

**ILISA**

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Repo, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Repo, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Repo, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg leflunomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 97,25 mg laktoosmonohüdraati ja 3,125 mg veevaba laktoosi.

Repo, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg leflunomiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 194,5 mg laktoosmonohüdraati ja 6,25 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Repo, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on graveering „10“ ja teisel küljel „L“.

Repo, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tumebeežid kolmnurgakujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on graveering „20“ ja teisel küljel „L“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Leflunomiid on näidustatud täiskasvanud patsientidel:

- aktiivse reumatoidartriidi raviks haigust moduleeriva ravimina (HMR);
- aktiivse psoriaatilise artriidi raviks.

Hiljutine või samaaegne ravi hepatotoksiliste või hematotoksiliste HMR-idega (nt metotreksaat) võib suurendada tõsiste kõrvaltoimete riski, mistõttu ravi alustamist leflunomiidiga tuleb hoolikalt kaaluda, arvestades kasu/riski aspekte.

Ka üleminek leflunomiidilt mõnele teisele HMR-ile ilma puhastusperioodi reegleid järgimata (vt lõik 4.4) võib suurendada kõrvaltoimete riski isegi pikka aega pärast ravimivahetust.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi ravis kogunud spetsialist.

Alaniinaminotransferaasi (ALAT) või seerumi glutamopüruvaattransferaasi (SGPT) ja hemogrammi, sh leukogrammi ja trombotsüütide arvu tuleb kontrollida samal ajal ja sama sagedusega:

- enne leflunomiidiga ravi alustamist,
- iga kahe nädala järel esimese kuue ravikuu jooksul ja
- edasi iga 8 nädala järel (vt lõik 4.4).

#### Annustamine

- Reumatoidartriit: ravi leflunomiidiga alustatakse tavaliselt küllastusannusega 100 mg üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul. Küllastusannuse ärajätmine võib vähendada kõrvaltoimete tekkeriski (vt lõik 5.1).  
Leflunomiidi soovitatav säilitusannus on 10...20 mg üks kord ööpäevas, sõltuvalt haiguse raskusastmest (aktiivsusest).
- Psoriaatiline artriit: ravi leflunomiidiga alustatakse küllastusannusega 100 mg üks kord ööpäevas esimese 3 päeva vältel.  
Leflunomiidi soovitatav säilitusannus on 20 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.1).

Ravitoime algab tavaliselt 4...6 nädala pärast ja võib veelgi paraneda 4...6 kuud.

Kerge neerupuudulikkusega patsientidel ei ole soovitatav annust kohandada.

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

#### *Lapsed*

Repsot ei soovitata alla 18-aastaste patsientide raviks, sest efektiivsusust ja ohutust juveniilse reumatoidartriidi (JRA) korral ei ole kindlaks tehtud (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

#### Manustamisviis

Repsot tabletid on suukaudseks kasutamiseks. Need tuleb alla neelata tervelt koos piisava koguse vedelikuga. Ravimi võtmine koos toiduga ei mõjuta leflunomiidi imendumist.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine, peamiselt aktiivse metaboliidi, teriflunomiidi, või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainetega suhtes (eriti varasem Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs, multiformne erüteem).
- Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid.
- Raske immuunpuudulikkusega, nt AIDS-i põdevad patsiendid.
- Patsiendid, kellel on oluliselt kahjustatud luuüdi funktsioon või märkimisväärne aneemia, leukopeenia, neutropeenia või trombotsütopeenia, mis ei ole põhjustatud reumatoid- või psoriaatilise artriidist.
- Tõsiste infektsioonidega patsiendid (vt lõik 4.4).
- Mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsiendid, sest selle patsiendirühmaga puudub piisav kliiniline kogemus.
- Raske hüpoproteineemiaga patsiendid, nt. nefrootilise sündroomi korral.
- Rasedad või fertiilses eas naised, kes ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid leflunomiidravi ajal ning selle järel niikaua, kuni aktiivse metaboliidi sisaldus vereplasmas on üle 0,02 mg/l (vt ka lõik 4.6). Enne ravi alustamist leflunomiidiga tuleb rasedus välistada.
- Imetavad naised (vt lõik 4.6).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Samaaegne ravi hepatotoksilise või hematotoksilise HMR-iga (nt metotreksaat) pole soovitatav.

Leflunomiidi aktiivse metaboliidi A771726 poolväärtusaeg on tavaliselt 1...4 nädalat. Tõsised kõrvaltoimed (nt hepatotoksilisus, hematotoksilisus või allergilised reaktsioonid, vt allpool) võivad ilmnedagi isegi siis, kui ravi leflunomiidiga on lõpetatud. Seetõttu, kui nimetatud toksilisus ilmneb või mõnel muul põhjusel on vajalik A771726 kiire eemaldamine organismist, tuleb teostada puhastusprotseduur. Sõltuvalt kliinilisest vajadusest võib protseduuri korrata.

Puhastusprotseduuri ja teiste soovitatavate protseduuride kohta enne planeeritud või planeerimata rasedust vt lõik 4.6.

##### Maksa reaktsioonid

Leflunomiidravi ajal on teatatud üksikutest tõsise maksakahjustuse juhtudest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Enamik juhtudest tekkis esimese 6 ravikuu jooksul. Sageli oli tegu samaaegse raviga teiste hepatotoksiliste ravimitega. Soovitusi patsiendi jälgimiseks tuleb rangelt järgida.

ALAT (SGPT) väärtusi tuleb kontrollida enne ravi alustamist leflunomiidiga ning esimese 6 ravikuu jooksul sama sagedusega kui hemogrammigi (iga 2 nädala järel) ja edaspidi iga 8 nädala järel.

Kui ALAT (SGPT) väärtus ületab 2...3 korda normi ülemise piiri, võib kaaluda annuse vähendamist 20 mg-lt 10 mg-le ning analüüse tuleb nädalase intervalliga korrata. Ravi leflunomiidiga tuleb katkestada ning alustada puhastusprotseduuri juhul, kui ALAT (SGPT) aktiivsuse väärtused on püsivalt enam kui 2 korda üle normi ülemise piiri või kui ALAT aktiivsuse väärtused on enam kui 3 korda üle normi ülemise piiri. Leflunomiidravi lõppedes on soovitatav maksaensüümide kontrollimist jätkata kuni nende väärtuste normaliseerumiseni.

Võimaliku lisanduva hepatotoksilise toime tõttu soovitatakse vältida alkoholi tarbimist ravi ajal leflunomiidiga.

Kuna leflunomiidi aktiivne metaboliit A771726 seondub ulatuslikult valkudega ning elimineerub metaboliseerudes maksas ja eritub sapiga, võib A771726 plasmakontsentratsioon olla hüpoproteineemilistel patsientidel suurenenud. Repso on vastunäidustatud raske hüpoproteineemiaga või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

##### Koliit

Leflunomiidiga ravitud patsientidel on teatatud koliidi, sh mikroskoopilise koliidi juhtudest. Leflunomiidravi saavatel patsientidel, kellel esineb seletamatut kroonilist kõhulahtisust, tuleb teostada asjakohane diagnostiline protseduur.

##### Hematoloogilised reaktsioonid

Koos ALAT väärtustega tuleb kontrollida ka hemogrammi, sealhulgas leukogrammi ja trombotsüüte enne leflunomiidiga ravi alustamist, samuti iga 2 nädala järel esimesel 6 ravikuul ning seejärel iga 8 nädala järel.

Aneemia, leukopeenia ja/või trombotsütopeeniaga patsientidel, samuti lümfotsüütide funktsiooni kahjustuse või lümfotsüütide supressiooni riskiga patsientidel on hematoloogiliste häirete risk suurenenud. Selliste toimete ilmnemisel tuleb kaaluda puhastusprotseduuri (vt allpool) läbiviimist A771726 plasmakontsentratsiooni langetamiseks.

Raskete hematoloogiliste reaktsioonide, kaasaarvatud pantsütopeenia korral tuleb ravi Repso'ga ja igasugune samaaegne müelosupressiivne ravi katkestada ning alustada leflunomiidi puhastusprotseduuri.

### Kombinatsioonid teiste ravimitega

Leflunomiidi kasutamist koos reumaatiliste haiguste raviks kasutatavate malaariavastaste ravimitega (nt klorokviin ja hüdroksüklorokviin), lihasesse või suu kaudu manustatavate kullapreparaatidega, D penitsillamiiniga, asatiopriiniga ning teiste immunosupressantidega, sh kasvaja nekroosifaktor alfa inhibiitorid, ei ole randomiseeritud uuringutes adekvaatselt siiani uuritud (va metotreksaat, vt lõik 4.5). Kombineeritud ravi ning eriti pikaajalise raviga seotud riski suurus on teadmata. Leflunomiidi kombinatsioon mõne teise HMR-iga (nt metotreksaat) pole soovitatav, kuna see võib põhjustada lisa- või isegi sünergistlikku toksilisust (nt hepato- või hematotoksilisust).

Teriflunomiidi ei ole soovitatav manustada koos leflunomiidiga, sest leflunomiid on teriflunomiidi lähteaine.

### Ravimi vahetus

Kuna leflunomiid püsib organismis pikka aega, võib üleminek leflunomiidilt mõnele teisele HMR-ile (nt metotreksaat) ilma puhastusprotseduurita (vt allpool) suurendada täiendava riski tõenäosust ka pikka aega pärast vahetamist (st kineetiline koostoime, organtoksilisus).

Samamoodi võib hiljutine ravi hepatotoksiliste või hematotoksiliste preparaatidega (nt metotreksaat) põhjustada enam kõrvaltoimeid, seetõttu tuleb ravi alustamist leflunomiidiga nimetatud kasu/riski aspektist hoolikalt kaaluda ja pärast ravimi vahetust patsiendi seisundit esialgu sagedamini jälgida.

### Nahareaktsioonid

Haavandilise stomatiidi korral tuleb leflunomiidravi katkestada.

Väga harva on leflunomiidiga ravitud patsientidel esinenud Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilist epidermaalset nekrolüüsi ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (DRESS). Selliste naha ja/või limaskestareaktsioonide ilmnemisel, mis annavad alust kahtlustada nimetatud raskeid reaktsioone, tuleb otsekõne katkestada Repso ja muu võimalik kaasnev ravi ning alustada leflunomiidi puhastusprotseduuriga. Sellistel juhtudel on vajalik täielik puhastusprotseduur. Leflunomiidravi kordamine on neil juhtudel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Leflunomiidi kasutamise järgselt on täheldatud mädavillilist psoriaasi ja psoriaasi süvenemist. Arvestades patsiendi haigust ja eelnevat kulgu võiks kaaluda ravi katkestamist.

### Infektsioonid

Teadaolevalt võivad immuunsupressiivsete omadustega ravimid – nt leflunomiid – põhjustada patsientide suuremat vastuvõtlikkust infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide suhtes. Infektsioonid võivad oma kulult olla raskemad, nõudes seetõttu varajast ja hoolikat ravi. Raskete kontrollimatute infektsioonide tekkimisel võib olla vajalik peatada leflunomiidi manustamine ja alustada puhastusprotseduuri nagu allpool kirjeldatud.

Harvadel juhtudel on patsientidel, kes saavad leflunomiid-ravi koos teiste immunosupressantidega, teatatud progresseeruvast multifokaalsest leukoentsefalopaatiast (PML).

Enne ravi alustamist tuleb kõiki patsiente kontrollida aktiivse ja inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes vastavalt kohalikele nõuetele. See võib hõlmata haiguse anamneesi, võimalikku varasemat kontakti tuberkuloosiga ja/või asjakohast sõeluuringut, nt kopsude röntgenuuring, tuberkuliiniproov ja/või gamma-interferooni vabanemise analüüs, vastavalt nõuetele. Arstid peavad meeles pidama tuberkuliini nahaproovi valenegatiivse tulemuse võimalust, eriti raskes seisundis või

immuunpuudulikkusega patsientidel. Patsiente, kes on põdenud tuberkuloosi, tuleb hoolikalt jälgida infektsiooni võimaliku taastekke tõttu.

### Respiratoorsed reaktsioonid

Ravi ajal leflunomiidiga on teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest ja harvadel juhtudel pulmonaarsest hüpertensioonist (vt lõik 4.8). Varasema interstitsiaalse kopsuhaigusega patsientidel võib nende haiguste tekkerisk olla suurem. Interstitsiaalne kopsuhaigus on potentsiaalselt surmaga lõppev haigus, mis võib ravi ajal esineda ägedal kujul. Pulmonaarsete sümptomite, nagu kõha ja düspnoe, tekkimisel võib olla vajalik lõpetada ravi ning viia läbi põhjalikumaid uuringuid.

### Perifeerne neuropaatia

Repso'ga ravitavatel patsientidel on teatatud perifeerse neuropaatia juhtudest. Enamik patsientidest paranes pärast ravi katkestamist Repso'ga. Lõpptulemused varieerusid siiski suuresti: st mõnedel patsientidel neuropaatia taandus ja mõnedel patsientidel sümptomid püsisid. Perifeerse neuropaatia tekkeriski suurendavad vanus üle 60 aasta, kaasuv ravi neurotoksiliste ravimitega ja diabeet. Kui Repso'ga ravitaval patsiendil tekib perifeerne neuropaatia, tuleb kaaluda ravi katkestamist Repso'ga ja ravimi puhastusprotseduuri tegemist (vt lõik 4.4).

### Vererõhk

Enne ravi alustamist leflunomiidiga ning hiljem regulaarselt ravi ajal tuleb kontrollida vererõhku.

### Lapse eostamine (soovitused meestele)

Meespatsiendid peavad olema teadlikud võimalikust isalt lähtuvast lootetoksilisusest. Ravi ajal leflunomiidiga peab olema tagatud usaldusväärne rasedustumisvastane kaitse.

Isalt lähtuva lootetoksilisuse riski kohta andmed puuduvad. Samas ei ole selle spetsiifilise riski hindamiseks loomkatseid läbi viidud. Võimaliku riski minimeerimiseks peaksid meespatsiendid, kes soovivad last eostada, katkestama ravi leflunomiidiga ning võtma 8 g kolestüramiini 3 korda ööpäevas 11 päeva jooksul või 50 g aktiivsöepulbrit 4 korda ööpäevas 11 päeva jooksul.

Kummalgi juhul määratakse seejärel esimest korda A771726 kontsentratsioon plasmas. Seejärel, vähemalt 14 päeva möödudes, määratakse A771726 kontsentratsioon plasmas uuesti. Kui mõlemal korral on metaboliidi plasmakontsentratsioon alla 0,02 mg/l ning oodatakse veel vähemalt 3 kuud, on lootetoksilisuse risk väga madal.

### Puhastusprotseduur

8 g kolestüramiini manustatakse 3 korda ööpäevas. Alternatiivselt manustatakse 50 g aktiivsöe pulbrit 4 korda ööpäevas. Täielikuks puhastamiseks kulub tavaliselt 11 päeva. Protseduuri kestust võib muuta sõltuvalt kliinilistest või laboratoorsetest parameetritest.

### Laktoos

Repso sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Hiljutine või samaaegne hepatotoksiliste või hematotoksiliste ravimite manustamine, samuti selliste ravimite manustamine pärast ravi leflunomiidiga ilma järgneva puhastusperioodita, võib suurendada kõrvaltoimete teket (vt ka juhendit kombinatsioonide kohta teiste ravimitega, lõik 4.4). Seetõttu on

vahetult pärast preparaadi vahetust soovitatav hoolikas maksaensüümide ja verenäitajate kontrollimine.

### Metotreksaat

Väikeses uuringus (n=30), mille käigus manustati leflunomiidi (10...20 mg ööpäevas) koos metotreksaadiga (10...25 mg nädalas), leiti viiel patsiendil 30-st 2...3-kordne maksaensüümide aktiivsuse tõus. Ensüümide aktiivsus normaliseerus kõigil juhtudel: kahel juhul ravi jätkudes mõlema ravimiga ning kolmel juhul leflunomiidi manustamise katkestamise järgselt. Enam kui 3-kordset tõusu täheldati veel 5 patsiendil. Ka need muutused normaliseerusid, 2 patsiendil ravi jätkamisel mõlema ravimiga ja 3 patsiendil pärast leflunomiidravi katkestamist.

Reumatoidartriidi patsientidel ei täheldatud leflunomiidi (10...20 mg ööpäevas) ja metotreksaadi (10...25 mg nädalas) vahelist farmakokineetilist koostoimet.

### Vaktsineerimine

Kliinilised andmed vaktsineerimise efektiivsuse ja ohutuse kohta ravi ajal leflunomiidiga puuduvad. Elusvaktsiinidega vaktsineerimine ei ole soovitatav. Elusvaktsiinidega vaktsineerimise planeerimisel pärast ravi lõpetamist Repso'ga, tuleb arvestada leflunomiidi pika poolväärtusajaga.

### Varfariin ja teiste kumariini tüüpi antikoagulandid

Leflunomiidi ja varfariini koosmanustamisel on teatatud protrombiini aja pikenede üsikutuhtudest. Kliinilise farmakoloogia uuringus (vt allpool) täheldati A771726 ja varfariini farmakodünaamilist koostoimet. Varfariini või teiste kumariini tüüpi antikoagulantide samaaegsel manustamisel on soovitatav rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) hoolikas jälgimine ja monitooring.

### MSPVA/kortikosteroidid

Juhul kui patsient juba kasutab mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA) ja/või kortikosteroide, võib ta seda jätkata ka pärast ravi alustamist leflunomiidiga.

### Teiste ravimite toime leflunomiidile

#### *Kolestüramiin või aktiivsüsi*

Leflunomiidiga ravitavatele patsientidele ei ole soovitatav samaaegselt manustada kolestüramiini või aktiivsöepulbrit, kuna see põhjustab A771726 (leflunomiidi aktiivne metaboliit; vt ka lõik 5) plasmakontsentratsiooni kiiret ja olulist langust. Selle mehhanismiks arvatakse olevat enterohepaatilise ringe katkemine ja/või A771726 gastrointestinaalne dialüüs.

#### *CYP450 inhibiitorid ja indutseerijad*

*In vitro* inhibeerimisuurinud inimese maksa mikrosoomidega näitavad, et tsütokroom P450(CYP) 1A2, 2C19 ja 3A4 osalevad leflunomiidi biotransformatsioonis. *In vivo* läbiviidud koostoime uuring leflunomiidi ja tsimetidiiniga (mittespetsiifiline tsütokroom P450 (CYP) inhibiitor) on näidanud olulise toime puudumist A771726-le. Leflunomiidi ühekordse annuse samaaegsel manustamisel rifampitsiini (mittespetsiifiline tsütokroom P450 indutseerija) korduvaid annuseid saavatele isikutele suurenesid A771726 plasmaväärtused umbes 40%, samal ajal kui AUC ei muutunud oluliselt. Nimetatud efekti mehhanism on ebaselge.

## Leflunomiidi toime teistele ravimitele

### *Suukaudsed kontratseptiivid*

Uuringus, mille käigus manustati leflunomiidi tervetele naissoost vabatahtlikele üheaegselt kolme faasilise suukaudse kontratseptiiviga, mis sisaldas 30 µg etinüülöstradioli, ei leitud kontratseptiivide toime vähenemist ega A771726 farmakokineetika muutust. Täheledatai farmakokineetilist koostoimet A771726 ja suukaudsete kontratseptiividega (vt allpool).

A771726-ga (leflunomiidi peamine aktiivne metaboliit) on tehtud järgnevad farmakokineetilised ja farmakodünaamilised koostoimeuuringud. Kuna leflunomiidi soovituslike annuste kasutamisel ei saa välistada koostoimeid sarnaste ravimitega, tuleb leflunomiidiga ravitavatel patsientidel arvestada alljärgnevate uuringu tulemuste ja soovitustega:

### *Toime repagliniidile (CYP2C8 substraat)*

A771726 korduval manustamisel täheldati repagliniidi keskmise  $C_{max}$  ja AUC tõusu (vastavalt 1,7 ja 2,4 korda), mille põhjal võib oletada, et *in vivo* on A771726 CYP2C8 inhibiitor. Seetõttu on soovitatav jälgida patsiente, kellele samaaegselt manustatakse CYP2C8 vahendusel biotransformeeruvaid ravimeid, nt repagliniid, paklitakseel, pioglitason või rosiglitason, sest süsteemne saadavus võib suurenedada.

### *Toime kofeiinile (CYP1A2 substraat)*

A771726 korduval manustamisel täheldati kofeiini (CYP1A2 substraat) keskmise  $C_{max}$  ja AUC langust vastavalt 18% ja 55%, mille põhjal võib oletada, et *in vivo* on A771726 CYP1A2 nõrk indutseerija. Seetõttu tuleb ravi ajal ettevaatusega kasutada CYP1A2 vahendusel biotransformeeruvaid ravimeid (nt duloksetiin, alosetroon, teofülliin ja tisanidiin), kuna see võib põhjustada nende ravimite efektiivsuse vähenemist.

### *Toime orgaaniliste anioonide transporter 3 (OAT3) substraatidele*

A771726 korduval manustamisel täheldati tsefakloori keskmise  $C_{max}$  ja AUC tõusu (vastavalt 1,43 ja 1,54 korda), mille põhjal võib oletada, et *in vivo* on A771726 OAT3 inhibiitor. Samaaegselt manustamisel OAT3 substraatidega nagu tsefakloor, bensüülpenitsilliin, tsiprofloksatsiin, indometatsiin, ketoprofeen, furosemiid, tsimetidiin, metotreksaat, zidovudiin on vaja seetõttu olla ettevaatlik.

### *Toime rinnavähi resistentsusvalgule (Breast Cancer Resistance Protein, BRCP) ja/või orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide B1 ja B3 (OATP1B1/B3) substraatidele*

A771726 korduval manustamisel täheldati rosuvastatiini keskmise  $C_{max}$  ja AUC tõusu (vastavalt 2,65 ja 2,51 korda). Rosuvastatiini sisalduse suurenemine vereplasmas ei mõjutanud HMG-CoA reduktaasi aktiivsust. Samaaegselt kasutamisel ei tohi rosuvastatiini annus ületada 10 mg üks kord ööpäevas. BRCP teiste substraatide (nt metotreksaat, topotekaan, sulfasalasiin, daunorubiitsiin, doksorubiitsiin) ja OATP substraatide, eriti HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (nt simvastatiin, atorvastatiin, pravastatiin, metotreksaat, nategliniid, repagliniid, rifampitsiin), samaaegselt manustamisel tuleb olla ettevaatlik. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida nähtude ja sümptomite suhtes, mis viitavad nende ravimite süsteemse saadavuse suurenemisele ja kaaluda nende ravimite annuse vähendamist.

### *Toime suukaudsele kontratseptiivile (0,03 mg etinüülöstradioli ja 0,15 mg levonorgestreeli)*

A771726 korduval manustamisel täheldati etinüülöstradioli keskmise  $C_{max}$  ja  $AUC_{0...24}$  tõusu (vastavalt 1,58 ja 1,54 korda) ja levonorgestreeli keskmise  $C_{max}$  ja  $AUC_{0...24}$  tõusu (vastavalt 1,33 ja 1,41 korda). Kuigi taoline koostoime ei oma eeldatavasti ebasoodsat toimet suukaudsete kontratseptiivide efektiivsusele, tuleb sellega arvestada suukaudse kontratseptiivi valikul.



### *Toime varfariinile (CYP2C9 substraat)*

A771726 korduv manustamine ei mõjutanud S-varfariini farmakokineetikat, mis näitab, et A771726 ei ole CYP2C9 inhibiitor või indutseerija. Siiski täheldati A771726 ja varfariini koosmanustamisel rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) maksimaalse väärtuse vähenemist 25%, võrreldes ainult varfariini manustamisega. Varfariiniga koosmanustamisel on soovitatav hoolikalt jälgida ja monitoorida INR-i väärtust.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Raseduse ajal kasutamisel võib leflunomiidi aktiivne metaboliit A771726 põhjustada tõsiseid väärearenguid. Raseduse ajal on Repso vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni 2 aastat pärast ravi lõpetamist (vt “ooteperiood” allpool) või kuni 11 päeva pärast ravi lõppu (vt lühendatud “puhastusperiood” allpool) kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Patsienti tuleb informeerida, et menstruatsiooni hilinemisel või muude rasedusele viitavate sümptomite korral tuleb sellest viivitamatult oma arsti teavitada võimaliku raseduse tuvastamiseks. Raseduse korral peavad arst ja patsient raseduse riske arutama. On võimalik, et veres aktiivse metaboliidi taseme kiire vähendamisega kohe pärast menstruatsiooni hilinemist, kasutades allpool kirjeldatud ravimi elimineerimise protseduuri, saab leflunomiidist tekkivat riski lootele vähendada..

Väikesemahulises prospektiivses uuringus osalenud tahtmatult rasestunud naistel (n=64), kes jätkasid ravi leflunomiidiga kuni kolm nädalat pärast rasestumist, millele järgnes ravimi elimineerimisprotseduur, ei täheldatud märkimisväärsed erinevusi (p=0,13) suurte struktuursete väärearengute üldises esinemissageduses (5,4%) võrreldes võrdlusrühmadega (4,2% sarnase haigusega rühmas (n=108) ja 4,2% tervetel rasedatel (n=78)).

Selleks, et loode ei oleks eksponeeritud A771726 toksilistele kontsentratsioonidele (eesmärgiks on plasmakontsentratsioon alla 0,02 mg/l), soovitatakse naistele, keda ravitakse leflunomiidiga ning soovivad rasestuda, ühte järgmistest protseduuridest:

### *Ooteperiood*

A771726 kontsentratsioon plasmas püsib pikaajaliselt kõrgemana kui 0,02 mg/l. Eeldatavasti langeb kontsentratsioon alla 0,02 mg/l ligikaudu 2 aastat pärast ravi lõpetamist leflunomiidiga.

Pärast 2 aastat kestnud ooteperioodi mõõdetakse esimest korda A771726 kontsentratsiooni plasmas. Seejärel määratakse A771726 plasmakontsentratsioon uuesti vähemalt 14 päeva möödudes. Kui mõlemal korral on metaboliidi plasmakontsentratsioonid alla 0,02 mg/l, siis teratogeenne risk eeldatavasti puudub.

Lisainformatsiooni saamiseks kontsentratsiooni määramise kohta pöörduge müügiloa hoidja või selle kohaliku esindaja poole (vt lõik 7).

### *Puhastusprotseduur*

Pärast ravi lõpetamist leflunomiidiga:

- manustatakse 8 g kolestüramiini 3 korda ööpäevas 11 päeva jooksul,
- alternatiivselt manustatakse 50 g aktiivsoepulbrit 4 korda ööpäevas 11 päeva jooksul.

Enne eostamist on kummagi puhastusprotseduuri järgselt siiski nõutav kontsentratsiooni langus plasmas allapoole 0,02 mg/l, tuvastatuna kahes laboratoorses analüüsis vähemalt 14-päevase

intervalliga ning pooleteisekuune ooteperiood pärast nõutava kontsentratsiooni esmakordset tuvastamist.

Fertiilses eas naised tuleb teavitada, et pärast ravi katkestamist ja enne rasestumist on nõutav 2-aastane ooteperiood. Juhul, kui kuni 2-aastane ooteperiood usaldusväärseid kontratseptiive kasutades tundub ebapraktiline, võib olla soovitatav profülaktiline puhastusprotseduur.

Nii kolestüramiini kui ka aktiivsöepulber võivad mõjutada östrogenide ja gestageenide imendumist sedavõrd, et suukaudsed rasestumisvastased ravimid ei taga usaldusväärset kontratseptsiooni puhastusperioodi jooksul, mil kasutatakse kolestüramiini või aktiivsöepulbrit. Soovitatav on kasutada alternatiivseid kontratseptsioonimeetodeid.

### Imetamine

Loomkatsed on näidanud, et leflunomiid ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Seetõttu ei tohi imetavad naised leflunomiidi kasutada.

### Fertiilsus

Loomade fertiilsusuuringutes ei ole täheldatud toimet isas- ega emasloomade fertiilsusele, kuid korduvtoksilisuse uuringutes täheldati kõrvaltoimet isasloomade suguorganitele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Selliste kõrvaltoimete, nagu peeringlus esinemisel võivad patsiendi kontsentreerumisvõime ja reaktsioonikiirus olla kahjustatud. Sellistel juhtudel tuleb patsiendil loobuda autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud leflunomiidi kõrvaltoimed on: kerge vererõhu tõus, leukopeenia, paresteesia, peavalu, peeringlus, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, suu limaskesta kahjustused (nt aftoosne stomatiit, suuhaavandid), kõhuvalu, juuste suurenenud väljalangemine, ekseem, lööve (sealhulgas makulopapuloosne lööve), kihelus, kuiv nahk, tenosünooviit, CPK tõus, anoreksia, kehakaalu langus (tavaliselt mitteoluline), asteenia, kerged allergilised reaktsioonid ja maksanäitajate tõus (transaminaasid (eriti ALAT), harvem gamma-GT, alkaalne fosfataas, bilirubiin)).

### Kõrvaltoimete tabel

Esinemissagedus on määratletud vastavalt järgmisele konventsioonile: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

### *Infektsioonid ja infestatsioonid*

Harv: rasked infektsioonid, sh sepsis, mis võib lõppeda surmaga

Sarnaselt teiste immunosupressiivsete ravimitega võib leflunomiid suurendada vastuvõtlikkust infektsioonidele, kaasa arvatud oportunistlikud infektsioonid (vt ka lõik 4.4). Seega võib infektsioonide üldine esinemissagedus suurened (eriti riniit, bronhiit ja pneumoonia).

*Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)*

Mõnede immunosuppressantide kasutamisel suureneb malignisatsiooni, eriti lümfoproliferatiivsete häirete risk.

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Sage: leukopeenia (leukotsüüdid  $> 2 \times 10^9/l$ )  
Aeg-ajalt: aneemia, kerge trombotsütopeenia (trombotsüüdid  $< 100 \times 10^9/l$ )  
Harv: pantsütopeenia (võimalik antiproliferatiivne tekkemehhanism), leukopeenia (leukotsüüdid  $< 2 \times 10^9/l$ ), eosinofilia  
Väga harv: agranulotsütoos

Müelotoksiliste ravimite hiljutine, samaaegne või järgnev kasutamine võib olla seotud hematoloogiliste kõrvaltoimete riski suurenemisega.

#### *Immuunsüsteemi häired*

Sage: kerged allergilised reaktsioonid  
Väga harv: rasked anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid, vaskuliit, sh nahaveresoonte nekrotiseeriv vaskuliit

#### *Ainevahetus- ja toitumishäired*

Sage: CPK tõus  
Aeg-ajalt: hüpokaleemia, hüperlipideemia, hüpofosfaemia  
Harv: LDH tõus  
Teadmata: hüpourikeemia

#### *Psühhiaatrilised häired*

Aeg-ajalt: ärevus

#### *Närvisüsteemi häired*

Sage: paresteesia, peavalu, pearinglus, perifeerne neuropaatia

#### *Südame häired*

Sage: vererõhu kerge tõus  
Harv: vererõhu tugev tõus

#### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Harv: interstitsiaalne kopsuhaigus (kaasa arvatud interstitsiaalne pneumoniit), mis võib lõppeda surmaga  
Teadmata: pulmonaarne hüpertensioon

#### *Seedetrakti häired*

Sage: kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, suu limaskesta kahjustus (nt aftoosne stomatiit, haavandid suus), kõhuvalu; koliit, sh mikrokoopiline koliit, nt lümfotsütaarne koliit ja kollageenkoliit  
Aeg-ajalt: maitsetundlikkuse häired  
Väga harv: pankreatiit

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Sage: maksanäitajate tõus (transaminaasid, eriti ALAT, vähem sageli gamma-GT, alkaalne fosfataas, bilirubiin)  
Harv: hepatiit, ikterus/kolestaas  
Väga harv: raske maksakahjustus, nt maksapuudulikkus ja äge maksanekroos, mis võib lõppeda surmaga

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjutused*

Sage: juuste suurenenud väljalangemine, ekseem, lööve (sh makulopapulaarne lööve), kihelus, kuiv nahk  
Aeg-ajalt: urtikaaria  
Väga harv: toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevens-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem  
Teadmata: naha erütematoosluupus, mädavilliline psoriaas või psoriaasi süvenemine, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)

#### *Lihaskoe ja sidekoe häired*

Sage: tenosünooviit  
Aeg-ajalt: kõõluse rebend

#### *Neerude ja kuseteede häired*

Teadmata: neerupuudulikkus

#### *Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired*

Teadmata: marginaalne (pöörduv) sperma kontsentratsiooni, spermarakkude arvu ja kiire progressiivse liikumisvõime langus

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Sage: isutus, kehakaalu vähenemine (tavaliselt väheoluline), astenia

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### **Sümptomid**

Teatatud on kroonilistest üleannustamistest patsientidel, kes võtsid leflunomiidi soovitatavast ööpäevasest annusest kuni viis korda suuremates annustes ning ägedast üleannustamisest täiskasvanutel ja lastel. Enamikul üleannustamise juhtudest ei teatatud kõrvaltoimetest. Esines järgmisi kõrvaltoimeid, mis vastasid leflunomiidi ohutusprofiilile: kõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus, maksaensüümide aktiivsuse tõus, aneemia, leukopeenia, kihelus ja lööve.

### **Ravi**

Üleannustamise või mürgistuse korral on eliminatsiooni kiirendamiseks soovitatav manustada kolestüramiini või aktiivsütt. Kolmele tervele vabatahtlikule suukaudselt manustatud kolestüramiini annuses 8 g kolm korda päevas 24 tunni jooksul vähendas A771726 plasmakontsentratsiooni ligikaudu 40% võrra 24 tunni jooksul ning 49%...65% võrra 48 tunni jooksul.

Aktiivsõe (pulbrist valmistatud suspensioon) manustamine suukaudselt või nasogastraalsondiga (50 g iga 6 tunni järgi 24 tunni jooksul) vähendas aktiivse metaboliidi A771726 plasmakontsentratsiooni 37% 24 tunni jooksul ning 48% 48 tunni jooksul.

Kliinilisel vajadusel võib nimetatud puhastusprotseduure korrata.

Hemodialüüsi ja kroonilise ambulatoorse peritoneaaldialüüsi (CAPD) uuringud on näidanud, et leflunomiidi peamine metaboliit, A771726, ei ole dialüüsitav.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA13.

#### Farmakoloogia inimestel

Leflunomiid on antiproliferatiivsete omadustega haiguse kulgu modifitseeriv reumavastane ravim.

#### Farmakoloogia loomadel

Leflunomiid on efektiivne artriidi ja teiste autoimmuunsete haiguste ning sirdamise loomudelites peamiselt sensitisatsioonifaasis manustatuna. Ravimil on immunomoduleerivad/immunosupressiivsed omadused; see toimib antiproliferatiivselt ning põletikuvastaselt. Autoimmuunsete haiguste loomudelites saavutati leflunomiidiga parim kaitseefekt siis, kui seda manustati haiguse progresseerumise varases faasis.

Toimeaine metaboliseerub *in vivo* kiiresti ja peaaegu täielikult A771726-ks, mis on aktiivne *in vitro* ning ilmselt on ravitoime aluseks.

#### Toimemehhanism

Leflunomiidi aktiivne metaboliit A771726 inhibeerib inimese ensüümi dihüdroorotaat dehüdrogenaasi (DHODH) ning on antiproliferatiivselt aktiivne.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### *Reumatoidartriit*

Leflunomiidi efektiivsust reumatoidartriidi ravis demonstreeriti neljas kontrollrühmaga (ühes II faasi ning kolmes III faasi) uuringus. II faasi uuringus YU203 osales 402 aktiivse reumatoidartriidiga isikut, kellele manustati juhuvaliku alusel kas platseebot (n=102) või leflunomiidi 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) või 25 mg (n=104) ööpäevas. Ravi kestus oli 6 kuud.

III faasi uuringutes manustati kõigile leflunomiidi rühma patsientidele algannusena 100 mg 3 päeva jooksul.

Uuringus MN301 manustati 358 aktiivse reumatoidartriidiga isikule randomiseeritult kas leflunomiidi 20 mg/ööpäevas (n=133), sulfasalasiini 2 g/ööpäevas (n=133) või platseebot (n=92). Ravi kestus oli 6 kuud.

Uuring MN303 oli vabatahtlik 6-kuuline uuringu MN301 pimendatud jätku-uuring ilma platseebovõrdlusgrupita, mille tulemuseks oli 12-kuulise leflunomiid- ja sulfasalasiinravi võrdlus.

Uuringus MN302 manustati 999 aktiivse reumatoidartriidiga isikule juhuvaliku alusel kas leflunomiidi 20 mg/ööpäevas (n=501) või metotreksaati suurenevas annuses 7,5 mg/nädalas kuni 15 mg/nädalas (n=498). Folaadi lisamine oli vabatahtlik, seda kasutati ainult 10% patsientidest. Ravi kestus oli 12 kuud.

Uuringus US301 manustati 482 aktiivse reumatoidartriidiga isikule juhuvaliku alusel kas leflunomiidi 20 mg/ööpäevas (n=182), metotreksaati suurenevas annuses 7,5 mg/nädalas kuni 15 mg/nädalas (n=182) või platseebot (n=118). Kõik patsiendid said lisaks 1 mg folaati kaks korda päevas. Ravi kestus oli 12 kuud.

Kõigis 3 platseebokontrolliga uuringus oli leflunomiid, manustatuna vähemalt 10 mg/ööpäevas (10...25 mg uuringus YU203, 20 mg uuringutes MN301 ja US301), reumatoidartriidi nähtude ja sümptomite vähendamisel platseebost statistiliselt oluliselt efektiivsem. ACR (*American College of Rheumatology*) poolt läbi viidud uuringus YU203 saavutati platseeborühmas ravivastus 27,7% ning leflunomiidi rühmas annusega 5 mg/ööpäevas 31,9%, 10 mg/ööpäevas 50,5% ja 25 mg/ööpäevas 54,5%. III faasi uuringutes olid ACR ravivastuse näitajad ravirühmas, mille patsientidele manustati leflunomiidi 20 mg/ööpäevas, 54,6% ja platseeborühmas 28,6% (uuring MN301), ning uuringus US301 vastavalt 49,4% ja 26,3%. 12-kuulise aktiivse ravi järgselt oli ACR ravivastuse näitaja leflunomiidiga ravitud patsientidel 52,3% (uuringud MN301/303), 50,5% (uuring MN302) ja 49,4% (uuring US301), võrreldes 53,8% sulfasalasiiniga ravitud patsientidel (uuring MN301/303) ning 64,8% (uuring MN302) ja 43,9% (uuring US301) metotreksaadiga ravitud patsientidel. Uuringus MN302 osutus leflunomiid oluliselt vähem efektiivseks kui metotreksaat. Siiski ei täheldatud uuringus US301 leflunomiidi ja metotreksaadi vahel esmastest efektiivsusnäitajates olulisi erinevusi. Leflunomiidi ja sulfasalasiini vahel ei täheldatud erinevust (uuring MN301). Leflunomiidi ravitoime ilmnes 1 kuu jooksul, stabiliseerus 3...6 kuu jooksul ja kestis kogu raviperioodi.

Randomiseeritud topeltpimemetodil teostatud paralleelgruppidega samavaarsuse uuringus võrreldi kahe erineva leflunomiidi säilitusannuse, 10 mg ja 20 mg, suhtelist efektiivsust. Tulemuste põhjal võib järeldada, et säilitusannusega 20 mg ööpäevas saavutati parem efektiivsus; teisalt, ohutustulemused olid paremad säilitusannusega 10 mg ööpäevas.

#### Lapsed

Leflunomiidi uuriti ühes paljukeskuselises randomiseeritud topeltpimemetodil teostatud aktiivse kontrollrühmaga uuringus, milles osales 94 (47 ravihäara kohta) polüartikulaarse kuluga juveniilse reumatoidartriidiga patsienti. 3...17 aasta vanustel patsientidel oli aktiivne polüartikulaarse kuluga JRA, sõltumata selle algustüübist; patsiente ei olnud varem ravitud metotreksaadi või leflunomiidiga. Selles uuringus põhines leflunomiidi küllastus- ja säilitusannus kolmel kaalukategoorial: <20 kg, 20...40 kg ja >40 kg. Pärast 16-nädalast ravi oli JRA paranemisena defineeritud ravivastus (*Definition of Improvement, DOI*) statistiliselt olulisel määral metotreksaadi kasuks (DOI.30% (p=0,02)). Ravile allunud isikutel püsis ravivastus 48 nädalat (vt lõik 4.2).

Leflunomiidi ja metotreksaadi põhjustatud kõrvaltoimete esinemine näib olevat sarnane, kuid madalama kehakaaluga isikutel kasutatud annustamise tulemusel jäi ravimkoormus suhteliselt madalaks (vt lõik 5.2). Nende andmete põhjal ei saa anda soovitusi efektiivse ja ohutu annuse kohta.

#### Psoriaatiline artriit

Kontrollitud randomiseeritud topeltpime uuring 3L01 kinnitas leflunomiidi toimet 188 psoriaatilise artriidi patsiendil, kellele manustati leflunomiidi 20 mg ööpäevas. Ravi kestis 6 kuud.

Leflunomiid 20 mg/ööpäevas vähendas psoriaatilise artriidiga patsientide artriidi sümptomeid platseeboga võrreldes oluliselt enam: leflunomiidi grupis oli PsARC (*Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria* – psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumid) ravivastus kuuendal kuul 59% ja platseebogrupis 29,7% (p< 0,0001). Leflunomiidi funktsiooni parandav ning nahakoldeid vähendav toime oli mõõdukas.

#### Turustamisjärgsed uuringud

Randomiseeritud uuringus hinnati kliinilist ravivastust HMR-ravi varem mittesaanud varase RA-ga patsientidel (n=121), kellele kahes paralleelrühmas manustati kas 20 mg või 100 mg leflunomiidi algse kolmepäevase topeltpimeda perioodi vältel. Algele perioodile järgnes kolmekuuline avatud, säilitusravi periood, mille käigus mõlemas rühmas manustati 20 mg leflunomiidi ööpäevas. Uuringupopulatsioonis ei täheldatud küllastusannuse manustamisest tulenevat täiendavat üldist kasu. Mõlema ravirühma ohutusandmed olid vastavuses leflunomiidi ohutusprofiiliga, kuid patsientidel,

kellele manustati leflunomiidi 100 mg küllastusannus, oli suundumus seedetrakti kõrvaltoimete ja maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissageduse suurenemisele.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Leflunomiid muundub esmase metabolismi käigus sooleseinas ja maksas kiiresti aktiivseks metaboliidiks A771726 (molekulringi avanemine). Uuringus radioaktiivse <sup>14</sup>C-leflunomiidiga kolmel tervel vabatahtlikul ei leitud leflunomiidi muutumatul kujul plasmas, uriinis ega väljaheites. Teistes uuringutes on väga harva plasmast leitud muutumatut leflunomiidi, sedagi vaid kontsentratsioonid suurusjärguga ng/ml. Ainuke plasmast leitav radioaktiivne metaboliit oli A771726. See metaboliit on aluseks praktiliselt kogu leflunomiidi toimele *in vivo*.

### Imendumine

<sup>14</sup>C-uuringu ekskretsiooni andmed näitasid, et vähemalt 82%...95% annusest imendub. A771726 maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on väga erinev: see võib ilmneda 1...24 tunni jooksul pärast ühekordse annuse manustamist. Leflunomiidi võib võtta koos toiduga, kuna imendumise määr on sama nii täis kui tühja kõhu korral. A771726 väga pika poolväärtusaja (umbes 2 nädalat) tõttu kasutati kliinilistes uuringutes metaboliidi stabiilse plasmakontsentratsiooni kiireks saavutamiseks 100 mg küllastusannuseid 3 päeva jooksul. Ilma küllastusannusteta võib püsivate plasmaväärtuste saavutamine aega võtta kuni 2 kuud. Korduvannuste manustamisel uuringutes reumatoidartriidi patsientidele olid 5...25 mg annusvahemikus A771726 farmakokineetilised parameetrid lineaarsed. Nendes uuringutes oli ravimi kliiniline toime tihedalt seotud A771726 plasmakontsentratsiooni ja leflunomiidi ööpäevase annusega. Leflunomiidi 20 mg ööpäevase annuse juures on A771726 keskmine plasmakontsentratsioon püsitasakaalu tingimustes ligikaudu 35 µg/ml. Püsitasakaalu tingimustes on plasmakontsentratsioon ligikaudu 33...35 korda kõrgem kui üksikannuse manustamise järgselt.

### Jaotumine

Inimese vereplasmas seondub A771726 ulatuslikul valguga (albumiiniga). A771726 seondumata fraktsioon moodustab ligikaudu 0,62%. Terapeutilises kontsentratsioonivahemikus on A771726 seondumine valguga lineaarne. Reumatoidartriidi või kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel on A771726 seondumine valkudega vereplasmas veidi piiratum ja varieeruvam. A771726 ulatuslik seondumine valguga võib põhjustada teiste kõrge valguseonduvusega ravimite väljatõrjumist. Valguga seondumise koostoime uuringutes *in vitro* nimetatud koostoimet varfariiniga selle kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides siiski ei leitud. Sarnased uuringud näitasid, et ibuprofeen ja diklofenak A771726 välja ei tõrjunud, ent tolbutamiidiga koosmanustamisel muutus A771726 vaba fraktsioon 2...3-kordseks. A771726 tõrjus sidumiskohtadelt ibuprofeeni, diklofenaki ja tolbutamiidi, kuid nende ravimite seondumata fraktsioonid suurenesid ainult 10%...50%. Ei ole teada, et see toime omaks kliinilist tähtsust. Seoses ulatusliku valkudega seondumisega on A771726 näiline jaotusruumala väike (umbes 11 liitrit). Ravim ei kogune eelistatult erütrotsüütidesse.

### Biotransformatsioon

Leflunomiid muutub ainevahetuse käigus üheks peamiseks (A771726) ning paljudeks vähemtähtsateks metaboliitideks, sh TFMA (4-trifluorometüülaniilin). Leflunomiidi metaboolset biotransformatsiooni A771726-ks ning A771726 edasist metaboliseerumist ei kontrolli üks ensüüm, selle toimumist on täheldatud mikrosomaalsetes ja tsütosoolsetes tsellulaarsetes fraktsioonides. Koostoime uuringud tsimetidiini (mittespetsiifiline tsütokroom P450 inhibiitor) ja rifampitsiiniga (mittespetsiifiline tsütokroom P450 indutseerija) näitavad, et *in vivo* on CYP ensüümid leflunomiidi metabolismiga seotud ainult vähesel määral.

### Eritumine

A771726 eliminatsioon on aeglane, mida iseloomustab ka täheldatav kliirens ligikaudu 31 ml/t. Eliminatsiooni poolväärtusaeg patsientidel on ligikaudu 2 nädalat. Leflunomiidi radioaktiivse annuse manustamise järgselt leiti radioaktiivsust võrdselt väljaheites, arvatavasti sapiga eritumise tõttu, ning uriinis. A771726 leidus uriinis ja väljaheites veel 36 päeva pärast ravimi ühekordset manustamist. Põhilised uriinis leiduvad metaboliidid olid leflunomiidi glükuroniidid (peamiselt 0...24 tunni

analüüsid) ja A771726 oksaniliinhappe derivaat. Peamine väljaheites leiduv komponent oli A771726.

On kindlaks tehtud, et aktiivsõe pulbri suspensiooni või kolestüramiini suukaudne manustamine inimesele viib A771726 eliminatsioonitaseme kiirele ja olulisele tõusule ning plasmakontsentratsiooni alanemisele (vt lõik 4.9). Arvatavasti saavutatakse see gastrointestinaalse dialüüsi ja/või enterohepaatilise ringe katkestamisega.

#### Neerukahjustus

Leflunomiidi on manustatud 100 mg ühekordse suukaudse annusena 3 hemodialüüsi ja 3 pideva peritoneaalse dialüüsiga (CAPD) patsendile. Selgus, et A771726 farmakokineetika CAPD patsientidel on sarnane tervete vabatahtlike omaga. Hemodialüüsi korral oli A771726 eliminatsioon kiirem, kuid see polnud tingitud ravimi eemaldamisest dialüsaadiga.

#### Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide ravi kohta puuduvad andmed. Aktiivne metaboliit A771726 seotakse suures osas valguga, elimineeritakse maksa metabolismi ja sapi erituse kaudu. Maksafunktsiooni häire võib neid protsesse mõjutada.

#### Lapsed

A771726 farmakokineetikat pärast leflunomiidi suukaudset manustamist uuriti 73 lapsel vanuses 3...17 aastat, kellel oli polüartikulaarse kuluga juveniilne reumatoidartriit (JRA). Nende uuringuandmete põhjal teostatud populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et lastel kehakaaluga  $\leq 40$  kg on A771726 süsteemne ravimkoormus ( $C_{ss}$  põhjal mõõdetuna) madalam kui täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel (vt lõik 4.2).

#### Eakad

Farmakokineetilised andmed eakate kohta (>65 a.) on piiratud, kuid on kooskõlas nooremate täiskasvanute vastavate näitajatega.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Suukaudselt ja intraperitoneaalselt manustatud leflunomiidi toimet on uuritud ägeda mürgistuse uuringutes hiirtel ja rottidel. Leflunomiidi korduval suukaudsel manustamisel hiirtele kuni 3 kuu, rottidele ja koertele kuni 6 kuu ning ahvidele kuni 1 kuu jooksul ilmnes, et peamisteks toksilise sihtorganiteks olid luuüdi, veri, seedetrakt, nahk, põrn, harknääre ja lümfisõlmed. Peamisteks toimeteks olid aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia ja panmüelopaatia, väljendades aine põhilist toimemehhanismi (DNA sünteesi inhibeerimine). Rottidel ja koertel leiti Heinzi kehakesi ja/või Howell-Jolly kehakesi. Teised toimed südamele, maksale, sarvkestale ja hingamisteedele olid seletatavad immunosupressioonist tingitud infektsioonidega. Toksilisus avaldus loomadel annuste puhul, mis olid ekvivalentsed inimestel kasutatavate terapeutiliste annustega.

Leflunomiid ei olnud mutageenne. Vähemolulisem metaboliit TFMA (4-trifluorometüülaniin) põhjustas siiski *in vitro* klastogeensust ja punktmutatsioone, ent selle toime avaldumise kohta *in vivo* ei ole piisavalt teavet.

Kartsinogeensuse uuringutes rottidel ei omanud leflunomiid kartsinogeenset toimet. Kartsinogeensuse uuringus hiirtega suurenes kõrgeimat annust saanud isaste hiirte grupis maliigse lümfoomi esinemissagedus, arvatavasti leflunomiidi immunosupressiivse toime tõttu. Emaste hiirte grupis täheldati annusest sõltuvat bronhioloalveolaarse adenoomi ja kopsukartsinoomi esinemissageduse tõusu. Hiirtel tehtud uuringu tulemuste tähtsus leflunomiidi kliinilise kasutamise seisukohalt ei ole selge.

Loomudelites uurituna puudusid leflunomiidil antigeensed omadused.



Leflunomiid osutus inimestel kasutatavas terapeutilises annusevahemikus rottidele ja küülikutele embrüotoksiliseks ja teratogeenseks ning korduvannustamise toksilisuse uuringutes ilmnisid kõrvaltoimed meessuguelunditele. Viljakus ei vähenenud.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Repso, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

##### *Tableti sisu*

Laktoosmonohüdraat  
Povidoon  
Krospovidoon tüüp A  
Eelželatiniseeritud (maisi)tärklis  
Talk  
Kolloidne ränidioksiid, veevaba  
Laktoos, veevaba  
Magneesiumstearaat

##### *Tableti kate*

Titaandioksiid (E171)  
Polüdekstroos (E1200)  
Hüpromelloos (E464)  
Trietüültsitraat (E1505)  
Makrogool 8000

#### Repso, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

##### *Tableti sisu*

Laktoosmonohüdraat  
Povidoon  
Krospovidoon tüüp A  
Eelželatiniseeritud (maisi)tärklis  
Talk  
Kolloidne ränidioksiid, veevaba  
Laktoos, veevaba  
Magneesiumstearaat

##### *Tableti kate*

Titaandioksiid (E171)  
Hüpromelloos (E464)  
Maktrogool 400  
Kollane raudoksiid (E172)  
Polüsorbaat (E433)  
Kinoliinkollane alumiiniumlakk (E104)  
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

#### Repso, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

HDPE tabletikonteinerid: 2 aastat.

Blistrid: 2 aastat.

Repro, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

HDPE tabletikonteinerid: 2 aastat.

Blistrid: 18 kuud.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

HDPE konteinerid: Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Blistrids: Hoida temperatuuril kuni 25°C.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

HDPE tabletikonteiner polüpropüleenist keeratava korgiga. Pakendi suurused 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

OPA/alumiinium/PVC – alumiinium blisterid. Pakendi suurused 28, 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/674/001-010

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. märts 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE
- D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ravimite müügiloa lõppenu

## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
2100 Gödöllő,  
Ungari

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
Postbus 552  
2003 RN Haarlem  
Holland

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa, Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

### • Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

### • Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Müügiloa hoidja (MLH) peab tagama, et kõik arstid, kes oodatavalt kirjutavad välja/kasutavad Repso't, varustatakse hariva materjali paketi arstide jaoks, mis sisaldab järgnevat:

- ravimi omaduste kokkuvõte,
- infoleht arstile

Infoleht arstile peab sisaldama järgnevaid olulise tähtsusega sõnumeid:

- On oht tõsise maksakahjustuse tekkeks, mistõttu on oluline regulaarselt mõõta ALAT (SGPT) taset, et jälgida maksafunktsiooni. Infoleht arstile peab sisaldama teavet annuse vähendamise, katkestamise ja puhastusprotseduuride kohta.
- Teadaolev sünergistliku hepato- või hematotoksilisuse oht seoses kombinatsioonraviga teise haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga (nt metotreksaat)
- Eksisteerib teratogeensuse oht ja seetõttu tuleb rasedust vältida kuni leflunomiidi sisaldus vereplasmas langeb kohase tasemeni. Arste ja patsiente tuleb teavitada erakorralise nõustamisteenuse olemasolust, et anda teavet leflunomiidi taseme laboratoorse määramise kohta vereplasmas.
- Infektsioonide oht, sealhulgas oportunistlikud infektsioonid ja kasutamise vastunäidustus immuunpuudulikkusega patsientidel.
- Vajadus nõustada patsiente leflunomiidraviga seotud oluliste ohtude ning asjakohaste ettevaatusabinõude kohta ravimi kasutamisel.

Ravimil on müügiluba lõppenud

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**A. PAKENDI MÄRGISTUS**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISPAKEND/BLISTRITE KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Repso, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
leflunomiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg leflunomiidi.

**3. ABIAINED**

Ravim sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks).

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Tabletid tuleb tervelt alla neelata.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25°C



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/674/003 28 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/11/674/004 30 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/11/674/005 100 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii number:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Repro 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI  
RIBAPAKENDIL**

**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Repso, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
leflunomiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Teva B.V.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii number:

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISPAKEND/PUDELI KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Repso, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
leflunomiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg leflunomiidi.

**3. ABIAINED**

Ravim sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks).

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Tabletid tuleb tervelt alla neelata.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/674/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/11/674/002 100 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii number:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Repsol 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ravimil on müügiluba lõppenud

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Repso, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
leflunomiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg leflunomiidi.

**3. ABIAINED**

Ravim sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks).

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

100 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Tabletid tuleb tervelt alla neelata.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva B.V.

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/674/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/11/674/002 100 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii number:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Repsol 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ravimil on müügiluba lõppenud

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISPAKEND/BLISTRITE KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Repso, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
leflunomiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg leflunomiidi.

**3. ABIAINED**

Ravim sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks).

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Tabletid tuleb tervelt alla neelata.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25°C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/674/008 28 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/11/674/009 30 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/11/674/010 100 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii number:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Repro 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ravimil on müügiluba lõppenud



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Repso, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
leflunomiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Teva B.V.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii number:

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISPAKEND/PUDELI KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Repso, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
leflunomiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg leflunomiidi.

**3. ABIAINED**

Ravim sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks).

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Tabletid tuleb tervelt alla neelata.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/674/006 30 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/11/674/007 100 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii number:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Repsol 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ravimil on müügiluba lõppenud

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Repso, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
leflunomiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg leflunomiidi.

**3. ABIAINED**

Ravim sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte täiendava informatsiooni saamiseks).

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

100 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Tabletid tuleb tervelt alla neelata.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva B.V.

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/674/006 30 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/11/674/007 100 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii number:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Repro 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ravimil on müügiluba lõppenud

**B. PAKENDI INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Repo, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid leflunomiid

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Repo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Repo võtmist
3. Kuidas Repo't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Repo't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Repo ja milleks seda kasutatakse

Repo kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse reumavastasteks ravimiteks. See sisaldab toimeainena leflunomiidi.

Repo't kasutatakse aktiivse reumatoidartriidi või aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel.

Reumatoidartriit on artriidi kurnav vorm. Sümptomid on liigeste põletik, liigeste turse, liigutamiskasused ja valu. Teised kogu organismi haaravad sümptomid on isutus, palavik, jõuetus ja aneemia (vere punarakkude vähesus).

Psoriaatiline artriit on psoriaasi ja artriidi kombinatsioon. Sümptomite hulka kuuluvad liigeste põletik, turse, liikumiskasused, valu ja punased ketendavad laigud nahal (naha lesioonid).

#### 2. Mida on vaja teada enne Repo võtmist

##### Ärge võtke Repo't

- kui te olete **allergiline** (eeskätt nahareaktsioonid, millega sageli kaasnevad palavik, liigesevalu, punased laigud nahal või villid, nt Stevensi-Johnsoni sündroom) leflunomiidi või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes või kui olete teriflunomiidi (kasutatakse sclerosi multiplex'i raviks) suhtes allergiline.
- kui teil on **probleeme maksaga**.
- kui teil on raske seisund, mis mõjutab teie **immuunsüsteemi**, nt AIDS.
- kui teil on **probleeme luuüdiga** või kui teie punavereliblede või valgevereliblede arv on väike või vereliistakute arv on vähenenud muul põhjusel kui reumatoid- või psoriaatiline artriit.
- kui teil on **tõsine infektsioon**.
- kui teil on **mõõdukaid kuni raskeid probleeme neerudega**.
- kui **valgu hulk teie veres on väga vähene** (hüpoproteineemia).
- kui te olete **rased, kahtlustate rasedust või toidate last rinnaga**.
- kui olete fertiilses eas naine ja ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Repo võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- kui teil on juba **vähe puna- või valgevereliblesid** (aneemia või leukopeenia); **vereliistakuid**, mis võib suurendada kalduvust verejooksude või verevalumite tekkeks (trombotsütopeenia); **luuüdi funktsioon on pärsitud** või kui teil on risk, et teie luuüdi ei funktsioneerigi õigesti; võib teie arst teil soovitada võtta teatud ravimeid, mis kiirendavad Repso eritumist teie organismist.
- kui teil tekivad **paistes poorsed igemed, haavandid ja hammaste loksumine** (nakkuslik suuõõne haigus, mida nimetatakse haavandiliseks stomatiidiks), siis te peate pöörduma arsti poole, kes võib teile soovitada lõpetada Repso võtmine.
- kui te **vahetate reumatoidartriidi ravimit** või kui te olete hiljuti võtnud ravimeid, mis võivad kahjustada teie maksa või verd, võib arst teile soovitada võtta teatud ravimeid, mis kiirendavad Repso eritumist teie organismist, või jälgida teid hoolikalt, kui te alustate Repso võtmist.
- kui teil on kunagi olnud **interstitsiaalne kopsuhaigus** (hingeldus).
- kui olete kunagi põdenud **tuberkuloosi** või olete olnud kontaktis inimesega, kellel on või on olnud tuberkuloos. Teie arst võib määrata uuringud, et teha kindlaks, kas teil on tuberkuloos.
- kui te olete **meessoost** ja soovite eostada last. Kuna ei saa välistada Repso eritumist seemnevedelikku, tuleb ravi ajal Repso'ga kasutada tõhusat rasestumisvastast vahendit. Mehed, kes soovivad isaks saada, peavad võimaliku riski vähendamiseks pöörduma oma arsti poole, kes võib neile soovitada lõpetada Repso võtmine ja võtta teatud ravimeid, mis väljutavad nende organismist Repso't kiiresti ja piisavalt. Teie teostatakse vereanalüüsid, kinnitamaks Repso piisavat eritumist organismist ning pärast seda peaksite veel ootama vähemalt 3 kuud enne lapse eostamist.

Mõnikord võib Repso põhjustada vere-, maksa- või kopsuprobleeme või häireid käte või jalgade närvides. See võib mõnikord põhjustada ka tõsiseid allergilisi reaktsioone (sh eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (ingl DRESS)) või suurendada riski raske infektsiooni tekkeks. Palun lugege lisainformatsiooni lõigust 4 („Võimalikud kõrvaltoimed“).

DRESS algab gripi-sarnaste sümptomite ja lööbe tekkega nahal, mis edasi levib mujale, koos kõrge palavikuga, vereanalüüsides vastustes maksaensüümide taseme tõusu ja vere teatud tüüpi valgeliblede arvu tõusuga (eosinofiilia) ning lümfisõlmede suurenemisega.

Enne ravi alustamist Repso'ga ja ka ravi ajal võtab teie arst teilt **vereproove**, et regulaarselt jälgida vererakkude hulka ja maksa seisundit. Samuti kontrollib arst regulaarselt teie vererõhku, sest Repso võib põhjustada vererõhu tõusu.

Rääkige oma arstile, kui teil on seletamatu krooniline kõhulahtisus. Teie arst teeb lisauuringuid diferentsiaaldiagnoosi jaoks.

### Lapsed ja noorukid

Repso't ei ole soovitatav kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

### Muud ravimid ja Repso

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mistahes muid ravimeid, kaasa arvatud käsimüügiravimid.

Eriti juhul, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- **teisi reumatoidartriidi ravimeid**, nt malaaria ravimid (nt klorokviin ja hüdroksüklorokviin), lihasesse süstitavad või suukaudsed kullapreparaadid, D-penitsillamiin, asatiopriin ja muud immunosupressiivsed ravimid (nt metotreksaat), kuna need kombinatsioonid ei ole soovitatavad;
- **varfariini** ja teisi suukaudseid ravimeid, mida kasutatakse verehüübivuse vähendamiseks, sest selle ravimi kõrvaltoimete tekkeohu vähendamiseks on vajalik jälgimine;
- **teriflunomiidi** hulgiskleroosi korral;
- **repagliniidi, pioglitasoni, nategliniidi** või **rosiglitasoni** diabeedi korral;
- **daunorubitsiini, doksorubitsiini, paklitakseli** või **topotekaani** vähi korral;
- **duloksetiini** depressiooni, kusepidamatuse või diabeetilise neeruhaiguse korral;
- **aloksetrooni** raske kõhulahtisuse korral;
- **teofüllini** astma korral;



- **tisanidiini** lihasrelaksandina;
- **suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid** (sisaldavad etüüülöstradioli ja levonorgestreeli);
- **tsefakloori, bensüülpenitsilliini** (G-penitsilliin), tsiprofloksatsiini infektsiooni korral;
- **indometatsiini, ketoprofeeni** valu või põletiku korral;
- **furosemiidi** südamehaiguse korral (diureetikum, vee väljutamise ravim);
- **zidovudiini** HIV infektsiooni korral;
- **rosuvastatiini, simvastatiini, atorvatstatiini, pravastatiini** hüperkolesteroleemia korral (kolesterooli kõrge tase);
- **sulfasalasiini** põletikulise soolehaiguse või rematoidartriidi korral;
- **kolestüramiini** (kasutatakse kolesteroolitaseme langetamiseks ja ikterusega seotud sügeluse raviks) või aktiivsütt, sest need ravimid vähendavad Repso teie organismis imenduvat kogust
- **tsimetidiini**, kõrvetiste ja peptiliste haavandite korral kasutatavat ravimit.

Kui te võtate juba **mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid** (MSPVA-d) ja/või **kortikosteroide**, võite nende kasutamist jätkata ka pärast ravi alustamist Repso'ga.

### Vaktsineerimised

Kui teid on vaja vaktsineerida, pöörduge nõu saamiseks arsti poole. Mõningaid vaktsineerimisi ei tohi läbi viia Repso ravi ajal ning teatud perioodi vältel pärast ravi.

### Repso koos toidu, joogi ja alkoholiga

Alkoholi joomine Repso võtmise ajal võib suurendada maksakahjustuse võimalust. Seetõttu **ei ole ravi ajal soovitatav** alkoholi juua.

### Rasedus ja imetamine

**Ärge** võtke Repso't, kui olete või arvate ennast olevat rase. Kui te olete rase või rasestute Repso võtmise ajal, on lapsel tõsiste sünnidefektide suurenenud tekkerisk. Sünnitusealised naised ei tohi võtta Repso usaldusväärset rasestumisvastast vahendit kasutamata ja usaldusväärsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist tuleb jätkata kuni 2 aasta jooksul pärast ravi lõppu.

Kui te planeerite rasestuda pärast ravi lõpetamist Repso'ga, rääkige sellest oma arstile, kuna enne planeeritavat rasedust peate olema kindel, et Repso't ei ole enam teie organismis. See võib võtta aega kuni 2 aastat. Seda perioodi saab lühendada mõne nädalani, võttes teatud ravimeid, mis kiirendavad Repso väljutamist teie organismist.

Kummalgi juhul peavad vereanalüüsid Repso piisavat eemaldumist kinnitama, ning pärast seda peaksite veel ootama vähemalt mõne kuu enne, kui rasestute.

Täiendava teabe saamiseks laboratoorsete analüüside kohta pöörduge oma arsti poole.

Kui te kahtlustate, et olete ravi ajal Repso'ga või kahe aasta jooksul pärast ravi lõpetamist rasestunud, peate **viivitamatult** pöörduma oma arsti poole raseduse kindlakstegemiseks. Kui testid teie rasedust kinnitavad, võib arst teile soovitada ravi teatud ravimitega, mis väljutavad Repso kiiresti ja piisavalt teie organismist ning see võib vähendada riski lapsele.

**Ärge** võtke Repso't rinnaga toitmise ajal, kuna leflunomiid eritub rinnapiima.

### Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Repso võib põhjustada peeringlust. See võib mõjutada teie kontsentreerumisvõimet või reaktsioonikiirust. **Kui see juhtub teiega, ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.**

**Repso sisaldab laktoosi.** Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

## 3. Kuidas Repso't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arst, kes alustab teie ravi Repso'ga ja kes jälgib teid ravi ajal, peab olema reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi ravis kogenud spetsialist.

Tavaline algannus on 100 mg üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul. Pärast seda on annus:

- reumatoidartriidi puhul 10 mg või 20 mg üks kord ööpäevas sõltuvalt haiguse raskusest.
- psoriaatilise artriidi puhul 20 mg üks kord ööpäevas.

Repso tabletid tuleb **alla neelata tervelt** koos rohke **veega**. Repso tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Võib minna 4 kuni 6 nädalat, enne kui te tunnete seisundi paranemist. Mõnedel patsientidel võib pärast 4...6-kuulist ravi seisund veelgi paraneda.

Repso't võetakse tavaliselt pika-ajaliselt.

### **Kui te võtate Repso't rohkem kui ette nähtud**

Kui teie või keegi teine on neelanud korraga palju tablette või kui te arvate, et laps on neelanud kasvõi ühe tableti, pöörduge otsekohe lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda või arsti poole. Palun võtke see infoleht, allesjäänud tabletid ja konteiner endaga haiglasse või arsti juurde kaasa, et nad teaksid, milliseid tablette on võetud.

### **Kui te unustate Repso't võtta**

Kui te unustasite annuse võtmata, võtke see niipea kui see teile meenub. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige **otsekohe** oma arstile ja lõpetage Repso võtmine:

- kui te tunnete **nõrkust**, uimasust või pearinglust või **hingamisraskust**, kuna need võivad olla tõsise allergilise reaktsiooni nähud.
- - kui teil tekib **nahalööve** või **suuhaavandid**, kuna see võib viidata raskele, mõnikord eluohtlikule reaktsioonile (nt Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (ingl DRESS)), vt lõik 2.

Rääkige **otsekohe** oma arstile, kui teil tekib:

- **naha kahvatus, väsimus** või **verevalum**, kuna see võib viidata vereloomehäiretele, mis on põhjustatud vere koostisse kuuluvate erinevate vererakkude tasakaaluhäirest.
- **väsimus, kõhuvalu** või **ikterus** (naha ja silmavalgete kollaseks värvumine), sest see võib viidata maksakahjustusele, mis on tõsine haigusseisund ja võib lõppeda surmaga.
- infektsiooni sümptomid nagu **palavik, kurguvalu** või **kõha**, sest see ravim võib suurendada riski raske või eluohtliku infektsiooni tekkeks.
- **kõha** või **hingamisprobleemid**, sest need võivad viidata kopsuprobleemidele (interstitsiaalne kopsuhaigus või pulmonaarne hüpertensioon).
- ebatavaline torkiv tunne, nõrkus või valu kätes või jalgades, mis võib viidata närvide häiretele (perifeerne neuropaatia).

### **Muud kõrvaltoimed**

### **Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)**

- Kerge vererõhu tõus.
- Valgevereliblede arvu vähenemine, mille tõttu tekivad kergemini infektsioonid (leukopeenia).
- Naha tundlikkushäired, st põletus-, torkimis-, sügelus- või kipitustunne (paresteesia).
- Peavalu.
- Pearinglus.
- Kõhulahtisus.
- Koliit.
- Iiveldus.
- Oksendamine.
- Haavandid või põletik suus.
- Kõhuvalu.
- Juuste väljalangemise intensiivistumine.
- Ekseem.
- Lööve.
- Sügelus.
- Kuiv nahk.
- Valu, paistetust ja hellust, enamasti labakäes, randmes või labajalgades.
- Teatud ensüümide (kreatiinfosfokinaasi) taseme tõus veres.
- Söögiisu kaotus.
- Kehakaalu langus (tavaliselt väheoluline).
- Jõuetus (nõrkus).
- Kerged allergilised reaktsioonid.
- Teatud maksaanalüüside väärtuste suurenemine.
- käte või jalgade närvide häired (perifeerne neuropaatia).

### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)**

- Punavereliblede arvu vähenemine, mis võib muuta naha kahvatuks ja põhjustada nõrkust või hingeldust (aneemia).
- Vereliistakute arvu kerge vähenemine, mis suurendab riski verejooksu või verevalumite tekkeks.
- Maitsetundlikkuse häired.
- Nõgeslööve (urtikaaria).
- Kõõluserebend.
- Kaaliumi madal tase veres, mis võib põhjustada lihasnõrkust, tõmbulisi või südame rütmihäireid.
- Rasvade (kolesterooli ja triglütseriidide) sisalduse suurenemine veres.
- Fosfaadi taseme langus veres.
- Ärevus.

### **Harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)**

- Tugev vererõhu tõus.
- Vererakkude hulga tugev vähenemine, mis võib põhjustada nõrkust, verevalumeid või soodustada infektsioone.
- Valgevereliblede arvu tugev vähenemine, mis soodustab infektsioonide teket (leukopeenia).
- Eosinofiilide taseme tõus (eosinofiilia).
- Kopsupõletik (interstitsiaalne kopsuhaigus), mis võib lõppeda surmaga.
- Laktaatdehüdrogenaasi (vere koostises olev ensüüm) taseme tõus.
- Rasked infektsioonid (sh sepsis), mis võivad lõppeda surmaga.
- Hepatiit (maksapõletik).
- Naha ja silmavalgete muutumine kollaseks, mis on tingitud maksa või vere probleemidest (ikterus).

### **Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10000-st)**

- Infektsioon, millele on iseloomulikud kõrge palavik, kurguvalu, nahalesioonid ja valgevereliblede arvu äärmine langus (agranulotsütoos).
- Kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas.

- Rasked, mõnikord eluohtlikud allergilised reaktsioonid (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem).
- Raske allergiline reaktsioon.
- Peente veresoonte põletik (vaskuliit, sh naha nekrootiline vaskuliit).
- Raske maksakahjustus (st maksapuudulikkus, maksa nekroos), mis võib lõppeda surmaga.

Teadmata esinemissagedusega võivad esineda teised kõrvaltoimed nagu neerupuudulikkus, kusi happesalduse langus veres, pulmonaarne hüpertensioon, meeste viljatus (pöörduv pärast selle ravimiga ravi lõpetamist), naha luupus (iseloomulik lööve/erüteem nahal, mis on valgusega kokkupuutes), psoriaas (esmane või süvenemine) ja DRESS (vt ülal ja lõik 2).

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Repso't säilitada**

Hoidke laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kabi või tabletkonteineril pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Tabletid tabletkonteineris: Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Tabletid blistris: Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Repso sisaldab**

- Toimeaine on leflunomiid.
  - Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg leflunomiidi.
- Teised ained on (vt lõik 2 „Repso sisaldab laktoosi“):
  - Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, povidoon, kros-povidoon tüüp A, eelželatiniseeritud (maisi)tärklis, talk, veevaba kolloidne ränidioksiid, veevaba laktoos ja magneesiumstearaat.
  - Tableti kate: titaandioksiid, polüdekstroos, hüpromelloos, trietüültsitraat ja makrogool 8000.

### **Kuidas Repso välja näeb ja pakendi sisu**

Repso 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on graveering „10“ ja teisele küljele „L“.

Tabletkonteinerites tarnitav Repso on saadaval pakendi suurustes 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Blistrites tarnitavarni Repso on saadaval pakendi suurustes 28, 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**Tootjad**

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

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

Teva Pharma, S.L.U.

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Tél: +34 91 387 32 80

Tel.: +48 22 345 93 00

#### **France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

#### **Portugal**

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

#### **Hrvatska**

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

#### **România**

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

#### **Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

#### **Slovenija**

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

#### **Ísland**

ratiopharm Oy, Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

#### **Slovenská republika**

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

#### **Italia**

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

#### **Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

#### **Κύπρος**

Teva Ελλάς 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

**Infoleht on viimati uuendatud** {KI/AAAA},.

#### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Repo, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid leflunomiid

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Repo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Repo võtmist
3. Kuidas Repo't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Repo't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Repo ja milleks seda kasutatakse

Repo kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse reumavastasteks ravimiteks. See sisaldab toimeainena leflunomiidi.

Repo't kasutatakse aktiivse reumatoidartriidi või aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel.

Reumatoidartriit on artriidi kurnav vorm. Sümptomid on liigeste põletik, liigeste turse, liigutamiskasused ja valu. Teised kogu organismi haaravad sümptomid on isutus, palavik, jõuetus ja aneemia (vere punarakkude vähesus).

Psoriaatiline artriit on psoriaasi ja artriidi kombinatsioon. Sümptomite hulka kuuluvad liigeste põletik, turse, liikumiskasused, valu ja punased ketendavad laigud nahal (naha lesioonid).

#### 2. Mida on vaja teada enne Repo võtmist

##### Ärge võtke Repo't

- kui te olete **allergiline** (eeskätt nahareaktsioonid, millega sageli kaasnevad palavik, liigesevalu, punased laigud nahal või villid, nt Stevensi-Johnsoni sündroom) leflunomiidi või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes või kui olete teriflunomiidi (kasutatakse scleriosis multiplex'i ravis) suhtes allergiline. .
- kui teil on **probleeme maksaga**.
- kui teil on raske seisund, mis mõjutab teie **immuunsüsteemi**, nt AIDS.
- kui teil on **probleeme luuüdiga** või kui teie punavereliblede või valgevereliblede arv on väike või vereliistakute arv on vähenenud muul põhjusel kui reumatoid- või psoriaatiline artriit.
- kui teil on **tõsine infektsioon**.
- kui teil on **mõõdukaid kuni raskeid probleeme neerudega**.
- kui **valgu hulk teie veres on väga vähene** (hüpoproteineemia).
- kui te olete **rased, kahtlustate rasedust või toidate last rinnaga**.
- kui olete fertiilses eas naine ja ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Repo võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- kui teil on juba **vähe puna- või valgevereliblesid** (aneemia või leukopeenia); **vereliistakuid**, mis võib suurendada kalduvust verejooksude või verevalumite tekkeks (trombotsütopeenia); **luuüdi funktsioon on pärsitud** või kui teil on risk, et teie luuüdi ei funktsioneerigi õigesti; võib teie arst teil soovitada võtta teatud ravimeid, mis kiirendavad Repso eritumist teie organismist.
- kui teil tekivad **paistes poorsed igemed, haavandid ja hammaste loksumine** (nakkuslik suuõõne haigus, mida nimetatakse haavandiliseks stomatiidiks), siis te peate pöörduma arsti poole, kes võib teile soovitada lõpetada Repso võtmine.
- Kui te **vahetate reumatoidartriidi ravimit** või kui te olete hiljuti võtnud ravimeid, mis võivad kahjustada teie maksa või verd, võib arst teile soovitada võtta teatud ravimeid, mis kiirendavad Repso eritumist teie organismist, või jälgida teid hoolikalt, kui te alustate Repso võtmist.
- kui teil on kunagi olnud **interstitsiaalne kopsuhaigus** (hingeldus).
- kui olete kunagi põdenud **tuberkuloosi** või olete olnud kontaktis inimesega, kellel on või on olnud tuberkuloos. Teie arst võib määrata uuringud, et teha kindlaks, kas teil on tuberkuloos.
- kui te olete **meessoost** ja soovite eostada last. Kuna ei saa välistada Repso eritumist seemnevedelikku, tuleb ravi ajal Repso'ga kasutada tõhusat rasestumisvastast vahendit. Mehed, kes soovivad isaks saada, peavad võimaliku riski vähendamiseks pöörduma oma arsti poole, kes võib neile soovitada lõpetada Repso võtmine ja võtta teatud ravimeid, mis väljutavad nende organismist Repso't kiiresti ja piisavalt. Teile teostatakse vereanalüüsid, kinnitamaks Repso piisavat eritumist organismist ning pärast seda peaksite veel ootama vähemalt 3 kuud enne lapse eostamist.

Mõnikord võib Repso põhjustada vere-, maksa- või kopsuprobleeme või häireid käte või jalgade närvides. See võib mõnikord põhjustada ka tõsiseid allergilisi reaktsioone (sh eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (ingl DRESS)) või suurendada riski raske infektsiooni tekkeks. Palun lugege lisainformatsiooni lõigust 4 (Võimalikud kõrvaltoimed).

DRESS algab gripi-sarnaste sümptomite ja lööbe tekkega nahal, mis edasi levib mujale, koos kõrge palavikuga, vereanalüüsides vastustes maksaensüümide taseme tõusu ja vere teatud tüüpi valgeliblede arvu tõusuga (eosinofiilia) ning lümfisõlmede suurenemisega.

Enne ravi alustamist Repso'ga ja ka ravi ajal võib teie arst teil **vereproove**, et regulaarselt jälgida vererakkude hulka ja maksa seisundit. Samuti kontrollib arst regulaarselt teie vererõhku, sest Repso võib põhjustada vererõhu tõusu.

Rääkige oma arstile, kui teil on seletamatu krooniline kõhulahtisus. Teie arst teeb lisauuringuid diferentsiaaldiagnoosi jaoks.

### Lapsed ja noorukid

Repso't ei ole soovitatav kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

### Muud ravimid ja Repso

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mistahes muid ravimeid, kaasa arvatud käsimüügiravimid.

Eriti juhul kui te võtate järgmisi ravimeid:

- **teisi reumatoidartriidi ravimeid**, nt malaaria ravimid (nt klorokviin ja hüdroksüklorokviin), lihasesse süstitavad või suukaudsed kullapreparaadid, D-penitsillamiin, asatiopriin ja muud immunosupressiivsed ravimid (nt metotreksaat), kuna need kombinatsioonid ei ole soovitatavad;
- **varfariini** ja teisi suukaudseid ravimeid, mida kasutatakse verehübivuse vähendamiseks, sest selle ravimi kõrvaltoimete tekkeohtu vähendamiseks on vajalik jälgimine;
- **teriflunomiidi** hulgiskleroosi korral;
- **repagliniidi, pioglitasoni, nategliniidi** või **rosiglitasoni** diabeedi korral;
- **daunorubitsiini, doksorubitsiini, paklitakseli** või **topotekaani** vähi korral;
- **duloksetiini** depressiooni, kusepidamatuse või diabeetilise neeruhaiguse korral;
- **aloksetrooni** raske kõhulahtisuse korral;
- **teofüllini** astma korral;



- **tisanidiini** lihasrelaksandina;
- **suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid** (sisaldavad etüüülöstradiooli ja levonorgestreeli);
- **tsefakloori, bensüülpenitsilliini** (G-penitsilliin), tsiprofloksatsiini infektsiooni korral;
- **indometatsiini, ketoprofeeni** valu või põletiku korral;
- **furosemiidi** südamehaiguse korral (diureetikum, vee väljutamise ravim);
- **zidovudiini** HIV infektsiooni korral;
- **rosuvastatiini, simvastatiini, atorvatstatiini, pravastatiini** hüperkolesteroleemia korral (kolesterooli kõrge tase);
- **sulfasalasiini** põletikulise soolehaiguse või rematoidartriidi korral.
- **kolestüramiini** (kasutatakse kolesteroolitaseme langetamiseks ja ikterusega seotud sügeluse raviks) või aktiivsütt, sest need ravimid vähendavad Repso teie organismis imenduvat kogust
- **tsimetidiini**, kõrvetiste ja peptiliste haavandite korral kasutatavat ravimit.

Kui te võtate juba **mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid** (MSPVA-d) ja/või **kortikosteroide**, võite nende kasutamist jätkata ka pärast ravi alustamist Repso'ga.

### Vaktsineerimised

Kui teid on vaja vaktsineerida, pöörduge nõu saamiseks arsti poole. Mõningaid vaktsineerimisi ei tohi läbi viia Repso ravi ajal ning teatud perioodi vältel pärast ravi.

### Repso koos toidu, joogi ja alkoholiga

Alkoholi joomine Repso võtmise ajal võib suurendada maksakahjustuse võimalust. Seetõttu **ei ole ravi ajal soovitatav** alkoholi juua.

### Rasedus ja imetamine

**Ärge** võtke Repso't, kui olete või arvate ennast olevat rase. Kui te olete rase või rasestute Repso võtmise ajal, on lapsel tõsiste sünnidefektide suurenenud tekkerisk. Sünnitusealised naised ei tohi võtta Repso usaldusväärset rasestumisvastast vahendit kasutamata ja usaldusväärsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist tuleb jätkata kuni 2 aasta jooksul pärast ravi lõppu.

Kui te planeerite rasestuda pärast ravi lõpetamist Repso'ga, rääkige sellest oma arstile, kuna enne planeeritavat rasedust peate olema kindel, et Repso't ei ole enam teie organismis. See võib võtta aega kuni 2 aastat. Seda perioodi saab lühendada mõne nädalani, võttes teatud ravimeid, mis kiirendavad Repso väljutamist teie organismist.

Kummalgi juhul peavad vereanalüüsid Repso piisavat eemaldumist kinnitama, ning pärast seda peaksite veel ootama vähemalt mõne kuu enne, kui rasestute.

Täiendava teabe saamiseks laboratoorsete analüüside kohta pöörduge oma arsti poole.

Kui te kahtlustate, et olete ravi ajal Repso'ga või kahe aasta jooksul pärast ravi lõpetamist rasestunud, peate **viivitamatult** pöörduma oma arsti poole raseduse kindlakstegemiseks. Kui testid teie rasedust kinnitavad, võib arst teile soovitada ravi teatud ravimitega, mis väljutavad Repso kiiresti ja piisavalt teie organismist ning see võib vähendada riski lapsele.

**Ärge** võtke Repso't rinnaga toitmise ajal, kuna leflunomiid eritub rinnapiima.

### Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Repso võib põhjustada peeringlust. See võib mõjutada teie kontsentreerumisvõimet või reaktsioonikiirust. **Kui see juhtub teiega, ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.**

**Repso sisaldab laktoosi.** Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

## 3. Kuidas Repso't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arst, kes alustab teie ravi Repso'ga ja kes jälgib teid ravi ajal, peab olema reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi ravis kogenud spetsialist.

Tavaline algannus on 100 mg üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul. Pärast seda on annus:

- reumatoidartriidi puhul 10 mg või 20 mg üks kord ööpäevas sõltuvalt haiguse raskusest.
- psoriaatilise artriidi puhul 20 mg üks kord ööpäevas.

Repso tabletid tuleb **alla neelata tervelt** koos rohke **veega**. Repso tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Võib minna 4 kuni 6 nädalat, enne kui te tunnete seisundi paranemist. Mõnedel patsientidel võib pärast 4...6-kuulist ravi seisund veelgi paraneda.

Repso't võetakse tavaliselt pika-ajaliselt.

### **Kui te võtate Repso't rohkem kui ette nähtud**

Kui teie või keegi teine on neelanud korraga palju tablette või kui te arvate, et laps on neelanud kasvõi ühe tableti, pöörduge otsekohe lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda või arsti poole. Palun võtke see infoleht, allesjäänud tabletid ja konteiner endaga haiglasse või arsti juurde kaasa, et nad teaksid, milliseid tablette on võetud.

### **Kui te unustate Repso't võtta**

Kui te unustasite annuse võtmata, võtke see niipea kui see teile meenub. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige **otsekohe** oma arstile ja lõpetage Repso võtmine:

- kui te tunnete **nõrkust**, uimasust või pearinglust või **hingamisraskust**, kuna need võivad olla tõsise allergilise reaktsiooni nähud.
- kui teil tekib **nahalööve** või **suuhaavandid**, kuna see võib viidata raskele, mõnikord eluohtlikule reaktsioonile (nt Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (ingl DRESS)), vt lõik 2.

Rääkige **otsekohe** oma arstile, kui teil tekib:

- **naha kahvatus, väsimus** või **verevalum**, kuna see võib viidata vereloomehäiretele, mis on põhjustatud vere koostisse kuuluvate erinevate vererakkude tasakaaluhäirest.
- **väsimus, kõhuvalu** või **ikterus** (naha ja silmavalgete kollaseks värvumine), sest see võib viidata maksakahjustusele, mis on tõsine haigusseisund ja võib lõppeda surmaga.
- infektsiooni sümptomid nagu **palavik, kurguvalu** või **kõha**, sest see ravim võib suurendada riski raske või eluohtliku infektsiooni tekkeks.
- **kõha** või **hingamisprobleemid**, sest need võivad viidata kopsuprobleemidele (interstitsiaalne kopsuhaigus või pulmonaarne hüpertensioon).
- ebatavaline torkiv tunne, nõrkus või valu kätes või jalgades, mis võib viidata närvide häiretele (perifeerne neuropaatia).

### **Muud kõrvaltoimed**

### **Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)**

- Kerge vererõhu tõus.
- Valgevereliblede arvu vähenemine, mille tõttu tekivad kergemini infektsioonid (leukopeenia).
- Naha tundlikkushäired, st põletus-, torkimis-, sügelus- või kipitustunne (paresteesia).
- Peavalu.
- Pearinglus.
- Kõhulahtisus.
- Koliit.
- Iiveldus.
- Oksendamine.
- Haavandid või põletik suus.
- Kõhuvalu.
- Juuste väljalangemise intensiivistumine.
- Ekseem.
- Lööve.
- Sügelus.
- Kuiv nahk.
- Valu, paistetust ja hellust, enamasti labakäes või randmes.
- Teatud ensüümide (kreatiinfosfokinaasi) taseme tõus veres.
- Söögiisu kaotus.
- Kehakaalu langus (tavaliselt väheoluline).
- Jõuetus (nõrkus).
- Kerged allergilised reaktsioonid.
- Teatud maksaanalüüsiväärtuste suurenemine.
- käte või jalgade närvide häired (perifeerne neuropaatia).

### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)**

- Punavereliblede arvu vähenemine, mis võib muuta naha kahvatuks ja põhjustada nõrkust või hingeldust (aneemia).
- Vereliistakute arvu kerge vähenemine, mis suurendab riski verejooksu või verevalumite tekkeks.
- Maitsetundlikkuse häired.
- Nõgeslööve (urtikaaria).
- Kõõluserebend.
- Kaaliumi madal tase veres, mis võib põhjustada lihasnõrkust, tõmbulisi või südame rütmihäireid.
- Rasvade (kolesterooli ja triglütseriidide) sisalduse suurenemine veres.
- Fosfaadi taseme langus veres.
- Ärevus.

### **Harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)**

- Tugev vererõhu tõus.
- Vererakkude hulga tugev vähenemine, mis võib põhjustada nõrkust, verevalumeid või soodustada infektsioone.
- Valgevereliblede arvu tugev vähenemine, mis soodustab infektsioonide teket (leukopeenia).
- Eosinofiilide taseme tõus (eosinofiilia).
- Kopsupõletik (interstitsiaalne kopsuhaigus), mis võib lõppeda surmaga.
- Laktaatdehüdrogenaasi (vere koostises olev ensüüm) taseme tõus.
- Rasked infektsioonid (sh sepsis), mis võivad lõppeda surmaga.
- Hepatiit (maksapõletik).
- Naha ja silmavalgete muutumine kollaseks, mis on tingitud maksa või vere probleemidest (ikterus).

### **Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10000-st)**

- Infektsioon, millele on iseloomulikud kõrge palavik, kurguvalu, nahalesioonid ja valgevereliblede arvu äärmine langus (agranulotsütoos).
- Kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhus ja seljas.

- Rasked, mõnikord eluohtlikud allergilised reaktsioonid (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem).
- Raske allergiline reaktsioon.
- Peente veresoonte põletik (vaskuliit, sh naha nekrootiline vaskuliit).
- Raske maksakahjustus (st maksapuudulikkus, maksa nekroos), mis võib lõppeda surmaga.

Teadmata esinemissagedusega võivad esineda teised kõrvaltoimed nagu neerupuudulikkus, kusi happesalduse langus veres, pulmonaarne hüpertensioon, meeste viljatus (pöörduv pärast selle ravimiga ravi lõpetamist), naha luupus (iseloomulik lööve/erüteem nahal, mis on valgusega kokkupuutes), psoriaas (esmane või süvenemine) ja DRESS (vt ülal ja lõik 2).

### Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Repso't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kabi või tabletkonteineril pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Tabletid tabletkonteineris: Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Tabletid blistris: Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Repso sisaldab

- Toimeaine on leflunomiid.
  - Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg leflunomiidi.
- Teised ained on (vt lõik 2 „Repso sisaldab laktoosi“):
  - Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, povidoon, kros povidoon tüüp A, eelželatiniseeritud (maisi)tärklis, talk, veevaba kolloidne ränidioksiid, veevaba laktoos ja magneesiumstearaat.
  - Tableti kate: titaandioksiid, hüpromelloos, makrogool 400, kollane raudoksiid, polüsorbaat, kinoliinkollane alumiiniumlakk ja indigokarmiin alumiiniumlakk.

### Kuidas Repso välja näeb ja pakendi sisu

Repso 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on tumebeežid kolmnurkse kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on graveering „20“ ja teisele küljele „L“.

Tabletkonteinerites tarnitav Repso on saadaval pakendi suurustes 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Blistrites tarnitavarni Repso on saadaval pakendi suurustes 28, 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**Tootjad:**

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

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

Teva Pharma, S.L.U.

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Tél: +34 91 387 32 80

Tel.: +48 22 345 93 00

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Slovenija**

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

**Ísland**

ratiopharm Oy, Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**

Teva Ελλάς 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

**Infoleht on viimati uuendatud** {KK/AAAA},.

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>