrebné sledovanie, aby sa znížilo riziko nežiaducich účinkov tohto lieku,
- **teriflunomid** na roztrúsenú sklerózu,
- **repaglinid, pioglitazón, nateglinid** alebo **rosiglitazón** na cukrovku,
- **daunorubicín, doxorubicín, paklitaxel** alebo **topotekán** na rakovinu,
- **duloxetín** na depresiu, neschopnosť udržať moč alebo ochorenie obličiek u diabetikov,
- **alosetrón** na zvládnutie závažnej hnačky,
- **teofilín** na astmu,
- **tizanidín**, na uvoľnenie svalstva,
- **perorálnu antikoncepciu** (obsahujúcu etinylestradiol a levonorgestrel),
- **cefaklór, benzylpenicilín** (penicilín G), **ciprofloxacín** na infekcie,
- **indometacín, ketoprofén** na bolesť alebo zápal,
- **furosemid** na ochorenie srdca (močopudný liek, liek na odvodnenie),
- **zidovudín** na HIV infekciu,
- **rosuvastatín, simvastatín, atorvastatín, pravastatín** na hypercholesterolémiu (vysoký cholesterol),
- **sulfasalazín** na zápalové ochorenie čriev alebo reumatoidnú artritídu (zápal kĺbov),
- **cholestyramín** (používa sa na zníženie vysokej hladiny cholesterolu a na liečbu svrbenia spojeného so žltackou) alebo aktivované uhlie, pretože tieto lieky môžu znížiť množstvo lieku Repso, ktoré sa vstrebáva do vášho tela,
- **cimetidín**, liek na liečbu pálenia záhy a žalúdočných vredov.

Ak už užívate **nesteroidné protizápalové** lieky (NSAID) a/alebo **kortikoidy**, môžete pokračovať v ich užívaní aj po začatí liečby liekom Repso.

### Očkovania

Keď musíte byť zaočkovaný, poraďte sa so svojím lekárom. Určité očkovania sa nesmú robiť počas užívania lieku Repso a ani určitú dobu po ukončení liečby.

### Repso a jedlo, nápoje a alkohol

Konzumácia alkoholu počas liečby liekom Repso môže zvýšiť pravdepodobnosť poškodenia pečene. Preto sa **neodporúča** pitie alkoholu počas liečby.

### Tehotenstvo a dojčenie

**Neužívajte Repso keď ste alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná.** Ak ste tehotná alebo otehotníte v období, kedy užívate Repso, zvyšuje sa riziko, že sa vám narodí dieťa s ťažkým poškodením. Ženy v plodnom veku nesmú užívať Repso bez používania účinného spôsobu antikoncepcie a musia pokračovať v používaní spoľahlivého spôsobu antikoncepcie až do 2 rokov po liečbe.

Ak plánujete otehotnieť po ukončení liečby Repsom, povedzte to svojmu lekárovi, pretože potrebujete mať istotu, že sa odstránili z tela všetky stopy Repsa skôr, ako sa pokúsíte otehotnieť. Toto môže trvať až 2 roky. Môže sa to skrátiť na niekoľko týždňov užívaním určitých liekov, ktoré urýchľujú odstránenie Repsa z vášho tela.

V každom prípade musí krvný test potvrdiť, že sa Repso dostatočne odstránil z vášho tela a potom by ste mali čakať ešte najmenej jeden mesiac, kým otehotníte.

Ďalšie informácie o laboratórnych testoch získate od svojho lekára.

Ak máte podozrenie, že ste tehotná a užívate Repso alebo od času, keď ste ukončili liečbu Repsom neuplynuli ešte 2 roky, musíte **okamžite** požiadať lekára o vykonanie tehotenského testu. Ak test potvrdí, že ste tehotná, lekár vám môže navrhnúť liečbu určitými liekmi na rýchle a dostatočné odstránenie Repsa z tela, čím sa môže zmenšiť riziko pre vaše dieťa.

**Neužívajte Repso, ak dojčíte**, pretože leflunomid prechádza do materského mlieka.

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Repso môže spôsobiť, že budete pociťovať závrat, čo môže zhoršiť vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať. **Ak začnete pociťovať závrat, neved'te vozidlo a neobsluhujte stroje.**

**Repso obsahuje laktózu.** Ak vám váš lekár povedal, že máte intoleranciu niektorých druhov cukrov, kontaktujte svojho lekára skôr, ako začnete užívať tento liek.

### 3. Ako užívať Repso

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Lekár, ktorý vám predpíše Repso a bude vás sledovať počas liečby má mať skúsenosti s liečbou reumatoidnej artritídy a psoriatickej artritídy.

Zvyčajná úvodná dávka Repso je jedna 100 mg tableta raz za deň v priebehu prvých troch dní. Potom:

- na reumatoidný zápal kĺbov: 10 mg alebo 20 mg raz za deň, podľa závažnosti ochorenia.
- na psoriatický zápal kĺbov: 20 mg raz za deň.

**Prehltnite celú** tabletu Repso s veľkým množstvom **vody**. Tablety Repso môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Môže trvať 4 až 6 týždňov, kým začnete pociťovať zlepšenie svojho stavu. Niektorí pacienti môžu dokonca pociťovať ďalšie zlepšovanie stavu po 4 až 6 mesiacoch liečby.

Za bežných okolností budete tablety Repso užívať dlhodobo.

#### Ak užijete viac Repso, ako máte

Ak ste vy alebo niekto iný užili veľa tabliet naraz alebo ak si myslíte, že dieťa prehltnulo nejaké tablety, obráťte sa ihneď na pohotovosť v najbližšej nemocnici alebo na vášho lekára. Do nemocnice alebo k vášmu lekárovi si zoberte túto písomnú informáciu pre používateľa, ostávajúce tablety a obal lieku, aby vedeli, aké tablety boli použité.

#### Ak zabudnete užiť Repso

Ak ste zabudli užiť dávku, užite ju ihneď, ako si spomeniete. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

**Okamžite** povedzte svojmu lekárovi a prestaňte užívať Repso

- keď pociťujete **slabosť**, točenie hlavy alebo závrat alebo **ťažkosti s dýchaním**, pretože to môžu byť príznaky ťažkej alergickej reakcie,
- keď spozorujete rozvíjajúcu sa **kožnú vyrážku** alebo **vredy v ústach**, pretože to môže byť príznakom ťažkých, niekedy život ohrozujúcich reakcií (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém), DRESS syndróm (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi)), pozri časť 2.

**Okamžite povedzte svojmu lekárovi, keď na sebe spozorujete**

- **bledú pokožku, únavu alebo modriny**, pretože to môže byť príznakom porúch krvi spôsobených nerovnováhou rozličných typov krviniek, z ktorých sa skladá krv,
- **únavu, bolesť brucha alebo žltáčku** (žlté sfarbenie očí alebo pokožky), pretože to môže byť príznakom ťažkého stavu ako je napríklad zlyhanie pečene, ktoré môže byť smrteľné,
- akékoľvek príznaky **infekcie** ako sú **horúčka, bolesť hrdla alebo kašeľ**, keďže tento liek môže zvýšiť pravdepodobnosť ťažkej infekcie, ktorá môže byť život ohrozujúca,
- **kašeľ** alebo **ťažkosti s dýchaním**, pretože to môže naznačovať problémy s pľúcami (intersticiálne ochorenie pľúc alebo pľúcnu hypertenziu),
- nezvyčajné brnenie, slabosť alebo bolesť rúk alebo nôh, pretože to môže znamenať problémy s nervami (periférna neuropatia).

### **Ďalšie nežiaduce účinky**

**Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)**

- mierne zvýšenie krvného tlaku,
- slabý pokles počtu bielych krviniek, čo zvyšuje pravdepodobnosť vzniku infekcií (leukopénia),
- abnormálne pocity na koži, napr. pálenie, pichanie, svrbenie alebo brnenie (parestézia),
- bolesť hlavy,
- závrat,
- hnačka
- kolitída (zápal hrubého čreva),
- nevoľnosť,
- vracanie,
- vredy v ústach alebo zápal,
- bolesť brucha,
- zvýšené vypadávanie vlasov,
- ekzém,
- vyrážka,
- svrbenie,
- suchá pokožka,
- bolesť, opuch a citlivosť obvykle v ruke, zápästí alebo nôh,
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi (kreatín fosfokinázy),
- strata chuti do jedla,
- úbytok hmotnosti (zvyčajne nevýrazný),
- chýbanie alebo strata sily (slabosť),
- mierne alergické reakcie,
- zvýšenie niektorých výsledkov pečeňových testov,
- problémy s nervami v rukách alebo nohách (periférna neuropatia).

**Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)**

- pokles počtu červených krviniek, čo môže spôsobiť bledosť pokožky a spôsobiť slabosť alebo dychovú nedostatočnosť (anémia),
- mierny pokles počtu krvných doštičiek, čo môže zvýšiť riziko krvácania alebo tvorby modrín,
- poruchy chuti,
- žihľavová vyrážka (urtikária),
- roztrhnutie šľachy,
- pokles hladiny draslíka v krvi, čo môže spôsobiť svalovú slabosť, záškľaby alebo abnormálny srdcový rytmus,
- zvýšenie hladiny tukov v krvi (cholesterol a triglyceridy),
- pokles hladiny fosfátu v krvi,
- úzkosť.

**Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)**

- závažné zvýšenie krvného tlaku,
- pokles počtu všetkých druhov krviniek (pancytopénia),
- výrazný pokles počtu bielych krviniek, čo môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií (leukopénia),
- zvýšenie počtu krviniek nazývaných eozinofily (eozinofília),
- zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc), ktorý môže byť smrteľný,
- zvýšenie hladiny laktát dehydrogenázy (enzým v krvi),
- ťažké infekcie (vrátane sepsy), ktoré môžu byť smrteľné,
- hepatitída (zápal pečene),
- zožltnutie pokožky alebo očných bielok spôsobené problémami s pečeňou alebo s krvou (žltáčka).

**Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)**

- infekcia sprevádzaná vysokou horúčkou, bolesťou hrdla, kožnými léziami a extrémnym znížením bielych krviniek (agranulocytóza),
- zápal pankreasu, ktorý môže spôsobiť silnú bolesť v bruchu a hrbte,
- ťažké niekedy život ohrozujúce reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém),
- ťažké alergické reakcie,
- zápal drobných ciev (vaskulitída, vrátane kožnej nekrotizujúcej vaskulitídy),
- ťažké poškodenie pečene (napr. zlyhanie pečene, nekróza), ktoré môže byť smrteľné.

Taktiež sa môžu vyskytnúť ďalšie vedľajšie účinky ako zlyhanie obličiek, pokles hladiny kyseliny močovej v krvi, pľúcna hypertenzia, neplodnosť u mužov (ktorá je zvrátna po ukončení liečby týmto liekom), kožný lupus (prejavuje sa vo forme vyrážky/erytému na koži vystavenej svetlu), psoriáza (novovzniknutá alebo zhoršenie existujúcej) a DRESS (pozri vyššie a v časti 2), frekvencia ich výskytu je neznáma.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Repso**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale, blistri alebo obale tablet po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tablety v obale: Uchovávať pri teplote do 30°C.

Tablety v blistri: Uchovávať pri teplote do 25°C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Repso obsahuje**

- Liečivo je leflunomid.
  - Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg leflunomidu.

- Ďalšie zložky sú (pozri časť 2 „Repso obsahuje laktózu“)
  - Jadro tablety: monohydrát laktózy, povidón, krosypovidón typ A, predželatínovaný škrob (kukuričný), mastenec, bezvodý oxid kremičitý, laktóza a magnézium stearát.
  - Obal tablety: oxid titaničitý, hypromelóza, makrogol 400, žltý oxid železitý, polysorbát, hlinitý lak chinolínovej žltej, hlinitý lak indigokarmínu.

#### **Ako vyzerá Repso a obsah balenia**

Repso 20 mg filmom obalené tablety sú tmavo béžové filmom obalené tablety v tvare trojuholníka s potlačou „20“ na jednej strane a „L“ na druhej strane.

Tablety v obale sú dostupné v baleniach po 30 a 100 filmom obalených tabliet.

Tablety v blistri sú dostupné v baleniach po 28, 30 a 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

#### **Výrobca**

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

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
Veľká Británia

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Ísland**

ratiopharm Oy, Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 02 89 15 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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628500

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.