

Nebereģistrētas vaistinis preparatas

# **I PRIEDAS**

## **PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Repso 10 mg plėvele dengtos tabletės  
Repso 20 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Repso 10 mg plėvele dengtos tabletės  
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg leflunomido.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas  
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 97,25 mg laktozės monohidrato ir 3,125 mg bevandenės laktozės.

Repso 20 mg plėvele dengtos tabletės  
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg leflunomido.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas  
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 194,5 mg laktozės monohidrato ir 6,25 mg bevandenės laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Repso 10 mg plėvele dengtos tabletės  
Balta apvali plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „10“, o kitoje – „L“.

Repso 20 mg plėvele dengtos tabletės  
Tamsios smėlio spalvos trikampė plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „20“, o kitoje – „L“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Leflunomido skiriama suaugusiems pacientams, sergantiems

- aktyviu reumatoidiniu artritu kaip ligos eigą modifikuojantis antireumatinis vaistas (LEMAV),
- aktyviu psoriaziniu artritu

Neseniai vartoti arba kartu vartojami hepatotoksiški ar hematotoksiški LEMAV (pvz., metotreksatas) gali padidinti sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojų, todėl, skiriant leflunomido, reikia atidžiai įvertinti laukiamo gydymo poveikio ir galimo pavojaus santykį.

Jei leflunomidas, neatlikus šalinimo procedūros (žr. 4.4 skyrių), keičiamas kitu LEMAV, sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojus gali būti padidėjęs ilgai.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir po to jį stebėti specialistai, turintys reumatoidinio ir psoriazinio artrito gydymo patirties.

Alanininės aminotransferazės (ALT) (arba serumo gliutamatpiruvattransferazės SGPT) koncentraciją ir visų kraujo kūnelių (įskaitant diferencinį leukocitų ir trombocitų) skaičių kartu ir vienodais intervalais būtina tirti:

- prieš skiriant leflunomido;
- kas dvi savaites pirmuosius šešis gydymo mėnesius;
- kas aštuonias savaites vėliau (žr. 4.4 skyrių).

### Dozavimas

- Reumatoidinis artritas. Gydymas leflunomidu paprastai pradedamas įsotinamąja 100 mg doze, vartojama kartą per parą 3 dienas. Jei įsotinosios dozės nevartojama, gali sumažėti nepageidaujamų reiškinių rizika (žr. 5.1 skyrių). Rekomenduojama palaikomoji leflunomido dozė yra nuo 10 mg iki 20 mg vieną kartą per parą, atsižvelgiant į ligos intensyvumą (aktyvumą).
- Psoriazinis artritas. Gydymas leflunomidu pradedamas įsotinamąja 100 mg doze, vartojama kartą per parą 3 dienas. Rekomenduojama palaikomoji leflunomido dozė yra 20 mg vieną kartą per parą (žr. 5.1 skyrių).

Gydomasis poveikis paprastai pasireiškia po 4-6 savaičių ir gali gerėti iki 4-6 mėnesių.

Pacientams, sergantiems lengvu inkstų nepakankamumu, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia.

### *Vaikų populiacija*

Jaunesniems kaip 18 metų pacientams Repso vartoti nerekomenduojama, kadangi šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas gydant jaunatvinį reumatoidinį artritą (JRA) neįrodytas (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

### Vartojimo metodas

Repso tabletės yra tabletės, skirtos vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti nepažeistą, užgeriant pakankamu skysčio kiekiu. Maistas neturi įtakos rezorbuojamam leflunomido kiekiui.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas (ypač jei buvo pasireiškęs Stevens-Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė ar daugiaformė eritema) veikliajai medžiagai, pagrindiniam veikliajam metabolitui teriflunomidui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sutrikusi kepenų funkcija.
- Sunkus imunodeficitas, pvz., sergant AIDS.
- Gerokai sutrikusi kaulų čiulpų funkcija, arba jei yra ryški anemija, leukopenija, neutropenija ar trombocitopenija, sukelta ne reumatoidinio ar psoriazinio artrito.
- Sunki infekcija (žr. 4.4 skyrių).
- Vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų nepakankamumas (šio vaistinio preparato vartojimo tokiems pacientams patirties nepakanka).
- Sunki hipoproteinemija, pvz., sergant nefroziniu sindromu.

- Pacientė yra nėščia ar vaisinga moteris, kuri netaiko patikimos kontracepcijos (pastaroji būtina vartojant leflunomidą ir vėliau, kol aktyvaus metabolito koncentracija plazmoje didesnė kaip 0,02 mg/l (žr. 4.6 skyrių). Prieš skiriant moteriai šio vaistinio preparato, reikia įsitikinti, kad ji nėra nėščia.
- Pacientė yra krūtimi maitinanti moteris (žr. 4.6 skyrių).

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kartu nerekomenduojama skirti kitų hepatotoksiškų ar hematotoksiškų ligos eigą modifikuojančių antireumatininių vaistinių preparatų (pvz., metotreksato).

Leflunomido aktyviojo metabolito A771726 pusperiodis yra ilgas (paprastai 1-4 savaitės). Sunkių nepageidaujamų poveikių (pvz., hepatotoksinis, hematotoksinis, alerginės reakcijos, žr. žemiau) gali pasireikšti net baigus vartoti leflunomidą. Dėl to, jei pasireiškia toks toksinis poveikis arba jei dėl kitokių priežasčių A771726 reikia greitai pašalinti iš organizmo, būtina atlikti šalinimo procedūrą (žr. žemiau). Jei yra klinikinių indikacijų, procedūrą galima kartoti.

Apie šalinimo procedūrą ir kitus rekomenduojamus veiksmus planuoto ar neplanuoto nėštumo atveju žr. 4.6 skyrių.

##### Kepenų reakcijos

Vartojant leflunomidą, retai pasireiškė sunkus kepenų pažeidimas, net sukėlęs mirtį. Dauguma tokių atvejų įvyko per pirmuosius 6 gydymo mėnesius. Dažnai leflunomidu buvo gydoma kartu su kitais hepatotoksiškais vaistiniais preparatais. Būtina griežtai vykdyti paciento stebėjimo rekomendacijas.

ALT (SGPT) koncentraciją būtina tirti prieš skiriant leflunomido ir paskui, tais pačiais intervalais kaip visų kraujo ląstelių skaičių (pirmus 6 gydymo mėnesius – kas 2 savaites, vėliau – kas 8 savaites).

Nustačius ALT (SGPT) koncentraciją, 2-3 kartus viršijančią viršutinę normos ribą, gali būti tikslinga sumažinti dozę (skirti 10 mg vietoje 20 mg). Be to, kas savaitę būtina kartoti šį tyrimą. Jei ALT (SGPT) koncentracija išlieka daugiau kaip 2 kartus didesnė negu viršutinė normos riba arba ją viršija daugiau kaip 3 kartus, būtina nutraukti leflunomido vartojimą ir pradėti šalinimo procedūrą. Nutraukus leflunomido vartojimą, rekomenduojama tirti kepenų fermentų kiekį kol jis sunormalėja.

Leflunomidą vartojamiesiems pacientams rekomenduojama atsisakyti alkoholinių gėrimų, kadangi alkoholio ir leflunomido hepatotoksinis poveikis gali sumuotis.

Didelė leflunomido aktyviojo metabolito A771726 dalis būna prisijungusi prie plazmos baltymų, šis metabolitas pašalinamas metabolizmu kepenyse ir išsiskyrimo su tulžimi būdais, todėl, esant hipoproteinemijai, jo koncentracija turėtų būti didesnė. Esant sunkiai hipoproteinemijai ar sutrikus kepenų funkcijai, Repso vartoti negalima (žr. 4.3 skyriuje).

##### Kolitas

Leflunomidu gydytiems pacientams nustatyta kolito, įskaitant mikroskopinį kolitą, atvejų. Leflunomidu gydomiems pacientams, kuriuos vargina nepaaiškinamas ilgalaikis viduriavimas, turi būti atliktos atitinkamos diagnostinės procedūros.

##### Hematologinės reakcijos

Prieš skiriant leflunomido, kas 2 savaites pirmus 6 gydymo mėnesius ir kas 8 savaites vėliau būtina tirti ALT koncentraciją bei visų kraujo ląstelių skaičių (įskaitant diferencinį leukocitų skaičių ir trombocitų skaičių).

Jei iki leflunomido vartojimo buvo anemija, leukopenija ir (ar) trombocitopenija, taip pat esant ar gresiant kaulų čiulpų funkcijos sutrikimui, hematologinių sutrikimų pavojus yra didesnis. Jei atsiranda tokių pokyčių, reikia svarstyti šalinimo procedūros A771726 koncentracijai plazmoje sumažinti tikslingumą (žr. žemiau).

Jei pasireiškė sunki hematologinė reakcija, pvz., pancitopenija, būtina nutraukti gydymą Repso ir visais kitais kaulų čiulpus slopinančiais vaistiniais preparatais bei pradėti šalinimo procedūrą.

#### Derinimas su kitais vaistiniais preparatais

Leflunomido derinimas su reumatinėms ligoms gydyti vartojamais antimaliariniais vaistiniais preparatais (pvz., chlorokvinu ar hidroksichlorokvinu), aukso preparatais (injekuojamais ar geriamaisiais), D-penicilaminu, azatioprinu ir kitais imunosupresantais, įskaitant naviko nekrozės faktoriaus alfa inhibitorius, atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais dar nėra pakankamai ištirtas (išskyrus metotreksatą, žr. 4.5 skyriuje). Su kombinuotu gydymu, ypač ilgalaikiu, susiję pavojai nežinomi. Toks gydymas gali sukelti suminį ar net sinergistinį toksinį poveikį (pvz., hepatotoksinį ar hematotoksinį), todėl leflunomido vartoti kartu su kitais ligos eigą modifikuojančiais antireumatiniais vaistiniais preparatais (pvz., metotreksatu) nepatartina.

Teriflunomido vartoti kartu su leflunomidu nerekomenduojama, kadangi leflunomidas yra pirminė teriflunomido medžiaga.

#### Keitimas kitu vaistiniu preparatu

Leflunomidas ilgai išlieka organizme, todėl jeigu jis keičiamas kitu ligos eigą modifikuojančiu antireumatinio vaistiniu preparatu (pvz., metotreksatu) neatlikus šalinimo procedūros (žr. žemiau), gana ilgai vaistinių preparatų keliama pavojai gali sumuotis (farmakokinetinė sąveika, toksinis poveikis organams).

Jei neseniai vartoti hepatotoksiški ar hematotoksiški vaistiniai preparatai (pvz., metotreksatas), nepageidaujamos reakcijos taip pat gali būti sunkesnės, todėl, skiriant leflunomido, reikia atidžiai įvertinti laukiamo gydomojo poveikio ir galimo pavojaus santykį. Pacientą, pradėjusį vartoti kitą vaistinį preparatą, iš pradžių rekomenduojama stebėti atidžiau.

#### Odos reakcijos

Jei pasireiškia opinis stomatitas, leflunomido vartojimą reikia nutraukti.

Aprašyta labai retų atvejų, kai, vartojant leflunomidą, pasireiškė Stevens-Johnson sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė ir vaistinio preparato sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Pastebėjus odos ir (ar) gleivinės pokyčių, dėl kurių galima įtarti minėtas sunkias reakcijas, būtina nutraukti gydymą Repso ir visais kitais galbūt su jomis susijusiais vaistiniais preparatais bei nedelsiant pradėti šalinimo procedūrą. Tokiais atvejais būtina pašalinti visą A771726 ir negalima pakartotinai skirti leflunomido (žr. 4.3 skyriuje).

Gauta pranešimų apie po leflunomido vartojimo atsiradusią pustulinę psoriazę ir psoriazės pasunkėjimą. Atsižvelgiant į paciento ligą ir anamnezę, galima apsvarstyti gydymo nutraukimo galimybę.

#### Infekcijos

Yra žinoma, kad vaistiniai preparatai, kurie slopina imuninę sistemą (taip veikia ir leflunomidas), gali padidinti jautrumą infekcijoms (įskaitant oportunistines). Be to, infekcijos gali būti sunkesnės, todėl jas gali tekti skubiai ir intensyviai gydyti. Dėl to infekcijas gali tekti skubiai ir intensyviai gydyti. Jei

pasireiškia sunki ir nekontroliuojama infekcija, gali tecti laikinai nutraukti leflunomido vartojimą ir atklisti šalinimo procedūrą (žr. žemiau).

Gauta pranešimų apie retus progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus pacientams, kurie vartojo imunosupresantų, įskaitant leflunomidą.

Prieš pradėdant gydymą, remiantis vietinėmis rekomendacijomis, visus pacientus būtina patikrinti, ar jie neserga aktyvia ar neaktyvia (latentine) tuberkulioze. Toks patikrinimas gali apimti medicininės anamnezės peržiūrą, galimų ankstesnių kontaktų su tuberkuliozės mikobakterijomis įvertinimą ir (arba) tinkamą atrankinį patikrinimą, pvz., plaučių rentgenogramos, tuberkulino mėginio ir (arba) gama interferono išsiskyrimo bandinio atlikimą, atsižvelgiant į tai, kas aktualu. Vaistinio preparato vartoti skiriantis specialistas turi nepamiršti, kad tuberkulino odos mėginys gali būti tariamai neigiamas, ypač jei pacientas sunkiai serga arba jo imuninė sistema yra nuslopinta. Tuberkulioze sirgę pacientai turi būti atidžiai stebimi, kadangi infekcija gali vėl suaktyvėti.

#### Kvėpavimo takų reakcijos

Skiriant gydymą leflunomidu, pacientams nustatyta intersticinės plaučių ligos atvejų, o taip pat retų plautinės hipertenzijos atvejų (žr. 4.8 skyriuje). Pacientams, kuriems anksčiau nustatyta intersticinė plaučių liga, gali kilti didesnė tokių šalutinių reiškinių rizika. Intersticinė plaučių liga – tai sutrikimas, kuris gali ūmiai prasidėti taikant gydymą ir sukelti paciento mirtį. Pasireiškus tokiems plaučių sutrikimų simptomams, kaip kosulys ir dusulys, gydytojui gali tecti nutraukti gydymą ir, prirėikus, atklisti išsamesnius tyrimus.

#### Periferinė neuropatija

Gauta pranešimų apie periferinės neuropatijos atvejus pacientams, vartojantiems Repso. Didžiajai daliai pacientų būklė pagerėjo po Repso vartojimo nutraukimo. Tačiau buvo plati išėčių įvairovė, pvz., kai kuriems pacientams neuropatija išnyko, o kai kuriems pacientams išliko persistuojantys simptomai. Vyresniems nei 60 metų pacientams, taip pat kartu vartojantiems neurotoksinių vaistinių preparatų bei cukriniu diabetu sergantiems pacientams periferinės neuropatijos pasireišimo rizika gali būti didesnė. Jei pacientui vartojančiam Repso pasireiškia periferinė neuropatija, reikia apsvarstyti gydymo Repso nutraukimo ir vaistinio preparato šalinimo iš organizmo procedūros būtinumą (žr. 4.4 skyrių).

#### Kraujospūdis

Prieš skiriant leflunomidą ir periodiškai gydymo metu reikėtų matuoti kraujospūdį.

#### Rekomendacijos vyrams, nutarusiems tapti tėvais

Vyrai turėtų žinoti apie galimą toksiškumą vaisiui, susijusį su jų vartojamu leflunomidu. Jei leflunomidą vartoja vyras, taip pat būtina patikima kontracepcija.

Specifinių duomenų apie su tėvu susijusį toksinio poveikio vaisiui pavojų nėra. Neatlikta ir tyrimų su gyvūnais šiam specifiniam pavojui įvertinti. Jei vyras nutaria tapti tėvu, tai, norint sumažinti galimą pavojų vaisiui, gali būti tikslinga nutraukti leflunomido vartojimą ir skirti kolestimino (3 kartus per parą po 8 g, 11 dienų) arba aktyvintosios anglies miltelių (4 kartus per parą po 50 g, 11 dienų).

Baigus šalinimo procedūrą, reikia iširti A771726 koncentraciją plazmoje. Praėjus dar bent 14 dienų, šis tyrimas kartojamas. Abu kartus nustačius mažesnę kaip 0,02 mg/l A771726 koncentraciją ir palaukus dar bent 3 mėnesius, toksinio poveikio vaisiui pavojus yra labai mažas.

#### Šalinimo procedūra

Skiriama 3 kartus per parą po 8 g kolestimino arba 4 kartus per parą po 50 g aktyvintosios anglies miltelių. Visas pasiūdinimo laikotarpis paprastai trunka 11 dienų. Jis gali įvairuoti priklausomai nuo klinikinių ir laboratorinių tyrimų rezultatų.

#### Laktozė

Repso sudėtyje yra laktozės. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – Lapp laktozės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Jeigu leflunomido skiriama kartu su hepatotoksiškais ar hematotoksiškais vaistiniais preparatais ar tuoj po jų, arba jei tokių vaistinių preparatų skiriama baigus vartoti leflunomidą ir nepaėjus pasiūdinimo laikotarpiui, nepageidaujamos reakcijos gali būti sunkesnės (taip pat žr. nurodymus dėl derinimo su kitais vaistiniais preparatais 4.4 skyriuje). Atsižvelgiant į tokius duomenis, vieną šių vaistinių preparatų pakeitus kitu, iš pradžių rekomenduojama dažniau tirti kepenų fermentų aktyvumą ir hematologinius parametrus.

#### Metotreksatas

Nedidelio tyrimo metu 30 pacientų kartu vartojo 10-20 mg leflunomido per parą ir 10-25 mg metotreksato per savaitę. 5 iš jų nustatytas 2-3 kartus padidėjęs kepenų fermentų kiekis, kuris vėliau sunormalėjo (dviems – toliau vartojant abu šiuos vaistus, trimis – nutraukus leflunomido vartojimą). Dar 5 pacientams kepenų fermentų kiekis padidėjo daugiau kaip 3 kartus, tačiau vėliau taip pat sunormalėjo (dviems – toliau vartojant abu šiuos vaistinius preparatus, trimis – nutraukus leflunomido vartojimą).

Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, farmakokinetinės sąveikos tarp 10-20 mg paros dozėmis vartojamo leflunomido ir 10-25 mg savaitės dozėmis vartojamo metotreksato nenustatyta.

#### Vakcinacija

Klinikinių duomenų apie leflunomidą vartojančių pacientų vakcinacijos veiksmingumą ir saugumą nėra. Jų nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis. Jei, baigus vartoti Repso, numatoma skiepyti gyvą susilpnintą vakciną, reikia atsižvelgti į ilgą leflunomido pusinės eliminacijos laiką.

#### Varfarinas ir kitų kumarinų grupės antikoagulantai

Gauta pranešimų apie protrombino laiko pailgėjimo atvejus pacientams, kurie leflunomido vartojo kartu su varfarinu. Klinikinės farmakologijos tyrimo metu nustatyta farmakodinaminė varfarino ir A771726 sąveika (žr. toliau). Dėl šios priežasties, kartu su leflunomidu vartojant varfarino ar kitų kumarino grupės antikoagulantų, rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (angl. *international normalised ratio*, INR) ir paciento būklę.

#### NVNU ir (ar) kortikosteroidai

Jei pacientas vartoja nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) ir (ar) kortikosteroidų, tai, pradėjęs gydytis leflunomidu, gali tęsti jų vartojimą.

#### Kitų vaistinių preparatų poveikis leflunomidui

*Kolestiraminas ar aktyvintoji anglis*

Pacientams, besigydantiems leflunomidu, nerekomenduojama vartoti kolestiramino ar aktyvintosios anglies miltelių, kadangi šie vaistai greitai ir ryškiai mažina leflunomido aktyviojo metabolito - A771726 – koncentraciją plazmoje (taip pat žr. 5 skyrių). Manoma, kad šios sąveikos mechanizmas – nutraukta A771726 enterohepatinė recirkuliacija ir (ar) jo dializė virškinimo trakte.

#### CYP450 inhibitoriai ir induktoriai

*In vitro* slopinimo tyrimų su žmogaus kepenų mikrosomomis metu gauti duomenys rodo, kad citochromo P450 (CYP) izofermentai 1A2, 2C19 ir 3A4 dalyvauja leflunomido metabolizme.

Tiriant leflunomido sąveiką su nespecifiniu silpnu citochromo P450 inhibitoriumi cimetidinu *in vivo*, reikšmingo poveikio A771726 ekspozicijai nenustatyta. Pacientams, vartojantiems nespecifinį citochromo P450 (CYP) induktorių rifampiciną daugkartinėmis dozėmis ir išgėrusiems vieną leflunomido dozę, nustatyta maždaug 40% didesnė didžiausioji A771726 koncentracija, tačiau plotas po A771726 koncentracijos kreive reikšmingai nepakito. Šios sąveikos mechanizmas neaiškus.

#### Leflunomido poveikis kitiems vaistiniams preparatams

##### *Geriamieji kontraceptikai*

Tyrimo metu sveikoms savanorėms moterims kartu vartojant leflunomidą ir trifazį geriamąjį kontraceptiką, kurio sudėtyje yra 30 mikrogramų etinilestradiolio, pastarojo kontracepcinis veiksmingumas nesumažėjo, A771726 farmakokinetikos rodikliai varavo įprastinėse ribose.

Buvo nustatyta farmakokinetinė geriamųjų kontraceptikų ir A771726 sąveika (žr. toliau).

Buvo atlikti toliau nurodyti A771726 (pagrindinio veiklio leflunomido metabolito) farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos tyrimai. Kadangi panašios vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos, leflunomido vartojant rekomenduojamomis dozėmis, paneigti negalima, pacientus gydant leflunomidu būtina atsižvelgti į toliau pateikiamus tyrimų rezultatus ir rekomendacijas.

##### *Poveikis repaglinidui (CYP2C8 substratui)*

Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo padidėjo vidutiniai repaglinido  $C_{max}$  ir AUC rodmenys (atitinkamai 1,7 ir 2,4 karto), tai rodo, kad A771726 yra CYP2C8 inhibitorius *in vivo*. Dėl šios priežasties rekomenduojama stebėti pacientus, kurie kartu su leflunomidu vartoja CYP2C8 metabolizuojamų vaistinių preparatų, pvz., repaglinido, paklitakselio, pioglitazono ar roziglitazono, kadangi gali padidėti jų ekspozicija.

##### *Poveikis kofeinui (CYP1A2 substratui)*

Vartojant kartotines A771726 dozes, atitinkamai 18 % ir 55 %, sumažėjo vidutiniai kofeino (CYP1A2 substrato)  $C_{max}$  ir AUC rodmenys, tai rodo, kad A771726 gali būti silpnas CYP1A2 induktorius *in vivo*. Dėl šios priežasties gydymo leflunomidu metu vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP1A2 (pvz., duloksetino, alosetrono, teofilino ir tizanidino) būtina vartoti atsargiai, kadangi gali sumažėti jų veiksmingumas.

##### *Poveikis organinių anijonų nešiklio 3 (angl. organic anion transporter 3, OAT3) substratams*

Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo padidėjo vidutiniai cefakloro  $C_{max}$  ir AUC rodmenys (atitinkamai 1,43 ir 1,54 karto), tai rodo, kad A771726 yra OAT3 inhibitorius *in vivo*. Dėl šios priežasties OAT3 substratų, pvz., cefakloro, benzilpenicilino, ciprofloksacino, indometacino, ketoprofeno, furozemido, cimetidino, metotreksato, zidovudino, kartu su leflunomidu rekomenduojama vartoti atsargiai.



*Poveikis BCRP (krūties vėžio atsparumo baltymui, angl. breast cancer resistant protein) ir (arba) organinių anijonų pernašos polipeptido B1 ir B3 (angl. organic anion transporting polypeptide B1 and B3, OATP1B1/B3) substratams*

Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo padidėjo vidutiniai rozuvastatino  $C_{max}$  ir AUC rodmenys (atitinkamai 2,65 ir 2,51 karto). Vis dėlto toks rozuvastatino ekspozicijos plazmoje padidėjimas akivaizdžios įtakos HMG-CoA reduktazės aktyvumui neturėjo. Kartu su leflunomidu vartojamo rozuvastatino dozė negali būti didesnė kaip 10 mg kartą per parą. Leflunomido vartoti kartu su kitais BCRP substratais (pvz., metotreksatu, topotekanu, sulfasalazinu, daunorubicinu, doksorubicinu) ir OATP grupės medžiagomis, ypač HMG-CoA reduktazės inhibitoriais, (pvz., simvastatinu, atorvastatinu, pravastatinu, metotreksatu, nateglinidu, repaglinidu, rifampicinu) taip pat būtina vartoti atsargiai. Pacientus būtina atidžiai stebėti, ar neatsiranda per didelės minėtų vaistinių preparatų ekspozicijos požymių ir simptomų, be to, reikia apsvarstyti tokių vaistinių preparatų dozės sumažinimą.

*Poveikis geriamiesiems kontraceptikams (0,03 mg etinilestradiolio ir 0,15 mg levonorgestrelio)*

Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo padidėjo vidutiniai etinilestradiolio  $C_{max}$  ir AUC<sub>0-24</sub> rodmenys (atitinkamai 1,58 ir 1,54 karto) bei vidutiniai levonorgestrelio  $C_{max}$  ir AUC<sub>0-24</sub> rodmenys (atitinkamai 1,33 ir 1,41 karto). Nors ir nėra tikėtina, kad tokia sąveika mažintų geriamųjų kontraceptikų veiksmingumą, vis dėlto būtina atsižvelgti į vartojamų geriamųjų kontraceptikų pobūdį.

*Poveikis varfarinui (CYP2C9 substratui)*

Po kartotinių A771726 dozių pavartojimo poveikio S-varfarino farmakokinetikai nepasireiškė, tai rodo, kad A771726 nėra CYP2C9 inhibitorius ar induktorius. Vis dėlto, A771726 vartojant kartu su varfarinu, didžiausias tarptautinis normalizuotas santykis (angl. international normalised ratio, INR) sumažėjo 25 %, palyginti su INR vartojant vien varfariną. Dėl to, varfarino vartojant su leflunomidu, rekomenduojama atidžiai stebėti INR ir paciento būklę.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Įtariama, kad veiklusis leflunomido metabolitas A771726 sukelia sunkių apsigimimų, jei vaistinio preparato vartojama nėštumo metu. Repso vartoti nėščioms moterims draudžiama (žr. 4.3 skyriuje).

Vaisingo amžiaus moteris gydymo metu ir du metus po jo nutraukimo (žr. “laukimo laikotarpis”) arba ne trumpiau kaip 11 parų po gydymo (žr. žemiau “šalinimo procedūra”) turi vartoti efektyvias kontraceptines priemones.

Pacientę būtina perspėti, kad, laiku neprasidėjus menstruacijoms arba dėl kitokios priežasties įtarus pastojimą, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją dėl galimo nėštumo. Paaiškėjus, kad moteris pastojo, gydytojas turi jai papasakoti apie nėštumui kylantį pavojų. Žemiau aprašytos šalinimo procedūros būdu greitai (kai tik laiku neprasideda menstruacijos) sumažinus aktyviojo metabolito koncentraciją kraujyje, leflunomido keliamas pavojus vaisiui galbūt gali sumažėti.

Nedidelio prospektyvinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo leflunomido vartojimo metu atsitiktinai pastojusios ir vaistinio preparato vartojusios ne ilgiau kaip tris savaites po pastojimo moteris (n=64), kurioms buvo atlikta vaistinio preparato šalinimo procedūra, reikšmingi pagrindinių struktūrinių defektų (5,4%) bendro dažnio pokyčiai (p=13) nenustatyti, lyginant su bet kuria iš palyginamųjų grupių (4,2% atitinkamos ligos grupėje [n=108] ir 4,2% sveikų besilaukiančių moterų grupėje [n=78]).

Leflunomidą vartojančiai moteriai nutarus pastoti, rekomenduojama atlikti vieną žemiau nurodytą procedūrą norint išvengti toksinės A771726 koncentracijos poveikio vaisiui (šių procedūrų tikslas – pasiekti mažesnę kaip 0,02 mg/l koncentraciją).

### *Laukimo laikotarpis*

Galima tikėtis, kad plazmoje ilgai išliks didesnė kaip 0,02 mg/l A771726 koncentracija. Baigus vartoti leflunomidą, maždaug po 2 metų ji turėtų pasidaryti mažesnė kaip 0,02 mg/l.

A771726 koncentracija plazmoje pirmą kartą tiriama praėjus 2 metų laukimo laikotarpiui, antrąjį – praėjus dar bent 14 dienų. Abu kartus nustačius mažesnę kaip 0,02 mg/l koncentraciją plazmoje, teratogeninio poveikio pavojaus neturėtų būti.

Daugiau informacijos apie laboratorinius tyrimus gali suteikti registravimo liudijimo turėtojas arba vietinis jo atstovas (žr. 7 skyriuje).

### *Šalinimo procedūra*

Baigus vartoti leflunomidą, skiriama:

- 3 kartus per parą po 8 g kolestiramino (11 dienų);
- arba 4 kartus per parą po 50 g aktyviosios anglies miltelių (11 dienų).

Baigus bet kurią šalinimo procedūrą, būtina 2 kartus patikrinti aktyviojo metabolito koncentraciją (nuo vieno tyrimo iki kito turėtų praeiti bent 14 dienų). Pirmą kartą nustačius mažesnę kaip 0,02 mg/l koncentraciją plazmoje, iki apvaisinimo turi praeiti bent 1,5 mėnesio.

Vaisingas moteris reikia informuoti, kad, baigus vartoti leflunomidą, pastoti galima tik po 2 metų. Jei tiek laukti, taikant patikimą kontracepciją, yra nepatogu, gali būti patartina profilaktiškai atlikti šalinimo procedūrą.

Tiek kolestiraminas, tiek aktyviosios anglies milteliai gali turėti įtakos estrogenų ir progestagenų rezorbcijai, todėl, šalinant vaistinį preparatą kolestiraminu ar aktyvintąja anglimi, geriamųjų kontraceptikų poveikis gali būti nepatikimas, rekomenduojama pasirinkti kitą kontracepcijos būdą.

### Žindymas

Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys rodo, kad leflunomido ar jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Atsižvelgiant į tai, žindymams šio vaisto vartoti negalima.

### Vaisingumas

Gyvūnų vaisingumo tyrimų rezultatai poveikio patinių ir patelių vaisingumui neparodė, tačiau kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų metu nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų reprodukcinės sistemos organams (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Dėl kai kurių nepageidaujamų reakcijų, pvz., galvos svaigimo gali sutrikti gebėjimas sutelkti dėmesį ir reakcija. Tokį poveikį pajutęs pacientas turėtų nevairuoti automobilio ir nevaldyti mechanizmų.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo savybių apibendrinimas

Dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas leflunomido poveikis buvo nedidelis kraujo spaudimo padidėjimas, leukopenija, parestezija, galvos skausmas, galvos svaigimas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, burnos gleivinės sutrikimai (pvz., aftinis stomatitas, burnos opos), pilvo skausmas, plaukų slinkimo sustiprėjimas, egzema, išbėrimas (įskaitant makulopapulinių), niežulys, odos sausumas, tenosinovitas, KFK koncentracijos padidėjimas, anoreksija, kūno svorio sumažėjimas (paprastai

nerieksmingas), astenija, lengva alerginė reakcija ir kepenų funkcijos rodmenų (transaminazių, ypač ALT, rečiau gama glutamiltransferazės, šarminės fosfatazės, bilirubino) koncentracijos padidėjimas.

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Dažnio grupės apibrėžiamos taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ), labai reti ( $< 1/10\,000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

#### *Infekcijos ir infestacijos*

Reti: sunkios infekcijos, įskaitant sepsį, kuris gali baigtis mirtimi.

Kaip ir kiti imuninę sistemą slopinantys vaistiniai preparatai, leflunomidas gali padidinti jautrumą infekcijoms, įskaitant oportunistines (taip pat žr. 4.4 skyriuje), todėl gali padidėti bendras infekcinių ligų (ypač rinito, bronchito ir pneumonijos) dažnis.

#### *Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)*

Vartojant kai kurių imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, padidėja piktybinių ligų, ypač limfoproliferacinių, pavojus.

#### *Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai*

Dažni: leukopenija (leukocitų  $> 2$  G/l).

Nedažni: anemija, nežymi trombocitopenija (trombocitų  $< 100$  G/l).

Reti: pancitopenija (tikriausiai dėl proliferacijos slopinimo), leukopenija (leukocitų  $< 2$  G/l), eozinofilija

Labai reti: agranulocitozė

Neseniai vartoti, kartu su šiuo vaistiniu preparatu ar po jo vartojami potencialiai mielotoksiški vaistiniai preparatai gali didinti poveikio kraujui riziką.

#### *Imuninės sistemos sutrikimai*

Dažni: lengvos alerginės reakcijos

Labai reti: sunkios anafilaksinės ar anafilaktoidinės reakcijos, vaskulitas, įskaitant nekrozuojantį odos vaskulitą

#### *Metabolizmo ir mitybos sutrikimai*

Dažni: KFK koncentracijos padidėjimas

Nedažni: hipokalemija, hiperlipemija, hipofosfatemija

Reti: LDH koncentracijos padidėjimas

Dažnis nežinomas: hipourikemija

#### *Psichikos sutrikimai*

Nedažni: nerimas

#### *Nervų sistemos sutrikimai*

Dažni: parestezija, galvos skausmas, galvos svaigimas, periferinė neuropatija

#### *Širdies sutrikimai*

Dažni: nedidelis kraujo spaudimo padidėjimas  
Reti: didelis kraujo spaudimo padidėjimas

*Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai*

Reti: intersticinė plaučių liga (įskaitant intersticinę pneumonitą), kuri gali lemti mirtį  
Dažnis nežinomas: plautinė hipertenzija

*Virškinimo trakto sutrikimai*

Dažni: viduriavimas, pykinimas, vėmimas, burnos gleivinės sutrikimai (pvz., aftinis stomatitas, burnos opos), pilvo skausmas; kolitas, įskaitant mikroskopinį kolitą, pvz., limfocitinis kolitas, kolageninis kolitas  
Nedažni: sutrikęs skonis  
Labai reti: pankreatitas

*Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai*

Dažni: kepenų funkcijos rodmenų (transaminazių, ypač ALT, rečiau gama glutamiltransferazės, šarminės fosfatazės, bilirubino) koncentracijos padidėjimas  
Reti: hepatitas, gelta ar tulžies stazė  
Labai reti: sunkus kepenų pažeidimas, pvz., kepenų funkcijos nepakankamumas ir ūminė kepenų nekrozė, kurie gali baigtis mirtimi.

*Odos ir poodinio audinio sutrikimai*

Dažni: padidėjęs plaukų slinkimas, egzema, bėrimas (įskaitant makulopapulinį), niežulys, odos džiūvimas  
Nedažni: dilgėlinė  
Labai reti: toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso ir Džonsono sindromas, daugiaformė eritema  
Dažnis nežinomas: odos raudonoji vilkligė, pustulinė psoriazė ir psoriazės pasunkėjimas, vaistinio preparato sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. DRESS).

*Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai*

Dažni: tenosinovitas  
Nedažni: sausgyslės plyšimas

*Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai*

Dažnis nežinomas: inkstų funkcijos nepakankamumas

*Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai*

Dažnis nežinomas: ribinis (laikinas) spermatozoidų koncentracijos sumažėjimas, suminio spermatozoidų skaičiaus sumažėjimas, greitai progresuojantis spermatozoidų judrumo sumažėjimas.

*Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai*

Dažni: anoreksija, kūno svorio sumažėjimas (paprastai nereikšmingas), astenija

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

### Simptomai

Aprašyta lėtinio perdozavimo atvejų pacientams, vartojusiems iki 5 kartų didesnę negu rekomenduojama paros leflunomido dozę, bei ūminio perdozavimo vaikams ir suaugusiems atvejų. Daugumoje pranešimų apie perdozavimą kenksmingų įvykių neaprašyta. Pastebėtieji nepageidaujami poveikiai, atitinkantys leflunomido saugumo pobūdį, buvo pilvo skausmas, pykinimas, viduriavimas, padidėjusi kepenų fermentų koncentracija, anemija, leukopenija, niežulys ir išbėrimas.

### Gydymas

Perdozavus leflunomido ar pasireiškus jo toksiniam poveikiui, rekomenduojama skirti kolestimino arba aktyvintosios anglies eliminacijai pagreitinti. Trys sveiki savanoriai per 24 val. 3 kartus išgėrė 8 g po kolestimino. Po 24 val. jų plazmoje nustatyta maždaug 40%, o po 48 val. – 49-65% sumažėjusi A771726 koncentracija.

Nustatyta, kad aktyvintosios anglies milteliai, iš kurių pagaminta suspensija, vartojami *per os* arba per nosies-skrandžio vamzdelį (po 50 g kas 6 val., viso 24 val.) per 24 val. aktyviojo metabolito (A771726) koncentraciją plazmoje sumažina 37%, o per 48 val. – 48%.

Šias šalinimo procedūras galima kartoti, jei, atsižvelgiant į kliniką, yra būtina.

Tiriant hemodializės ir lėtinės ambulatorinės peritoninės dializės (LAPD) poveikį nustatyta, kad pagrindinis leflunomido metabolitas (A771726) dializuojant nešalinamas.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – selektyvūs imunosupresantai, ATC kodas – L04AA13.

#### Farmakologinės savybės žmogaus organizme

Leflunomidas yra ligos eigą modifikuojantis antireumatinis vaistinis preparatas, kuris slopina proliferaciją.

#### Farmakologinės savybės gyvūnų organizme

Leflunomido veiksmingumas įrodytas tyrimais su gyvūnų artrito, kitų autoimuninių ligų ir transplantacijos modeliais (ypač šio vaistinio preparato skiriant sensitizacijos fazėje). Šis vaistinis preparatas turi imunomoduliuojančių (imunosupresinių) savybių, slopina proliferaciją ir uždegimą. Su autoimuninių ligų gyvūnų modeliais atliktų tyrimų metu geriausią apsauginį poveikį leflunomidas sukėlė skiriamas ankstyvojoje ligos progresavimo fazėje.

*In vivo* leflunomidas greitai ir beveik visas metabolizuojamas į A771726, kuris yra aktyvus *in vitro*. Manoma, kad vaistinio preparato gydymasis poveikis priklauso nuo šio metabolito.

#### Veikimo mechanizmas

Leflunomido aktyvusis metabolitas A771726 slopina žmogaus fermentą dihidroorotato dehidrogenazę ir proliferaciją.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

#### *Reumatoidinis artritas*

Leflunomido efektyvumas reumatoidiniam artritui gydyti įrodytas keturiais kontroliuojamais klinikiniais tyrimais (vienu II fazės ir trimis – III). II fazės YU203 tyrimo metu 402 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=102) vartojo placebo, antrosios (n=95) – 5 mg leflunomido per parą, trečiosios (n=101) – 10 mg leflunomido per parą, ketvirtosios (n=104) – 25 mg leflunomido per parą. Gydymas truko 6 mėnesius.

Visiems III fazės tyrime dalyvavusiems ir leflunomidą vartojusiems pacientams pirmąsias 3 dienas skirta pradinė 100 mg paros dozė.

MN301 tyrimo metu 358 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=133) vartojo 20 mg leflunomido per parą, antrosios (n=133) – 2 g sulfasalazino per parą, trečiosios (n=92) – placebo. Gydymas truko 6 mėnesius.

MN303 tyrimas buvo fakultatyvus aklas 6 mėnesius trukusio MN301 tyrimo tęsinys be placebo grupės (12 mėnesių lyginti leflunomidas ir sulfasalazinas).

MN302 tyrimo metu 999 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=501) vartojo 20 mg leflunomido per parą, antrosios (n=498) – 7,5 mg (vėliau didinant iki 15 mg) metotreksato per savaitę. Folatų papildų vartojimas buvo fakultatyvus (juos vartojo tik 10% pacientų). Gydymas truko 12 mėnesių.

US301 tyrimo metu 482 aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys asmenys buvo randomizuoti į kelias grupes: pirmosios grupės pacientai (n=182) vartojo 20 mg leflunomido per parą, antrosios (n=182) – 7,5 mg (vėliau didinant iki 15 mg) metotreksato per savaitę, trečiosios (n=118) – placebo. Visi pacientai kartu vartojo po 1 mg folatų 2 kartus per parą. Gydymas truko 12 mėnesių.

Leflunomidas, vartojamas ne mažesniais kaip 10 mg paros dozėmis (10-25 mg YU203 tyrimo metu, 20 mg MN301 ir US301 tyrimų metu), statistiškai reikšmingai veiksmingiau negu placebo sumažino reumatoidinio artrito požymius ir simptomus visų trijų su placebo kontroliuotų tyrimų metu. Atsako dažnis pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus YU203 tyrimo metu buvo 27,7% vartojant placebo, 31,9% – vartojant 5 mg leflunomido per parą, 50,5% – vartojant 10 mg leflunomido per parą ir 54,5% – vartojant 25 mg leflunomido per parą. III fazės MN301 tyrimo metu atsako dažnis pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus, vartojant 20 mg leflunomido per parą, buvo 54,6%, vartojant placebo – 28,6%, o US301 tyrimo metu – atitinkamai 49,4% ir 26,3%. Po 12 mėnesių trukusio aktyvaus gydymo nustatytas toks atsako pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus dažnis: vartojant leflunomidą – 52,3% (MN301 ir MN303 tyrimų metu), 50,5% (MN302 tyrimo metu) ir 49,4% (US301 tyrimo metu), vartojant sulfasalaziną – 53,8% (MN301 ir MN303 tyrimų metu), vartojant metotreksatą – 64,8% (MN302 tyrimo metu) ir 43,9% (US301 tyrimo metu). MN302 tyrimo metu leflunomidas buvo reikšmingai mažiau veiksmingas už metotreksatą, tačiau US301 tyrimo metu reikšmingų skirtumų tarp leflunomido ir metotreksato pagal pagrindinius veiksmingumo parametrus nenustatyta. MN301 tyrimo metu nenustatyta skirtumo tarp leflunomido ir sulfasalazino veiksmingumo. Leflunomido gydymasis poveikis pasireiškė per mėnesį, stabilizuodavosi per 3-6 mėnesius ir išlikdavo visą gydymo laikotarpį.

Dviejų skirtingų palaikomųjų leflunomido 10 mg ir 20 mg paros dozių veiksmingumo lyginimo tyrimai buvo atlikti paralelinių grupių, atsitiktinių imčių, dvigubai aklu tyrimu, kuriuo įrodomas nemažesnis laipsnis. Gauti rezultatai parodė, kad palaikomoji 20 mg paros dozė buvo veiksmingesnė, o 10 mg palaikomoji paros dozė – saugesnė.

## *Vaikų populiacija*

Daugiacentriame atsitiktinių imčių dvigubai aklu metodu atliktame leflunomido tyrime su veikliaja kontroline grupe dalyvavo 94 pacientai (kiekvienoje grupėje po 47 pacientus). 3 – 17 metų pacientai sirgo jaunatviniu reumatoidiniu artritu, pažeidusiu daug sąnarių (į tai, kokia buvo pradinė ligos forma, neatsižvelgta) ir nebuvo gydyti metotreksatu ar leflunomidu. Tyrimo metu vartota smūginė bei palaikomoji leflunomido dozės priklausė nuo paciento svorio (<20 kg, 20-40 kg bei >40 kg). Po 16 savaičių statistiškai patikimai geriau į gydymą sureagavo metotreksato vartoję pacientai (vertintas būklės pagal JRA gerėjimo apibrėžimą (GA) pagerėjimas  $\geq 30\%$ ,  $p=0,02$ ). Reakcija (jei ji buvo) išliko 48 savaites (žr. 4.2 skyrių).

Nepageidaujami reiškiniai vartojant leflunomido bei metotreksato buvo panašūs, tačiau lengvesnių pacientų organizme po dozės pavartojimo preparato ekspozicija buvo santykinai mažesnė (žr. 5.2 skyrių), todėl saugaus bei veiksmingo dozavimo rekomendacijų nustatyti negalima.

## *Psoriazinis artritas*

Leflunomido veiksmingumas buvo tirtas kontroliuojamu, dvigubai aklu metodu atliktu tyrimu 3L01, kuriame dalyvavo 188 atsitiktiniu būdu parinkti pacientai, sergantys psoriazinio artritu ir vartojantys 20 mg vaistinio preparato dienos dozę. Gydymo trukmė – 6 mėnesiai.

Pacientams, per parą vartojantiems 20 mg leflunomido, psoriazinio artrito sukelti simptomai palengvėjo daug labiau, negu pacientams, vartojantiems placebo. PSARC (psoriazinio artritu sergančių ligonių būklė vartojant vaistinį preparatą) po 6 mėnesių trukusio gydymo pagerėjo 59% pacientų, vartojusių leflunomido, ir 29,7%<sup>□</sup>, pacientų, vartojusių placebo ( $p<0,0001$ ). Leflunomidas sąnarių funkcijos būklę ir odos pažeidimą gerino vidutiniškai.

## *Po vaistinio preparato pateikimo į rinką atlikti tyrimai*

Atsitiktinių imčių tyrimo metu vertintas klinikinis leflunomido veiksmingumas, t. y. atsako dažnis LEMAV nevartojusiems pacientams ( $n=121$ ), kuriems buvo ankstyvoji RA stadija ir kurie per pradinį trijų dienų dvigubai koduotą laikotarpį buvo suskirstyti į dvi paralelines grupes bei vartojo 20 mg arba 100 mg leflunomido dozę. Po pradinio laikotarpio buvo atviras trijų mėnesių palaikomojo gydymo laikotarpis, kurio metu abiejų grupių pacientai vartojo 20 mg leflunomido paros dozę. Įsotinamąją dozę vartojusioje tyrimo populiacijoje didesnio bendrojo palankaus poveikio nebuvo. Saugumo duomenys, gauti iš abiejų gydymo grupių, atitiko žinomas leflunomido saugumo savybes, tačiau nepageidaujamų virškinimo trakto reiškinių ir kepenų fermentų koncentracijos padidėjimo atvejų dažnis turėjo tendenciją būti didesnis pacientų, vartojusių įsotinamąją 100 mg leflunomido dozę, grupėje.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Vykstant priešsisteminiam metabolizmui žarnos sienelėje ir kepenyse, leflunomidas greitai virsta aktyviu metabolitu A771726 (atsidaro struktūrinis žiedas jo molekulėje). Su trimis sveikais savanoriais atlikto radioaktyviuoju izotopu žymėto  $^{14}\text{C}$ -leflunomido tyrimo metu nepakitusio vaisto plazmoje, šlapime ar išmatose nerasta. Vis dėlto, kitų tyrimų metu plazmoje retais atvejais rasta nepakitusio leflunomido, tačiau jo koncentracija buvo ng/ml lygio. Vienintelis plazmoje rastas radioaktyviuoju izotopu žymėtas metabolitas buvo A771726. Nuo šio metabolito priklauso visi pagrindiniai leflunomido poveikiai *in vivo*.

### Absorbcija

Su  $^{14}\text{C}$  atliktais išsiskyrimo tyrimais nustatyta, kad bent apie 82-95% leflunomido dozės rezorbuojasi. Didžiausios A771726 koncentracijos plazmoje susidarymo trukmė įvairuoja plačiose ribose (pavartojus vieną leflunomido dozę – 1-24 val.). Leflunomidą galima gerti valgant, kadangi tokiu atveju rezorbuojasi panašus jo kiekis kaip ir vartojant nevalgius. A771726 pusperiodis labai ilgas (apie 2 savaites), todėl norint, kad greičiau susidarytų pusiausvyrinė jo koncentracija, klinikinių tyrimų metu

pirmąsias 3 dienas vartota 100 mg įsotinimo dozė. Remiantis apskaičiavimų duomenimis manoma, kad, nevartojant įsotinimo dozės, pusiausvyrinei koncentracijai susidaryti turėtų reikėti beveik dviejų mėnesių. Daugelio dozių tyrimo, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, metu nustatytas linijinis A771726 farmakokinetikos parametru pobūdis vartojant leflunomidą 5-25 mg dozėmis. Šių tyrimų metu klinikinis poveikis buvo artimai susijęs su A771726 koncentracija plazmoje ir leflunomido paros doze. Vartojant leflunomidą 20 mg paros dozėmis, pusiausvyrinė A771726 koncentracija plazmoje būna vidutiniškai apie 35 µg/ml. A771726 pusiausvyrinė koncentracija plazmoje būna maždaug 33-35 kartus didesnė, negu išgėrus vieną leflunomido dozę.

### Pasiskirstymas

Žmogaus plazmoje A771726 ekstensyviai jungiasi su baltymais (albuminu). Laisvoji A771726 frakcija sudaro apie 0,62%. Esant terapinei koncentracijai plazmoje, prie baltymų prisijungęs A771726 kiekis kinta pagal linijinės kinetikos dėsnius. Nustatyta, kad pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu ar lėtiniu inkstų nepakankamumu, plazmoje prie baltymų prisijungęs A771726 kiekis būna šiek tiek mažesnis ir įvairuoja platesniame diapazone. Dėl ekstensyvaus A771726 jungimosi prie baltymų gali nutrūkti kitų ekstensyviai prie baltymų prisijungiančių vaistų ryšys su jais. Vis dėlto, specialūs tyrimai *in vitro*, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, su prisijungimu prie plazmos baltymų susijusios sąveikos su varfarinu neparodė. Panašūs tyrimai parodė, kad ibuprofenas ir diklofenakas nenutraukia A771726 ryšio su baltymais, tačiau tolbutamidas padidina laisvąją A771726 frakciją 2-3 kartus. A771726 nutraukia ibuprofeno, diklofenako ir tolbutamido ryšį su baltymais, tačiau šių vaistų laisvoji frakcija padidėja tik 10-50 %. Duomenų, rodančių tokios sąveikos klinikinę reikšmę, nėra. A771726 tariamasis pasiskirstymo tūris yra mažas, maždaug 11 litrų (to ir reikėtų tikėtis atsižvelgiant į ekstensyvų šio metabolito jungimąsi prie baltymų). Pasirinktinai eritrocitus šis metabolitas nepatenka.

### Biotransformacija

Leflunomidas metabolizuojamas į vieną pagrindinį metabolitą (A771726) ir daugelį mažiau svarbių, tarp kurių yra TFMA (4-trifluorometilnilinas). Leflunomido metabolinė biotransformacija į A771726 ir vėlesnis A771726 metabolizmas nėra priklausomi nuo vieno fermento. Nustatyta, kad šie procesai vyksta ląstelių mikrosomose ir citozolyje. Sąveikos su cimetidinu (nespecifiniu citochromo P450 inhibitoriumi) ir rifampicinu (nespecifiniu citochromo P450 induktoriumi) tyrimų rezultatai rodo, kad leflunomido dalis, kurią metabolizuoja CYP fermentai *in vivo*, yra nedidelė.

### Eliminacija

A771726 eliminacija yra lėta. Tariamasis klirensas yra apie 31 ml/val., eliminacijos pusperiodis pacientų organizme – apie dvi savaites. Pavartojus radioaktyviuoju izotopu žymėto leflunomido, vienodas radioaktyvumo kiekis patenka į išmatas (tikriausiai su tulžimi) ir šlapimą. Pavartojus vieną leflunomido dozę, A771726 išmatose ir šlapime rasta 36 dienas. Pagrindiniai šlapime rasti metabolitai yra glukuronidiniai leflunomido dariniai (daugiausia jų nustatyta mėginiuose, imtuose pirmąsias 24 val. po vaistinio preparato vartojimo) ir A771726 oksanilo rūgšties darinys. Pagrindinė su vaistiniu preparatu susijusi medžiaga išmatose yra A771726.

Su žmonėmis atliktais tyrimais nustatyta, kad geriamoji aktyvintosios anglies miltelių suspensija bei kolestiminas greitai ir žymiai pagreitina A771726 eliminaciją ir jo koncentracijos plazmoje mažėjimą (žr. 4.9 skyrių). Manoma, kad šios sąveikos mechanizmas yra A771726 dializė virškinimo trakte ir (ar) nutraukta jo enterohepatinė cirkuliacija.

### Inkstų funkcijos sutrikimas

Trys pacientai, kuriems buvo atliekamos hemodializės, ir trys pacientai, kuriems buvo atliekama LAPD, išgėrė po vieną 100 mg leflunomido dozę. A771726 farmakokinetika asmenų, kuriems buvo atliekama LAPD, organizme buvo panaši kaip sveikų savanorių. Hemodializės metu A771726 pašalinoma greičiau, tačiau tai nebuvo susiję su vaistinio preparato patekimu į dializatą.



## Kepenų funkcijos sutrikimas

Duomenų apie šio vaistinio preparato vartojimą kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams nėra. Aktyvusis metabolitas A771726 ekstensyviai prisijungia prie baltymų ir šalinamas metabolizmo kepenyse bei išsiskyrimo su tulžimi būdais. Sutrikusi kepenų funkcija gali turėti įtakos šiems procesams.

## Vaikų populiacija

A771726 farmakokinetika tirta 73 3 – 17 metų leflunomido vartojusių pacientų, sirgusių jaunatviniu reumatoidiniu artritu (JRA), pažeidusiu daug sąnarių, organizme. Populiacijos farmakokinetikos analizės rezultatai parodė, kad  $\leq 40$  kg sveriančių vaikų organizme sisteminė A771726 ekspozicija buvo mažesnė, palyginti su suaugusiais reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais (vertinta C<sub>ss</sub>) (žr.4.2 skyrių).

## Senyvi pacientai

Duomenų apie šio vaistinio preparato farmakokinetiką senyvų (vyresnių kaip 65 metų) žmonių organizme yra nedaug, tačiau jie atitinka farmakokinetikos jaunesnių suaugusių žmonių organizme duomenis.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

*Per os* ir į pilvaplėvės ertmę vartojamo leflunomido ūminio toksiškumo tyrimai atlikti su pelėmis ir žiurkėmis. Pakartotinai skiriant leflunomido *per os* pelėms (iki 3 mėnesių), žiurkėms ir šunims (iki 6 mėnesių) bei beždžionėms (iki mėnesio), nustatyta, kad dėl toksinio poveikio labiausiai pažeidžiami kaulų čiulpai, kraujas, virškinimo traktas, oda, blužnis, užkrūčio liauka ir limfmazgiai. Svarbiausias poveikis buvo anemija, leukopenija, sumažėjęs trombocitų skaičius ir panmielopatija. Jis atspindi pagrindinį šio vaisto poveikį DNR sintezės slopinimą. Žiurkių ir šunų organizme rasta Heinz ir (ar) Howell-Jolly kūnelių. Kitą poveikį širdžiai, kepenims, ragenai ir kvėpavimo sistemai galima paaiškinti dėl imuninės sistemos slopinimo kilusiomis infekcijomis. Toksinis poveikis gyvūnams nustatytas skiriant jiems šio vaisto dozėmis, atitinkančiomis gydomasias žmogui.

Mutageninio leflunomido poveikio nenustatyta. Vis dėlto metabolitas TFMA (4-trifluorometilnilinas), kurio susidaro nedaug, sukėlė klastogeninį poveikį ir taškinių mutacijų *in vitro*, tačiau apie galimą analogišką jo poveikį *in vivo* informacijos nepakanka.

Su žiurkėmis atlikto kancerogeniškumo tyrimo metu leflunomido potencialaus kancerogeninio poveikio nenustatyta. Su pelėmis atlikto kancerogeniškumo tyrimo metu didžiausios dozės grupės patinams nustatyta padažnėjusi piktybinė limfoma (manoma, kad šis poveikis priklauso nuo leflunomido sukeliama imuninės sistemos slopinimo). Pelių patelėms priklauso nuo dozės padažnėjo bronchiolių ir alveolių adenoma bei plaučių karcinoma. Šių tyrimų su pelėmis metu gautų duomenų reikšmė klinikiniam leflunomido vartojimui neaiški.

Su gyvūnų modeliais atlikti tyrimai neparodė, kad leflunomidas veiktų kaip antigenas.

Skiriant žiurkėms ir triušiams leflunomido dozėmis, atitinkančiomis terapines žmonėms, nustatytas embriotoksinis ir teratogeninis poveikis bei (tiriant pakartotinių dozių toksiškumą) kenksmingas poveikis vyriškiems lytiniams organams. Vaisingumas nesumažėjo.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

### Repso 10 mg plėvele dengtos tabletės

#### *Tabletės branduolys*

Laktozė monohidratas

Povidonas

Krospovidonas A

Pregelifikuotas kukurūzų krakmolos

Talkas

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Bevandenė laktozė

Magnio stearatas

#### *Tabletės plėvelė*

Titano dioksidas (E171)

Polidekstrozė (E1200)

Hipromeliozė (E464)

Trietilcitratas (E1505)

Makrogolis 8000

### Repso 20 mg plėvele dengtos tabletės

#### *Tabletės branduolys*

Laktozė monohidratas

Povidonas

Krospovidonas A

Pregelifikuotas kukurūzų krakmolos

Talkas

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Bevandenė laktozė

Magnio stearatas

#### *Tabletės plėvelė*

Titano dioksidas (E171)

Hipromeliozė (E464)

Makrogolis 400

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Polisorbatas (E433)

Chinolino geltonasis (E104)

Indigokarminas (E132)

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

### Repso 10 mg plėvele dengtos tabletės

DTPE tablečių talpyklės: 2 metai

Lizdinės plokštelės: 2 metai

### Repso 20 mg plėvele dengtos tabletės

DTPE tablečių talpyklės: 2 metai

Lizdinės plokštelės: 18 mėnesių

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

DTPE talpyklės: Laikyti ne aukštesnėje kaip 30° C temperatūroje.  
Lizdinės plokštelės: Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

DTPE tablečių talpyklė su užsukamuoju polipropileno dangteliu. Pakuotėje yra 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

OPA/Alu/PVC-Aluminio lizdinės plokštelės. Pakuotėje yra 28, 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nyderlandai

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-AI)**

EU/1/11/674/001-010

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2011 m. kovo mėn. 14 d.  
Paskutinio perregistravimo data

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nyderlandai

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodinis saugumo atnaujinimo protokolas**

Šio vaistinio preparato periodiskai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 10/c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Registruotojas turi užtikrinti, kad visiems sveikatos priežiūros specialistams, ketinantiems skirti Repso, bus pateikta mokomoji informacija, kurioje yra:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Informacija gydytojams

Informacijoje, skirtoje gydytojams turi būti šios pagrindinės žinios:

- Yra sunkaus kepenų pažeidimo rizika, todėl svarbu reguliariai tirti ALT (SGPT) koncentraciją. Informacijoje gydytojams turi būti pateikta informacija apie dozės mažinimą, vartojimo nutraukimą bei vaisto šalinimo procedūrą.
- Nustatyta sinergistinio hepatotoksinio ar hematotoksinio poveikio rizika leflunomido vartojant kartu su kitais ligos eigą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (pvz., metotreksatu).
- Yra teratogeninio poveikio rizika, todėl reikia vengti nėštumo tol, kol leflunomido koncentracija plazmoje pasiekia atitinkamą lygį. Gydytojai ir pacientai turi būti informuoti, kad yra speciali konsultacinė tarnyba, kuri gali suteikti informaciją apie leflunomido koncentracijos lygio plazmoje laboratorinius tyrimus.
- Yra infekcijų, įskaitant oportunistines infekcijas, rizika, ir vaisto kontraindikuotina vartoti esant sunkiam imunodeficitui.
- Pacientus būtina įspėti apie riziką, susijusią su leflunomido vartojimu bei apie atitinkamas atsargumo priemones vartojant šį vaistą.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Nebereģistruotas vaistinis preparats

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĒS LAPELIS**

Nebereģistrētas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ LIZDINEI PLOKŠTELEI**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Repso 10 mg plėvele dengtos tabletės  
leflunomidas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg leflunomido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengta tabletė  
30 plėvele dengtų tablečių  
100 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Tabletes nuryti nekramtytas.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/674/003 28 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/11/674/004 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/11/674/005 100 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Repso 10 mg plėvele dengtos tabletės

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Repso 10 mg plėvele dengtos tabletės  
leflunomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Teva B.V.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ BUTELIUKUI

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Repso 10 mg plėvele dengtos tabletės  
leflunomidas

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg leflunomido.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių  
100 plėvele dengtų tablečių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tabletes nuryti nekramtytas.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/674/001 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/11/674/002 100 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Repso 10 mg plėvele dengtos tabletės

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****ETIKETĖ BUTELIUKUI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Repso 10 mg tabletės  
leflunomidas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg leflunomido.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

30 tablečių  
100 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE****7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Teva B.V.

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/674/001 30 plėvele dengtų tablečių

EU/1/11/674/002 100 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Repso 10 mg plėvele dengtos tabletės

Neberegistruotas vaistinis preparatas

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ LIZDINEI PLOKŠTELEI

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Repso 20 mg plėvele dengtos tabletės  
leflunomidas

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg leflunomido.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

100 plėvele dengtų tablečių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tabletes nuryti nekramtytas.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.



|                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS</b> |
|-------------------------------------------------|

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nyderlandai

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)</b> |
|----------------------------------------------------|

EU/1/11/674/008 28 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/11/674/009 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/11/674/010 100 plėvele dengtų tablečių

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. SERIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------|

Serija

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA</b> |
|----------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA</b> |
|----------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU</b> |
|--------------------------------------|

Repso 20 mg plėvele dengtos tabletės

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Repso 20 mg plėvele dengtos tabletės  
leflunomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Teva B.V.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ BUTELIUKUI

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Repso 20 mg plėvele dengtos tabletės  
leflunomidas

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg leflunomido.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių  
100 plėvele dengtų tablečių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tabletes nuryti nekramtytas.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/674/006 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/11/674/007 100 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Repso 20 mg plėvele dengtos tabletės

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****ETIKETĖ BUTELIUKUI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Repso 20 mg tabletės  
leflunomidas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg leflunomido.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje).

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

30 tablečių

100 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE****7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Teva B.V.

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/674/006 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/11/674/007 100 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Repso 20 mg plėvele dengtos tabletės

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**B. PAKUOTĒS LAPELIS**

Nebereģistrētas vaistinis preparatas

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Repso 10 mg plėvele dengtos tabletės leflunomidas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Repso ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Repso
3. Kaip vartoti Repso
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Repso
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Repso ir kam jis vartojamas

Repso priklauso vaistų, vadinamų antireumatiniais, grupei. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos leflunomido.

Repso vartojama aktyviam reumatoidiniam ar aktyviam psoriaziniam artritui gydyti suaugusiesiems.

Reumatoidinis artritas yra deformuojanti artrito forma. Simptomai yra sąnarių uždegimas, patinimas, judesių pasunkėjimas ir skausmas. Be to, atsiranda kitokių bendrųjų simptomų: apetito stoka, karščiavimas, energingumo sumažėjimas ir anemija (raudonųjų kraujo ląstelių stoka).

Psoriazinis artritas yra psoriazės ir artrito derinys. Simptomai yra sąnarių uždegimas, patinimas, judesių pasunkėjimas, skausmas ir raudoni pleiskanotos odos plotai (odos pažeidimas).

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Repso

##### Repso vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** leflunomidui, ypač tuo atveju, jei atsiradavo sunki odos reakcija, dažnai kartu su karščiavimu, sąnarių skausmu, odos išbėrimu raudonomis dėmėmis arba pūslėmis (pvz., Stivenso ir Džonsono sindromas), arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) arba jeigu yra alergija teriflunomidui (skirtas išsėtinei sklerozei gydyti);
- jeigu yra bet koks **kepenų sutrikimas**;
- jeigu yra bet koks sunkus sutrikimas, silpninantis **imuninę sistemą**, pvz., AIDS.
- jeigu yra bet koks **kaulų čiulpų** sutrikimas arba jei yra mažas raudonųjų ar baltųjų kraujo ląstelių kiekis kraujyje arba yra sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje dėl priežasčių, nesusijusių su reumatoidiniu ar psoriaziniu artritui;
- jeigu sergate **sunkia infekcine liga**;
- jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus **inkstų sutrikimas**;
- jeigu **baltymų kiekis kraujyje** labai mažas (yra hipoproteinemija);
- jeigu esate **nėščia**, manote, kad **galite būti nėščia** arba **maitinate krūtimi**.
- jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, kuri nevartoja veiksmingų kontracepcijos priemonių.



## Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Repso

- jeigu Jūsų kraujyje yra **sumažėjęs raudonųjų arba baltųjų kraujo ląstelių kiekis** (anemija arba leukopenija), **sumažėjęs trombocitų kiekis**, dėl ko gali sustiprėti kraujavimas arba padidėti mėlynių tikimybė (trombocitopenija), **susilpnėjusi kaulų čiulpų funkcija** arba yra rizika, kad Jūsų kaulų čiulpai neveikia tinkamai, Jūsų gydytojas gali patarti Jums vartoti tam tikrų vaistų, pagreitinančių Repso pašalinimą iš organizmo;
- jeigu Jūsų dantenos patinė ir jose atsirado žaizdų, opų ir krenta dantys (infekcinė burnos liga, vadinama opiniu stomatitu), kreipkitės į gydytoją. Jis gali pasiūlyti nutraukti Repso vartojimą.
- jeigu Jums **paskiriamas kitas vaistas** reumatoidinio artrito gydymui arba neseniai vartojote vaistus, kurie gali būti žalingi Jūsų kepenims arba kraujui, Jūsų gydytojas gali patarti vartoti tam tikrus vaistus, kurie pagreitina Repso pašalinimą iš organizmo arba gali nuosekliai Jus stebėti, kai pradėsite vartoti Repso.
- jeigu Jūs kada nors sirgote **intersticine plaučių liga** (jutote dusulį).
- Jeigu kada nors sirgote **tuberkulioze** ar turėjote artimų kontaktų su žmogumi, kuris serga ar yra sirgęs tuberkulioze. Gydytojas gali atlikti tyrimus, kad patikrintų, ar nesergate tuberkulioze;
- jeigu pacientas yra partnerės nėštumą planuojantis **vyras**. Garantuoti, kad Repso nepatenka į sėklą, negalima, todėl gydymo Repso metu būtina naudoti patikimą kontracepcijos metodą. Partnerės nėštumą planuojantis vyras turi pasitarti su gydytoju. Gydytojas gali patarti nutraukti Repso vartojimą ir vartoti vaistus, kurie greitai ir pakankamai pašalina Repso iš organizmo. Vėliau laboratoriniais tyrimais būtina patikrinti, ar pakankamai Repso pašalinoma, ir prieš apvaisinimą palaukti dar bent 3 mėnesius.

Repso kartais gali sukelti kraujo, kepenų, plaučių ar rankų arba kojų nervų sutrikimų. Be to, gali atsirasti kai kurių sunkių alerginių reakcijų, įskaitant vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. DRESS) ar padidėti sunkios infekcinės ligos pavojus. Daugiau informacijos pateikta 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“.

Pradžioje DRESS pasireiškia į gripą panašiais simptomais ir veido išbėrimu, kuris vėliau plinta ir pakyla aukšta temperatūra, kraujo tyrimo mėginiuose nustatomas padidėjęs kepenų fermentų kiekis bei padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičius (eozinofilija), padidėja limfmazgiai.

Prieš pradėdami vartoti Repso ir jį vartojant, gydytojas reguliariai **tirs kraują**, nes būtina stebėti kraujo ląstelių skaičių ir kepenų funkciją. Be to, gydytojas reguliariai matuos kraujospūdį, kadangi Repso gali jį didinti.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jūs vargina nepaaiškinamas ilgalaikis viduriavimas. Diferencinei diagnozei Jūsų gydytojas gali atlikti papildomus tyrimus.

## Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams Repso vartoti nerekomenduojama.

## Kiti vaistai ir Repso

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti, jei vartojate:

- **Kitokių vaistų nuo reumatoidinio artrito**, pvz., antimaliarinių (pvz., chlorokvino ir hidroksichlorokvino), į raumenis leidžiamų arba geriamųjų aukso preparatų, D-penicilamino, azatioprino ir kitų imuninę sistemą slopinančių vaistų (pvz., metotreksato), nes šių derinių vartoti nerekomenduojama.

- **Varfarino** ar kitų geriamų vaistų kraujui skystinti, kadangi būtinas stebėjimas, siekiant sumažinti šio vaisto šalutinio poveikio riziką;
- **teriflunomido** (vaisto nuo išsėtinės sklerozės);
- **repaglinido, pioglitazono, nateglinido ar roziglitazono** (vaistų nuo cukrinio diabeto);
- **daunorubicino, doksorubicino, paklitakselio ar topotekano** (vaistų nuo vėžio);
- **duloksetino** (vaisto nuo depresijos, šlapimo nelaikymo ar inkstų ligos sergant cukriniu diabetu);
- **alosetrono** (vaisto nuo sunkaus viduriavimo);
- **teofilino** (vaisto nuo astmos);
- **tizanidino** (raumenis atpalaiduojančio vaisto);
- **geriamųjų kontraceptikų** (kurių sudėtyje yra etinilestradiolio ir levonorgestrelio);
- **cefakloro, benzilpenicilino** (penicilino G), **ciprofloksacino** (vaistų nuo infekcinių ligų);
- **indometacino, ketoprofeno** (vaistų skausmui ar uždegimui malšinti);
- **furozemido**, kuriuo gydomos širdies ligos (jis dar vadinamas diuretikais arba šlapimo išsiskyrimą skatinančiu vaistu);
- **zidovudino** (vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- **rozuvastatino, simvastatino, atorvastatino, pravastatino** (vaistų nuo hipercholesterolemijos, t. y. didelio cholesterolio kiekio);
- **sulfasalazino** (vaisto nuo uždegimu pasireiškiančios žarnyno ligos ar reumatoidinio artrito);
- **kolestiraminio** (vartojamo sumažinti cholesterolio kiekį ir gydyti su gelta susijusį peršėjimą) arba aktyviosios anglies, nes šie vaistai gali sumažinti į organizmą absorbuojamą Repso kiekį.
- **cimetidino** (vaisto, vartojamo rėmeniui ir skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opai gydyti).

Jei jau vartojate **nesteroidinių vaistų nuo uždegimo** (NVNU) ir (ar) kortikosteroidų, pradėję gydytis Repso, jų galite vartoti toliau.

### Vakcinacija

Jei jums reikia skiepytis, būtina pasikonsultuoti su gydytoju. Vartojant Repso ir tam tikrą laikotarpį po to negalima skiepytis kai kuriomis vakcinomis.

### Repso vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Alkoholio vartojimas Repso vartojimo metu gali padidinti kepenų pažeidimo pavojų, todėl vartojant Repso **nerekomenduojama** gerti alkoholio.

### Nėštumas ir žindymo laikotarpis

**Nevartokite** Repso, jei esate arba manote, kad esate **nėščia**. Jeigu esate nėščia ar pastojote gydymo Repso metu, rizika, kad Jūsų vaikas turės sunkių apsigimimų, padidėja. Jei Repso vartoja vaisinga moteris, būtina patikima kontracepcija; patikimas kontracepcijos priemonės reikia naudoti ne trumpiau kaip 2 metus po gydymo užbaigimo.

Jei baigusi vartoti Repso planuojate pastoti, pasitarkite su gydytoju, nes prieš bandant pastoti būtina įsitikinti, kad Repso Jūsų organizme nebeliko. Tai gali trukti net 2 metus, tačiau vartojant tam tikrų vaistų, greitanančių Repso pašalinimą iš organizmo, šis laikotarpis gali sutrumpėti iki kelių savaičių. Visais atvejais kraujo tyrimu būtina patikrinti, ar pakankamai Repso pašalino iš organizmo, o po to palaukti dar bent mėnesį ir tik tada bandyti pastoti.

Daugiau informacijos apie laboratorinius tyrimus gali suteikti Jūsų gydytojas.

Jei manote, kad Repso vartojimo laikotarpį ar per du metus po gydymo nutraukimo pastojote, **nedelsdama** kreipkitės į gydytoją, kuris atliks nėštumo nustatymo tyrimą. Jei testas rodo, kad esate nėščia, gydytojas gali patarti vartoti vaistų, kurie greitai ir pakankamai pašalina Repso iš Jūsų organizmo (jie gali sumažinti kūdikiui kylantį pavojų).

**Žindymo laikotarpiu** Repso vartoti **negalima**, nes leflunomido patenka į moters pieną.

### Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Repso gali sukelti galvos svaigimą, todėl gali sutrikti gebėjimas sutelkti dėmesį ir reakcija. **Jeį tai pajutote, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.**

### Repso sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

## 3. Kaip vartoti Repso

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas, kuris Jums skiria vartoti Repso ir prižiūri Jus jo vartojimo metu, turi turėti reumatoidinio artrito ir psoriazinio artrito gydymo patirties

Įprasta pradinė dozė yra viena 100 mg tabletė per parą. Ji vartojama tris dienas. Vėliau dozė yra tokia:

- Reumatoidinio artrito gydymui: 10 mg arba 20 mg vieną kartą per parą, atsižvelgiant į ligos intensyvumą.
- Psoriazinio artrito gydymui: 20 mg vieną kartą per parą.

Repso tabletę **nurykite nepažeistą**, užgerdami dideliu kiekiu **vandens**. Repso tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Kol pajausite būklės pagerėjimą, gali praėiti nuo 4 iki 6 savaičių. Kai kurių pacientų savijauta gali toliau gerėti praėjus net 4-6 gydymo mėnesiams.

Dažniausiai Repso vartojama ilgą laikotarpį.

### Ką daryti pavartojus per didelę Repso dozę?

Jeigu Jūs ar kas nors kitas išgėrėte daug tablečių vienu kartu, arba jei manote, kad kažkiek tablečių prarijo vaikas, nedelsdami kreipkitės į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių ar į gydantį gydytoją. Vykdami pasiimkite šį pakuotės lapelį, likusias tabletes arba vaisto dėžutę, kad galėtumėte parodyti gydytojui, kokių tablečių pavartota.

### Pamiršus pavartoti Repso

Pamiršus pavartoti eilinę dozę, išgerkite ją iš karto, kai tik prisiminsite.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir nutraukite Repso vartojimą, jei atsiranda

- **Silpnumas**, alpuls ar galvos svaigimas arba jei **pasunkėja kvėpavimas**, nes tai gali būti sunkios alerginės reakcijos požymis.
- **Odos išbėrimas** ar **opų burnoje**, nes tai gali būti sunkios, kartais gyvybei pavojingos reakcijos pvz., Stivenso ir Džonsono sindromo, toksinės epidermio nekrolizės, daugiaformės eritemos, vaisto sukeltos reakcijos su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (ang. DRESS), požymis (žr. 2 skyrių).

**Nedelsdami** kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda

- **Odos blyškumas, nuovargis ar kraujosruvų**, nes tai gali būti kraujo sutrikimo, kurį sukelia įvairių kraujo ląstelių kiekio pokytis, požymis.
- **Nuovargis, pilvo skausmas arba gelta** (akių ir odos pageltimas), kadangi tai gali būti sunkaus ir net mirtino sutrikimo, pvz., kepenų funkcijos nepakankamumo, požymis.
- Bet kokių **infekcijos simptomų**, pvz., **karščiavimas, gerklės skausmas ar kosulys**, nes šis vaistas gali didinti sunkios (net gyvybei pavojingos) infekcinės ligos atsiradimo pavojų;
- **Kosulys ar kvėpavimo sutrikimai**, nes tai gali būti plaučių veiklos sutrikimų (intersticinės plaučių ligos ar plautinės hipertenzijos) požymis;
- Neįprastas dilgčiojimas, silpnumas ar skausmas rankose arba pėdose, kurie gali būti nervų sutrikimų (periferinės neuropatijos) pasekmė.

**Kitas šalutinis poveikis**

**Dažnas šalutinis poveikis (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10)**

- Nežymus kraujospūdžio sumažėjimas.
- Nežymus baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja infekcijų atsiradimo tikimybė (leukopenija).
- Odos reakcijos, t.y. degimo, bado jausmas, niežėjimas arba dilgčiojimas.
- Galvos skausmas.
- Galvos svaigimas.
- Viduriavimas.
- Kolitas.
- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Burnos opos arba uždegimas.
- Pilvo skausmas.
- Padidėjęs plaukų slinkimas.
- Egzema.
- Bėrimas.
- Niežulys.
- Odos sausumas.
- Dažniausiai rankos, riešo arba pėdos skausmas, patinimas ir jautrumas.
- Tam tikrų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje (kreatinfosfokinazės).
- Apetito netekimas.
- Svorio sumažėjimas (paprastai nežymus).
- Jėgos susilpnėjimas arba netekimas (silpnumas).
- Lengvos alerginės reakcijos.
- Kai kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas.
- Rankų arba kojų nervų sutrikimai (periferinė neuropatija).

**Nedažnas šalutinis poveikis (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100)**

- Raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas, dėl ko oda gali pasidaryti balta bei atsirasti silpnumas ir dusulys.
- Nežymus trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo bei kraujosruvų tikimybė.
- Skonio sutrikimai.
- Taškinis išbėrimas (dilgėlinė).
- Sausgyslių plyšimas.
- Sumažėjęs kalio kiekis kraujyje, dėl ko gali atsirasti raumenų silpnumas, trūkčiojimas arba sutrikti širdies ritmas.
- Riebalų kiekio padidėjimas kraujyje (cholesterolio ir trigliceridų).
- Fosforo kiekio kraujyje sumažėjimas.
- Nerimas.

**Retas šalutinis poveikis (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000)**

- Žymus kraujospūdžio padidėjimas.

- Visų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (pancitopenija).
- Ryškus baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl ko gali padidėti infekcijų tikimybė (leukopenija).
- Kraujo ląstelių, vadinamų eozinofilais (eozinofilija) kiekio padidėjimas.
- Plaučių uždegimas (investicinė plaučių liga), kuri gali būti mirtina.
- Laktatdehidrogenazės kiekio (kraujo fermento) padidėjimas.
- Sunkios infekcijos (įskaitant sepsį), kurios gali būti mirtinos.
- Hepatitas (kepenų uždegimas).
- Odos ir akių baltymų pageltimas, sukeltas kepenų arba kraujo problemų (gelta).

**Labai retas šalutinis poveikis (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000)**

- Infekcija, pasireiškianti karščiavimu, burnos išopėjimu, odos pažeidimu ir labai reikšmingu baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimu (agranulocitozė).
- Kasos uždegimas, kuris sukelia stiprų pilvo ir nugaros skausmą.
- Sunkios, kartais mirtinos, reakcijos (Stevenso-Johnsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema).
- Sunkios alerginės reakcijos.
- Smulkiųjų kraujagyslių uždegimas (vaskulitas, įskaitant odos vaskulitą su audinių žūtimi).
- Sunkus kepenų pažeidimas, pvz., kepenų nepakankamumas ar kepenų audinio žūtis, galintis baigtis mirtimi.

Kitoks galimas šalutinis poveikis, kurio pasireiškimo dažnis nežinomas, yra inkstų funkcijos nepakankamumas, šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje sumažėjimas, plautinė hipertenzija, vyrų nevaisingumas (toks poveikis baigus vartoti šį vaistą išnyksta), odos vilkligė (jai būdingas odos vietų, kurias veikia šviesa, bėrimas ir paraudimas), žvynelinė (jos atsiradimas ar pasunkėjimas) ir DRESS (žr. pirmiau ir 2 skyrių).

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikyti Repso**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, lizdinės plokštelės arba tablečių talpyklės po „Tinka iki“/„EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Tabletės, supakuotos į tablečių talpykles: Laikyti ne aukštesnėje kaip 30° C temperatūroje.

Tabletės, supakuotos į lizdines plokšteles: Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

**6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

**Repso sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra leflunomidas.
  - Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg leflunomido.
- Pagalbinės medžiagos yra (žr. 2 skyrių „Repso sudėtyje yra laktozės“)

- Tabletės branduolys: laktozė monohidratas, povidonas, krospovidonas A, pregelifikuotas kukurūzų krakmolos, talkas, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, bevandenė laktozė, magnio stearatas.
- Tabletės plėvelė: titano dioksidas, polidekstrozė, hipromeliozė, trietilcitratas, makrogolis 8000.

### **Repso išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Repso 10 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos apvalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „10“, o kitoje – „L“.

Repso tablečių talpyklėse yra 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.  
Repso lizdinėse plokštelėse yra 28, 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nyderlandai

### **Gamintojas**

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

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Ísland**

ratiopharm Oy, Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 02 89 17 98 11

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628500

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Repso 20 mg plėvele dengtos tabletės leflunomidas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Repso ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Repso
3. Kaip vartoti Repso
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Repso
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Repso ir kam jis vartojamas

Repso priklauso vaistų, vadinamų antireumatiniais, grupei. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos leflunomido.

Repso vartojama aktyviam reumatoidiniam ar aktyviam psoriaziniam artritui gydyti suaugusiems.

Reumatoidinis artritas yra deformuojanti artrito forma. Simptomai yra sąnarių uždegimas, patinimas, judesių pasunkėjimas ir skausmas. Be to, atsiranda kitokių bendrųjų simptomų: apetito stoka, karščiavimas, energingumo sumažėjimas ir anemija (raudonųjų kraujo ląstelių stoka).

Psoriazinis artritas yra psoriazės ir artrito derinys. Simptomai yra sąnarių uždegimas, patinimas, judesių pasunkėjimas, skausmas ir raudoni pleiskanotos odos plotai (odos pažeidimas).

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Repso

##### Repso vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** leflunomidui, ypač tuo atveju, jei atsiradavo sunki odos reakcija, dažnai kartu su karščiavimu, sąnarių skausmu, odos išbėrimu raudonomis dėmėmis arba pūslėmis (pvz., Stivenso ir Džonsono sindromas), arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) arba yra alergija teriflunomidui (skirtas išsėtinei sklerozei gydyti);
- jeigu yra bet koks **kepenų sutrikimas**;
- jeigu yra sunkus sutrikimas, silpninantis **imuninę sistemą**, pvz., AIDS.
- jeigu yra bet koks **kaulų čiulpų** sutrikimas arba jei yra mažas raudonųjų ar baltųjų kraujo ląstelių kiekis kraujyje arba yra sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje dėl priežasčių, nesusijusių su reumatoidiniu ar psoriaziniu artritui;
- jeigu sergate **sunkia infekcine liga**;
- jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus **inkstų sutrikimas**;
- jeigu **baltymų kiekis kraujyje** labai mažas (yra hipoproteinemija);
- jeigu esate **nėščia**, manote, kad **galite būti nėščia** arba **maitinate krūtimi**;
- jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, kuri nevartoja veiksmingų kontracepcijos priemonių.



## Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Repso:

- jeigu Jūsų kraujyje yra **sumažėjęs raudonųjų arba baltųjų kraujo ląstelių kiekis** (anemija arba leukopenija), **sumažėjęs trombocitų kiekis**, dėl ko gali sustiprėti kraujavimas arba padidėti mėlynių tikimybė (trombocitopenija), **susilpnėjusi kaulų čiulpų funkcija** arba yra rizika, kad Jūsų kaulų čiulpai neveikia tinkamai, Jūsų gydytojas gali patarti Jums vartoti tam tikrų vaistų, pagreitinančių Repso pašalinimą iš organizmo;
- jeigu Jūsų dantenos patinė ir jose atsirado žaizdų, opų ir krenta dantys (infekcinė burnos liga, vadinama opiniu stomatitu), kreipkitės į gydytoją. Jis gali pasiūlyti nutraukti Repso vartojimą.
- jeigu Jums **paskiriamas kitas vaistas** reumatoidinio artrito gydymui arba neseniai vartojote vaistus, kurie gali būti žalingi Jūsų kepenims arba kraujui, Jūsų gydytojas gali patarti vartoti tam tikrus vaistus, kurie pagreitina Repso pašalinimą iš organizmo arba gali nuosekliai Jus stebėti, kai pradėsite vartoti Repso.
- jeigu Jūs kada nors sirgote **tuberkulioze** ar **intersticine plaučių liga** (jutote dusulį);
- jeigu kada nors sirgote **tuberkulioze** ar turėjote artimų kontaktų su žmogumi, kuris serga ar yra sirgęs tuberkulioze. Gydytojas gali atlikti tyrimus, kad patikrintų, ar nesergate tuberkulioze;
- jeigu pacientas yra partnerės nėštumą planuojantis **vyras**. Garantuoti, kad Repso nepatenka į sėklą, negalima, todėl gydymo Repso metu būtina naudoti patikimą kontracepcijos metodą. Partnerės nėštumą planuojantis vyras turi pasitarti su gydytoju. Gydytojas gali patarti nutraukti Repso vartojimą ir vartoti vaistus, kurie greitai ir pakankamai pašalina Repso iš organizmo. Vėliau laboratoriniais tyrimais būtina patikrinti, ar pakankamai Repso pašalinoma, ir prieš apvaisinimą palaukti dar bent 3 mėnesius.

Repsa kartais gali sukelti kraujo, kepenų, plaučių ar rankų arba kojų nervų sutrikimų. Be to, gali atsirasti kai kurių sunkių alerginių reakcijų, įskaitant vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (ang. DRESS), ar padidėti sunkios infekcinės ligos pavojus. Daugiau informacijos pateikta 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“.

Pradžioje DRESS pasireiškia į gripą panašiais simptomais ir veido išbėrimu, kuris vėliau plinta ir pakyla aukšta temperatūra, kraujo tyrimo mėginiuose nustatomas padidėjęs kepenų fermentų kiekis bei padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičius (eozinofilija), padidėja limfmazgiai.

Prieš pradėdami vartoti Repso ir jį vartojant, gydytojas reguliariai **tirs kraują**, nes būtina stebėti kraujo ląstelių skaičių ir kepenų funkciją. Be to, gydytojas reguliariai matuos kraujospūdį, kadangi Repso gali jį didinti.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jūs vargina nepaaiškinamas ilgalaikis viduriavimas. Diferencinei diagnozei Jūsų gydytojas gali atlikti papildomus tyrimus.

## Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams Repso vartoti nerekomenduojama.

## Kiti vaistai ir Repso

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti, jei vartojate:

- **Kitokių vaistų nuo reumatoidinio artrito**, pvz., antimaliarinių (pvz., chlorokvino ir hidroksichlorokvino), į raumenis leidžiamų arba geriamųjų aukso preparatų, D-penicilamino, azatioprino ir kitų imuninę sistemą slopinančių vaistų (pvz., metotreksato), nes šių derinių vartoti nerekomenduojama.
- **Varfarino** ar kitų geriamų vaistų kraujui skystinti, kadangi būtinas stebėjimas, siekiant sumažinti šio vaisto šalutinio poveikio riziką;
- **teriflunomido** (vaisto nuo išsėtinės sklerozės);
- **repaglinido, pioglitazono, nateglinido ar roziglitazono** (vaistų nuo cukrinio diabeto);
- **daunorubicino, doksorubicino, paklitakselio ar topotekano** (vaistų nuo vėžio);
- **duloksetino** (vaisto nuo depresijos, šlapimo nelaikymo ar inkstų ligos sergant cukriniu diabetu);

- **alosetrono** (vaisto nuo sunkaus viduriavimo);
- **teofilino** (vaisto nuo astmos);
- **tizanidino** (raumenis atpalaiduojančio vaisto);
- **geriamųjų kontraceptikų** (kurių sudėtyje yra etinilestradiolio ir levonorgestrelio);
- **cefakloro, benzilpenicilino** (penicilino G), **ciprofloksacino** (vaistų nuo infekcinių ligų);
- **indometacino, ketoprofeno** (vaistų skausmui ar uždegimui malšinti);
- **furozemido**, kuriuo gydomos širdies ligos (jis dar vadinamas diuretikais arba šlapimo išsiskyrimą skatinančiu vaistu);
- **zidovudino** (vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- **rozuvastatino, simvastatino, atorvastatino, pravastatino** (vaistų nuo hipercholesterolemijos, t. y. didelio cholesterolio kiekio);
- **sulfasalazino** (vaisto nuo uždegimu pasireiškiančios žarnyno ligos ar reumatoidinio artrito);
- **kolestiramino** (vartojamo sumažinti cholesterolio kiekį ir gydyti su gelta susijusį perštėjimą) arba aktyvintosios anglies, nes šie vaistai gali sumažinti į organizmą absorbuojamą Repso kiekį.
- **cimetidino** (vaisto, vartojamo rėmeniui ir skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opai gydyti).

Jei jau vartojate **nesteroidinių vaistų nuo uždegimo** (NVNU) ir (ar) kortikosteroidų, pradėję gydytis Repso, jų galite vartoti toliau.

### Vakcinacija

Jei jums reikia skiepytis, būtina pasikonsultuoti su gydytoju. Vartojant Repso ir tam tikrą laikotarpį po to negalima skiepytis kai kuriomis vakcinomis.

### Repso vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Alkoholio vartojimas Repso vartojimo metu gali padidinti kepenų pažeidimo pavojų, todėl vartojant Repso **nerekomenduojama** gerti alkoholio,

### Nėštumas ir žindymo laikotarpis

**Nevartokite** Repso, jei esate arba manote, kad esate **nėščia**. Jeigu esate nėščia ar pastojote gydymo Repso metu, rizika, kad Jūsų vaikas turės sunkių apsigimimų, padidėja. Jei Repso vartoja vaisinga moteris, būtina patikima kontracepcija; patikimas kontracepcijos priemonės reikia naudoti ne trumpiau kaip 2 metus po gydymo užbaigimo.

Jei baigusi vartoti Repso planuojate pastoti, pasitarkite su gydytoju, nes prieš bandant pastoti būtina įsitikinti, kad Repso Jūsų organizme nebeliko. Tai gali trukti net 2 metus, tačiau vartojant tam tikrų vaistų, greitinančių Repso pašalinimą iš organizmo, šis laikotarpis gali sutrumpėti iki kelių savaičių. Visais atvejais kraujo tyrimai būtina patikrinti, ar pakankamai Repso pašalinama iš organizmo, o po to palaukti dar bent mėnesį, tik tada bandyti pastoti.

Daugiau informacijos apie laboratorinius tyrimus gali suteikti Jūsų gydytojas.

Jei manote, kad Repso vartojimo laikotarpiu ar per du metus po gydymo nutraukimo pastojote, **nedelsdami** kreipkitės į gydytoją, kuris atliks nėštumo nustatymo tyrimą. Jei testas rodo, kad esate nėščia, gydytojas gali patarti vartoti vaistų, kurie greitai ir pakankamai pašalina Repso iš Jūsų organizmo (jie gali sumažinti kūdikiui kylantį pavojų).

**Žindymo laikotarpiu** Repso vartoti **negalima**, nes leflunomido patenka į moters pieną.

### Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Repso gali sukelti galvos svaigimą, todėl gali sutrikti gebėjimas sutelkti dėmesį ir reakcija. **Jei tai pajutote, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.**

### Repso sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

### 3. Kaip vartoti Repso

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas, kuris Jums skiria vartoti Repso ir prižiūri Jus jo vartojimo metu, turi turėti reumatoidinio artrito ir psoriazinio artrito gydymo patirties

Įprasta pradinė dozė yra viena 100 mg tabletė per parą. Ji vartojama tris dienas. Vėliau dozė yra tokia:

- Reumatoidinio artrito gydymui: 10 mg arba 20 mg vieną kartą per parą, atsižvelgiant į ligos intensyvumą.
- Psoriazinio artrito gydymui: 20 mg vieną kartą per parą.

Repso tabletę **nurykite nepažeistą**, užgerdami dideliu kiekiu **vandens**. Repso tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Kol pajausite būklės pagerėjimą, gali praėti nuo 4 iki 6 savaičių. maždaug keturios savaitės ar daugiau. Kai kurių pacientų savijauta gali toliau gerėti praėjus net 4-6 gydymo mėnesiams.

Dažniausiai Repso vartojama ilgą laikotarpį.

#### Ką daryti pavartojus per didelę Repso dozę?

Jeigu Jūs ar kas nors kitas išgėrėte daug tablečių vienu kartu, arba jei manote, kad kažkiek tablečių prarijo vaikas, nedelsdami kreipkitės į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių ar į gydančią gydytoją. Vykdami pasiimkite šį pakuotės lapelį, likusias tabletes arba vaisto dėžutę, kad galėtumėte parodyti gydytojui, kokių tablečių pavartota.

#### Pamiršus pavartoti Repso

Pamiršus pavartoti eilinę dozę, išgerkite ją iš karto, kai tik prisiminsite.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją vaistininką arba slaugytoją.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir nutraukite Repso vartojimą, jei atsiranda

- **Silpnumas**, alpuls ar galvos svaigimas arba jei **pasunkėja kvėpavimas**, nes tai gali būti sunkios alerginės reakcijos požymis.
- **Odos išbėrimas** ar **opų burnoje**, nes tai gali būti sunkios, kartais gyvybei pavojingos reakcijos, pvz., Stivenso ir Džonsono sindromo, toksinės epidermio nekrolizės, daugiaformės eritemos, vaisto sukeltos reakcijos su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (ang. DRESS), požymis (žr. 2 skyrių).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda

- **Odos blyškumas, nuovargis** ar **kraujosrovę**, nes tai gali būti kraujo sutrikimo, kurį sukelia įvairių kraujo ląstelių kiekio pokytis, požymis.
- **Nuovargis, pilvo skausmas** arba **gelta** (akių ir odos pageltimas), kadangi tai gali būti sunkaus ir net mirtino sutrikimo, pvz., kepenų funkcijos nepakankamumo, požymis.
- Bet kokių **infekcijos simptomų**, pvz., **karščiavimas, gerklės skausmas** ar **kosulys**, nes šis vaistas gali didinti sunkios (net gyvybei pavojingos) infekcinės ligos atsiradimo pavojų;
- **Kosulys** ar **kvėpavimo sutrikimai**, nes tai gali būti plaučių veiklos sutrikimų (intersticinės plaučių ligos ar plautinės hipertenzijos) požymis;

- Neįprastas dilgčiojimas, silpnumas ar skausmas rankose arba pėdose, kurie gali būti nervų sutrikimų (periferinės neuropatijos) pasekmė.

### **Kitas šalutinis poveikis**

#### **Dažnas šalutinis poveikis (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10)**

- Nežymus kraujospūdžio sumažėjimas.
- Nežymus baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja infekcijų atsiradimo tikimybė (leukopenija).
- Odos reakcijos, t.y. degimo, badymo jausmas, niežėjimas arba dilgčiojimas.
- Galvos skausmas.
- Galvos svaigimas.
- Viduriavimas.
- Kolitas.
- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Burnos opos arba uždegimas.
- Pilvo skausmas.
- Padidėjęs plaukų slinkimas.
- Egzema.
- Bėrimas.
- Niežulys.
- Odos sausumas.
- Dažniausiai rankos, riešo arba pėdos skausmas, patinimas ir jautrumas.
- Tam tikrų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje (kreatinfosfokinazės).
- Apetito netekimas.
- Svorio sumažėjimas (paprastai nežymus).
- Jėgos susilpnėjimas arba netekimas (silpnumas).
- Lengvos alerginės reakcijos.
- Kai kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas.
- Rankų arba kojų nervų sutrikimai (periferinė neuropatija).

#### **Nedažnas šalutinis poveikis (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100)**

- Raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas, dėl ko oda gali pasidaryti balta bei atsirasti silpnumas ir dusulys.
- Nežymus trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl ko padidėja kraujavimo bei kraujosruvų tikimybė.
- Skonio sutrikimai.
- Taškinis išbėrimas (dilgėlinė).
- Sausgyslių plyšimas.
- Sumažėjęs kalio kiekis kraujyje, dėl ko gali atsirasti raumenų silpnumas, trūkčiojimas arba sutrikti širdies ritmas.
- Riebalų kiekio padidėjimas kraujyje (cholesterolio ir trigliceridų).
- Fosforo kiekio kraujyje sumažėjimas.
- Nerimas.

#### **Retas šalutinis poveikis (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000)**

- Žymus kraujospūdžio padidėjimas.
- Visų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (pancitopenija).
- Ryškus baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl ko gali padidėti infekcijų tikimybė (leukopenija).
- Kraujo ląstelių, vadinamų eozinofilais (eozinofilija).
- Plaučių uždegimas (investicinė plaučių liga), kuri gali būti mirtina.
- Laktatdehidrogenazės kiekio (kraujo fermento) padidėjimas.
- Sunkios infekcijos (įskaitant sepsį), kurios gali būti mirtinos.
- Hepatitas (kepenų uždegimas).
- Odos ir akių baltymų pageltimas, sukeltas kepenų arba kraujo problemų (gelta).

### **Labai retas šalutinis poveikis (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000)**

- Infekcija, pasireiškianti karščiavimu, burnos išopėjimu, odos pažeidimu ir labai reikšmingu baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimu (agranulocitozė).
- Kasos uždegimas, kuris sukelia stiprų pilvo ir nugaros skausmą.
- Sunkios, kartais mirtinos, reakcijos (Stevenso-Johnsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema).
- Sunkios alerginės reakcijos.
- Smulkiųjų kraujagyslių uždegimas (vaskulitas, įskaitant odos vaskulitą su audinių žūtimi).
- Sunkus kepenų pažeidimas, pvz., kepenų nepakankamumas ar kepenų audinio žūtis, galintis baigtis mirtimi.

Kitoks galimas šalutinis poveikis, kurio pasireiškimo dažnis nežinomas, yra inkstų funkcijos nepakankamumas, šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje sumažėjimas, plautinė hipertenzija, vyrų nevaisingumas (toks poveikis baigus vartoti šį vaistą išnyksta), odos vilkligė (jai būdingas odos vietų, kurias veikia šviesa, bėrimas ir paraudimas), žvynelinė (jos atsiradimas ar pasunkėjimas) ir DRESS (žr. pirmiau ir 2 skyrių).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Repso**

Šį vaistą laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, lizdinės plokštelės arba tablečių talpyklės po „Tinka iki“ /“EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Tabletės, supakuotos į tablečių talpyklę: Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Tabletės, supakuotos į lizdinę plokštelę: Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Repso sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra leflunomidas.
  - Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg leflunomido.
- Pagalbinės medžiagos yra (žr. 2 skyrių „Repso sudėtyje yra laktozės“)
  - Tabletės branduolys: laktozė monohidratas, povidonas, krospovidonas A, pregelifikuotas kukurūzų krakmolai, talkas, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, bevandenė laktozė, magnio stearatas.
  - Tabletės plėvelė: titano dioksidas, hipromeliozė, makrogolis 400, geltonasis geležies oksidas, polisorbatas, chinolino geltonasis, indigokarminas.

### **Repso išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Repso 20 mg plėvele dengtos tabletės yra tamsios smėlio spalvos trikampės, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „20“, o kitoje – „L“.

Repso tablečių talpyklėse yra 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.  
Repso lizdinėse plokštelėse yra 28, 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **Registruotojas**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nyderlandai

#### **Gamintojas**

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

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

#### **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 Фармасютис ЕООД 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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Ísland**

ratiopharm Oy, Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628500

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.