

I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Repo 10 mg apvalkotās tabletes

Repo 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Repo 10 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg leflunomīda (*leflunomidum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 97,25 mg laktozes monohidrāta un 3,125 mg bezūdens laktozes.

Repo 20 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg leflunomīda (*leflunomidum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 194,5 mg laktozes monohidrāta un 6,25 mg bezūdens laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Repo 10 mg apvalkotās tabletes Baltas, apaļas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "10" vienā pusē un "L" otrā pusē.

Repo 20 mg apvalkotās tabletes

Tumši bēšas, trijstūra formas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "20" vienā pusē un "L" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Leflunomīds ir indicēts pieaugušu pacientu ar

- aktīvu reimatoīdo artrītu – kā "slimību modificējošas pretreimatisma zāles" (DMARD - *disease-modifying antirheumatic drugs*),
- aktīvu psoriātisko artrītu ārstēšanai.

Vienlaicīga vai nesena veikta ārstēšana ar hepatotoksiskām vai hematotoksiskām DMARD (piemēram, metotreksātu) var paaugstināt smagu nevēlamo blakusparādību risku; šī iemesla dēļ leflunomīda terapijas uzsākšana rūpīgi jāizvērtē, ņemot vērā šos ieguvuma un riska aspektus.

Turklāt pāreja no leflunomīda uz citu DMARD terapiju bez zāļu izvadīšanas procedūras (skatīt 4.4. apakšpunktu) arī var paaugstināt nevēlamo blakusparādību risku, pat ilgu laiku pēc terapijas maiņas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga speciālistiem, kuriem ir pieredze reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta ārstēšanā.

Vienlaicīgi un ar vienādu biežumu jānosaka alanīna aminotransferāzes (ALAT) vai glutamātopiruvāttransferāzes (SGPT) līmenis serumā, kā arī pilna asinsaina, tai skaitā leikocitāro formulu un trombocītu skaitu:

- pirms leflunomīda terapijas uzsākšanas;
- ik pēc divām nedēļām pirmajos sešos ārstēšanas mēnešos un
- ik pēc 8 nedēļām pēc tam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

- Reimatoīdais artrīts: leflunomīda terapiju parasti jāsāk ar piesātinošo devu 100 mg vienu reizi dienā, kuru lieto 3 dienas. Piesātinošās devas izlaišana var samazināt nevēlamo blakusparādību risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).
Ieteicamā uzturošā deva ir 10 līdz 20 mg leflunomīda vienu reizi dienā atkarībā no slimības smaguma (aktivitātes).
- Psoriātiskais artrīts: leflunomīda terapija jāsāk ar piesātinošu devu – 100 mg vienu reizi dienā 3 dienas. Ieteicamā uzturošā deva ir 20 mg leflunomīda vienu reizi dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Terapeitiskā iedarbība parasti parādās pēc 4–6 nedēļām, un tā var pastiprināties vēl 4 – 6 mēnešus.

Pacienti ar vieglu nieru mazspēju devas pielāgošana netiek ieteikta.

Pacienti pēc 65 gadu vecuma devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

Repsa nav ieteicams lietošanai bērniem vecumā līdz 18 gadiem, jo efektivitāte un drošums juvenīla reimatoīdā artrīta (JRA) gadījumā nav pierādīts (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Repsa tabletes ir tabletes iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselās kopā ar pietiekamu daudzumu šķidruma. Ja leflunomīdu lieto ēdienreīzu laikā, tā uzsūkšanās apmērs nemainās.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība (īpaši, ja iepriekš bijis Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, *erythema multiforme*) pret aktīvo vielu, galveno aktīvo metabolītu teriflunomīdu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacienti ar aknu darbības traucējumiem.
- Pacienti ar smagu imūndeficītu, piemēram, AIDS.
- Pacienti ar būtiskiem kaulu smadzeņu darbības traucējumiem vai būtisku anēmiju, leikopēniju, neitropēniju vai trombocitopēniju, ja šiem traucējumiem ir cits cēlonis nevis reimatoīdais vai psoriātiskais artrīts.
- Pacienti ar smagu infekciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti ar vidēji smagu un smagu nieru mazspēju, jo nav pieejama klīniskā pieredze šajā pacientu grupā.
- Pacienti ar smagu hipoproteinēmiju, piemēram, nefrotisko sindromu.
- Grūtnieces vai reproduktīvā vecuma sievietes, kuras nelieto drošu kontracepciju leflunomīda terapijas laikā un pēc tās beigām, kamēr aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā saglabājas

augstāka par 0,02 mg/l, (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pirms uzsākt ārstēšanu ar leflunomīdu, jāizslēdz grūtniecības iespējamība.

- Sievietes, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vienlaicīga lietošana ar hepatotoksiskām vai hematotoksiskām DMARD (piemēram, metotreksātu) nav ieteicama.

Leflunomīda aktīvajam metabolītam A771726 ir ilgs eliminācijas pusperiods – parasti no 1 līdz 4 nedēļām. Smagas nevēlamās blakusparādības (piemēram, hepatotoksicitāte, hematotoksicitāte vai alerģiskās reakcijas – skatīt tālāk) var rasties arī tad, ja ārstēšana ar leflunomīdu ir pārtraukta. Tādēļ, ja rodas šāda toksicitāte vai jebkādu iemeslu dēļ nepieciešama A771726 ātra izvadīšana no organisma, jāveic zāļu izvadīšanas procedūra. Atkarībā no klīniskās nepieciešamības šo procedūru var atkārtot.

Informāciju par zāļu izvadīšanas procedūru un citiem ieteicamajiem pasākumiem vēlamas vai nepļānotas grūtniecības gadījumā skatīt 4.6. apakšpunktā.

Aknu reakcijas

Leflunomīda terapijas laikā ir ziņots par retiem smaga aknu bojājuma gadījumiem, tai skaitā ar letālu iznākumu. Lielākā daļa gadījumu radās pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā. Bieži vienlaicīgi tika lietotas arī citas hepatotoksiskas zāles. Uzskata, ka ļoti būtiski ir stingri ievērot ieteikumus par kontroli.

Pirms leflunomīda terapijas uzsākšanas un tikpat bieži kā pilna asins aina (ik pēc divām nedēļām) pirmajos sešos mēnešos un ik pēc 8 nedēļām pēc tam ir jānosaka ALAT (SGPT).

Ja ALAT (SGPT) vērtība 2–3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, var apsvērt devas samazināšanu no 20 mg uz 10 mg un reizi nedēļā jāveic kontrole. Ja ALAT vērtība, kas vairāk nekā 2 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, saglabājas ilgstoši vai ja tā normas augšējo robežu pārsniedz vairāk nekā 3 reizes, leflunomīda terapija jāpārtrauc un jāuzsāk zāļu izvadīšanas procedūras. Pēc leflunomīda terapijas pārtraukšanas ieteicams turpināt aknu enzīmu kontroli, līdz atjaunosies normāla aknu enzīmu koncentrācija.

Tā kā iespējama hepatotoksiskās iedarbības summēšanās, leflunomīda terapijas laikā ieteicams izvairīties no alkohola lietošanas.

Tā kā leflunomīda aktīvais metabolīts A771726 izteikti saistās ar olbaltumvielām un no organisma izdalās aknu metabolisma un žults sekrēcijas ceļā, pacientiem ar hipoproteīnēmiju sagaidāma paaugstināta A771726 koncentrācija plazmā. Repso ir kontrindicēts pacientiem ar smagu hipoproteīnēmiju vai aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Kolīts

Ar leflunomīdu ārstētiem pacientiem ziņots par kolītu, tai skaitā mikroskopisku kolītu. Ar leflunomīdu ārstētiem pacientiem, kuriem ir neizskaidrojama hroniska caureja, jāveic atbilstošas diagnostiskas procedūras.

Hematoloģiskās reakcijas

Pirms leflunomīda terapijas uzsākšanas, kā arī ik pēc 2 nedēļām pirmajos 6 mēnešos un ik pēc 8 nedēļām pēc tam, kopā ar ALAT jānosaka pilna asins aina, tai skaitā leikocitāro formulu un trombocītu skaitu.

Pacientiem, kuriem jau iepriekš ir bijusi anēmija, leikopēnija un/vai trombocitopēnija, kā arī pacientiem ar kaulu smadzeņu darbības traucējumiem vai kaulu smadzeņu supresijas risku ir

paaugstināts hematoloģisko traucējumu risks. Ja rodas šāda ietekme, jāapsver zāļu izvadīšana (skatīt tālāk), lai pazeminātu A771726 koncentrāciju plazmā.

Smagu hematoloģisko reakciju, tai skaitā pancitopēnijas, gadījumā, Repso un jebkāda cita vienlaicīga kaulu smadzeņu darbību nomācoša terapija jāpārtrauc un jāuzsāk zāļu izvadīšanas procedūra.

Kombinācijas ar cita veida ārstēšanu

Leflunomīda lietošana kopā ar pretmalārijas līdzekļiem, kurus lieto reimatisku slimību gadījumā (piemēram, hlorohīns un hidroksihlorohīns), intramuskulāri vai perorāli lietojamiem zelta preparātiem, D penicilamīnu, azatioprīnu un citiem imūnsupresīvajiem līdzekļiem, tai skaitā audzēja nekrozes faktora alfa inhibitoriem, līdz šim nav pietiekami pētīta randomizētos pētījumos (izņēmums ir metotreksāts, skatīt 4.5. apakšpunktu). Ar kombinēto terapiju saistītais risks, jo īpaši ilgstošas ārstēšanas gadījumā, nav zināms. Tā kā šāda terapija var izraisīt toksicitātes (piemēram, hepato- vai hematotoksicitātes) summēšanos vai pat sinerģismu, kombinēšana ar citām DMARD (piemēram, metotreksātu) nav ieteicama.

Teriflunomīda lietošana vienlaicīgi ar leflunomīdu nav ieteicama, jo leflunomīds ir teriflunomīda sākotnējais savienojums.

Pāreja uz cita veida terapiju

Tā kā leflunomīds organismā saglabājas ilgstoši, pāreja uz citu DMARD (piemēram, metotreksātu) lietošanu bez zāļu izvadīšanas procedūras (skatīt tālāk) var paaugstināt papildu riska (proti, kinētiskās mijiedarbības, orgānu toksicitātes) iespējamību arī ilgu laiku pēc pārejas.

Tāpat nesen veikta ārstēšana ar hepatotoksiskām vai hematotoksiskām zālēm (piemēram, metotreksātu) var pastiprināt blakusparādības; tādēļ leflunomīda terapijas uzsākšana rūpīgi jāapsver, ņemot vērā ieguvumu un risku, un pirmajā laikā pēc pārejas ieteicama rūpīgāka kontrole.

Ādas reakcijas

Čūlainā stomatīta gadījumā leflunomīda lietošana jāpārtrauc.

Ar leflunomīdu ārstētiem pacientiem ziņots par ļoti retiem Stīvensa-Džonsona sindroma vai toksiskas epidermas nekrolīzes un zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – DRESS) gadījumiem. Tiklīdz novēro reakcijas, kuras skar ādu un/vai gļotādu un rada aizdomas par minētajām smagajām reakcijām, Repso un jebkāda cita iespējami saistītā terapija ir jāpārtrauc un nekavējoties jāuzsāk procedūra leflunomīda izvadīšanai no organisma. Šādos gadījumos ir svarīga pilnīga zāļu izvadīšana no organisma. Atkārtota pakļaušana leflunomīda iedarbībai šādos gadījumos ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pēc leflunomīda lietošanas ir ziņots par pustulozu psoriāzi un psoriāzes paasināšanos. Ņemot vērā pacienta slimību un anamnēzi, var apsvērt zāļu lietošanas pārtraukšanu.

Infekcijas

Zināms, ka zāles ar imūnsupresīvām īpašībām – līdzīgi leflunomīdam, var paaugstināt pacientu uzņēmību pret infekcijām, tai skaitā oportunistiskām infekcijām. Infekcijas var būt smagākas un tām var būt nepieciešama agrāka un intensīvāka ārstēšana. Ja rodas smagas, nekontrolētas infekcijas, var būt nepieciešams pārtraukt leflunomīda terapiju un ordinēt zāļu izvadīšanas procedūru, kā aprakstīts tālāk.

Pacientiem, kuri kopā ar citiem imūnsupresantiem saņem leflunomīdu, ziņots par reti progresējošas multifokālas leukoencefalopātijas (PML) gadījumiem.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas visiem pacientiem atbilstoši vietējiem ieteikumiem ir jāizvērtē, vai pastāv aktīva un neaktīva (latenta) tuberkuloze. Tas var ietvert medicīnisko anamnēzi, iespējamu iepriekšēju saskari ar tuberkulozi un/vai atbilstošu skrīningu, piemēram, plaušu rentgenizmeklēšanu, tuberkulīna testu un/vai gamma interferona atbrīvošanās testu, ja piemērojams. Ārstiem tiek atgādināts par viltus negatīviem tuberkulīna ādas testa rezultātiem, īpaši pacientiem, kas ir smagi slimi vai kuriem ir imūnās sistēmas nomākums. Pacienti ar tuberkulozi anamnēzē stingri jākontrolē, jo pastāv infekcijas atkārtotas aktivizēšanās iespēja.

Elpošanas sistēmas reakcijas

Leflunomīda terapijas laikā ir ziņots par intersticiālu plaušu slimību, kā arī retiem plaušu hipertensijas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). To rašanās risks var būt paaugstināts pacientiem ar intersticiālu plaušu slimību anamnēzē. Intersticiāla plaušu slimība ir potenciāli letāla slimība, kas var rasties akūti terapijas laikā. Tādi plaušu simptomi kā klepus un aizdusa var būt par iemeslu terapijas pārtraukšanai un turpmākiem izmeklējumiem, ja nepieciešams.

Perifēra neiropātija

Pacientiem, kas saņēmuši Repso, ir ziņots par perifēras neiropātijas gadījumiem. Vairumam pacientu stāvoklis pēc Repso lietošanas pārtraukšanas uzlabojās, tomēr galīgais iznākums bija ļoti dažāds, t.i., dažiem pacientiem neiropātija izzuda, bet dažiem pacientiem simptomi saglabājās. Perifēras neiropātijas risku var paaugstināt vecums, kas lielāks par 60 gadiem, vienlaicīga neirotoksisku zāļu lietošana un diabēts. Ja pacientam, kas lieto Repso, attīstās perifēra neiropātija, jāapsver nepieciešamība pārtraukt ārstēšanu ar Repso un veikt zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asinsspiediens

Asinsspiediens jāpārbauda pirms leflunomīda terapijas uzsākšanas un periodiski pēc tam.

Reproduktīvā funkcija (ieteikumi vīriešiem)

Pacientiem vīriešiem jābūt informētiem par iespējamo ar vīriešu dzimumu pastarpināti saistīto toksisko ietekmi uz augli. Leflunomīda terapijas laikā arī obligāti jāizmanto drošas kontracepcijas metodes.

Specifiski dati par vīriešu dzimuma pacientu izraisīto toksisko ietekmi uz augli risku nav pieejami. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu šo specifisko risku, nav veikti. Lai mazinātu jebkādu iespējamo risku, vīriešiem, kuri vēlas kļūt par tēvu, jāapsver leflunomīda lietošanas pārtraukšana un kolestiramīna lietošana 8 g devā 3 reizes dienā 11 dienas vai aktivētās ogles pulvera lietošana 50 g devā 4 reizes dienā 11 dienas.

Jebkurā gadījumā pēc tam pirmoreiz jānosaka A771726 koncentrācija plazmā. Vēlāk A771726 koncentrācija plazmā jānosaka atkārtoti ne mazāk kā pēc 14 dienām. Ja abos mērījumos koncentrācija plazmā ir zemāka par 0,02 mg/l, pēc vismaz 3 mēnešu ilga nogaidīšanas perioda toksiskās ietekmes uz augli risks ir ļoti zems.

Zāļu izvadīšanas procedūra

Nozīmē 8 g kolestiramīnu 3 reizes dienā. Kā alternatīvu var nozīmēt 50 g aktivētās ogles pulvera 4 reizes dienā. Pilnīgai zāļu izvadīšanai no organisma parasti nepieciešamas 11 dienas. Taču tas var mainīties atkarībā no klīniskajiem vai laboratoriskajiem rādītājiem.

Laktoze

Repso satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Blakusparādības var būt biežākas nesenas vai vienlaicīgas hepatotoksisko vai hematotoksisko zāļu lietošanas gadījumā, vai arī, ja pēc leflunomīda terapijas šīs zāles lieto bez zāļu izvadīšanas perioda (skatīt arī norādījumus, kas attiecas uz kombinētu terapiju, 4.4. apakšpunktā). Tādēļ pirmajā laikā pēc pārejas uz citu terapiju ieteicams rūpīgāk kontrolēt aknu enzīmus un hematoloģiskos rādītājus.

Metotreksāts

Nelielā pētījumā (n=30), nozīmējot vienlaicīgi leflunomīdu (no 10 līdz 20 mg dienā) ar metotreksātu (10–25 mg nedēļā), 5 no 30 pacientiem novēroja divkārtēju līdz trīskārtēju aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos. Visos gadījumos paaugstinātā koncentrācija izzuda – 2 gadījumos, turpinot lietot abas zāles, bet 3 gadījumos – pārtraucot lietot leflunomīdu. Vēl 5 pacientiem novēroja vairāk nekā trīskārtēju paaugstināšanos. Arī visos šajos gadījumos paaugstinātā koncentrācija izzuda – 2 gadījumos, turpinot lietot abas zāles, bet 3 gadījumos – pārtraucot lietot leflunomīdu.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu leflunomīda (10–20 mg dienā) un metotreksāta (10–25 mg nedēļā) farmakokinētiskā mijiedarbība netika pierādīta.

Vakcinācija

Klīniski dati par vakcinācijas efektivitāti un drošumu leflunomīda terapijas laikā nav pieejami. Tomēr vakcinācija ar dzīvām vakcīnām nav ieteicama. Pieņemot lēmumu par dzīvas vakcīnas lietošanu pēc Repso terapijas beigām, jāņem vērā ilgstošais leflunomīda eliminācijas pusperiods.

Varfarīns un citi kumarīna grupas antikoagulanti

Lietojot vienlaicīgi leflunomīdu un varfarīnu, ziņots par pagarināta protrombīna laika gadījumiem. Klīniskās farmakoloģijas pētījumā tika novērota A771726 farmakodinamiska mijiedarbība ar varfarīnu (skatīt turpmāk). Tādēļ, lietojot vienlaicīgi ar varfarīnu un citiem kumarīna grupas antikoagulantiem, ieteicama stingra starptautiskā standartizētā koeficienta (*International normalised ratio - INR*) novērošana un kontrole.

NPL/kortikosteroīdi

Ja pacients jau lieto nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus (NPL) un/vai kortikosteroīdus, tos var turpināt lietot pēc leflunomīda terapijas uzsākšanas.

Cītu zāļu ietekme uz leflunomīda darbību

Kolestiramīns vai aktivētā ogle

Pacientus, kuri saņem leflunomīdu, nav ieteicams ārstēt ar kolestiramīnu vai aktivētās ogles pulveri, jo šīs zāles izraisa ātru un nozīmīgu A771726 (leflunomīda aktīvais metabolīts; skatīt arī 5. apakšpunktu) koncentrācijas plazmā pazemināšanos. Uzskata, ka mehānisms ir saistīts ar A771726 enterohepatiskās recirkulācijas un/vai gastrointestinālās dialīzes pārtraukšanu.

CYP450 inhibitori un induktori

In vitro inhibēšanas pētījumi cilvēka aknu mikrosomās liecina, ka citohroms P450 (CYP) 1A2, 2C19 un 3A4 iesaistās leflunomīda metabolismā. *In vivo* leflunomīda ar cimetidīna (nespecifisks vājš citohroma P450 (CYP) inhibitors) mijiedarbības pētījumā ir nepierādīta būtisku ietekmi uz A771726 darbību. Lietojot vienlaicīgi vienu leflunomīda devu personām, kuras saņēma vairākas devas

rifampicīna (nespecifisks citohroma P450 inducētājs) A771726 maksimālā koncentrācija paaugstinājās aptuveni par 40 %, savukārt AUC būtiski nemainījās. Šīs iedarbības mehānisms nav skaidrs.

Leflunomīda ietekme uz citām zālēm

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi

Pētījumā, kurā veselām brīvprātīgajām leflunomīdu nozīmēja vienlaicīgi ar trīsfasu perorālu kontracepcijas tableti, kas satur 30 µg, tabletes kontraceptīvā aktivitāte nesamazinājās, un A771726 farmakokinētikas rādītāji saglabājās prognozētajās robežās. Ar A771726 tika novērota farmakokinētiska mijiedarbība ar perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem (skatīt turpmāk).

Turpmāk minētie farmakokinētiskas un farmakodinamiskas mijiedarbības pētījumi tika veikti ar A771726 (galveno leflunomīda aktīvo metabolītu). Tā kā līdzīgu zāļu savstarpējo mijiedarbību nevar izslēgt, lietojot leflunomīdu ieteicamajās devās, jāņem vērā turpmāk minētie pētījuma rezultāti un ieteikumi pacientiem, kas tiek ārstēti ar leflunomīdu.

Ietekme uz repaglinīdu (CYP2C8 substrāts)

Repaglinīda vidējā C_{max} un AUC vērtība palielinājās (attiecīgi 1,7 un 2,4 reizes) pēc atkārtotām A771726 devām, liecinot, ka A771726 ir CYP2C8 inhibitors *in vivo*. Tādēļ ieteicams kontrolēt pacientus, kas vienlaicīgi lieto zāles, kuras metabolizē CYP2C8, piemēram, repaglinīdu, paklitakselu, pioglitazonu vai rosiglitazonu, jo to darbība var pastiprināties.

Ietekme uz kofeīnu (CYP1A2 substrāts)

Atkārtotas A771726 devas samazināja kofeīna (CYP1A2 substrāta) vidējo C_{max} un AUC vērtību attiecīgi par 18% un 55%, liecinot, ka A771726 var būt vājš CYP1A2 induktors *in vivo*. Tādēļ zāles, ko metabolizē CYP1A2 (piemēram, duloksetīnu, alosetronu, teofilīnu un tizanidīnu) jālieto piesardzīgi ārstēšanas laikā ar leflunomīdu, jo tas var vājināt šo zāļu efektivitāti.

Ietekme uz organiskiem anjonu transportētājiem 3 (OAT3) substrātiem

Cefaklora vidējā C_{max} un AUC vērtība palielinājās (attiecīgi 1,43 un 1,54 reizes) pēc atkārtotu A771726 devu lietošanas, liecinot, ka A771726 ir OAT3 inhibitors *in vivo*. Tādēļ, lietojot vienlaicīgi ar OAT3 substrātiem, piemēram, cefakloru, benzilpenicilīnu, ciprofloksacīnu, indometacīnu, ketoprofēnu, furosemīdu, cimetidīnu, metotreksātu, zidovudīnu, ieteicams ievērot piesardzību.

Ietekme uz BCRP (Breast Cancer Resistance Protein – krūts vēža rezistences proteīnu) un /vai organiskiem anjonu transportētājpolipeptīdu B1 un B3 (OATP1B1/B3) substrātiem

Rosuvastatīna vidējā C_{max} un AUC vērtība palielinājās (attiecīgi 2,65 un 2,51 reizes), lietojot vairākas A771726 devas. Tomēr nebija acīmredzamas šīs rosuvastatīna koncentrācijas plazmā paaugstināšanās ietekmes uz HMG-CoA reduktāzes aktivitāti. Lietojot vienlaicīgi, rosuvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 10 mg vienu reizi dienā. Attiecībā uz citiem BCRP substrātiem (piemēram, metotreksātu, topotekānu, sulfasalazīnu, daunorubicīnu, doksorubicīnu) un OATP grupu, īpaši HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem (piemēram, simvastatīnu, atorvastatīnu, pravastatīnu, metotreksātu, nateglinīdu, repaglinīdu, rifampicīnu), vienlaicīgi lietojot, jāievēro piesardzība. Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas zāļu pastiprinātas iedarbības pazīmes un simptomi, un jāapsver nepieciešamība mazināt šo zāļu devu.

Ietekme uz perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem (0,03 mg etinilestradiola un 0,15 mg levonorgestrela)

Etinilestradiola vidējā C_{max} un AUC₀₋₂₄ vērtība palielinājās (attiecīgi 1,58 un 1,54 reizes) un levonorgestrela C_{max} un AUC₀₋₂₄ (attiecīgi 1,33 un 1,41 reizi) pēc atkārtotu A771726 devu lietošanas.

Lai gan nav sagaidāms, ka šī mijiedarbība nevēlami ietekmēs perorālo kontraceptīvo līdzekļu efektivitāti, jāpievērš uzmanība perorālās kontracepcijas veidam.

Ietekme uz varfarīnu (CYP2C9 substrāts)

A771726 atkārtotas devas neietekmēja S-varfarīna farmakokinētiku, kas liecina, ka A771726 nav CYP2C9 inhibitors vai induktors. Tomēr novēroja Starptautiskā standartizētā koeficienta (INR) samazināšanos par 25%, lietojot A771726 vienlaicīgi ar varfarīnu un salīdzinot ar varfarīna monoterapiju. Tādēļ, lietojot vienlaicīgi ar varfarīnu, ieteicams stingri novērot un kontrolēt INR.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Leflunomīda aktīvais metabolīts A771726, ja to lieto grūtniecības laikā, domājams var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus. Repso grūtniecības laikā ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un līdz 2 gadus (skatīt "nogaidīšanas laiks" tālāk) vai līdz 11 dienas (skatīt "zāļu izvadīšanas periods") pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Paciente jāinformē, ka gadījumā, ja menstruācijas kavējas vai ja ir jebkāds pamats aizdomām par grūtniecību, viņām nekavējoties jāinformē ārsts, lai veiktu grūtniecības testu, un pozitīva rezultāta gadījumā ārstam ar pacienti jāpārrunā ar grūtniecību saistītais risks. Iespējams, ka pirmajās dienās pēc mēnešreižu aizkavēšanās uzsākot turpmāk aprakstīto zāļu izvadīšanas procedūru un ātri samazinot aktīvā metabolīta koncentrāciju, leflunomīda iedarbības radīto risku auglim var samazināt.

Nelielā retrospektīvā pētījumā par sievietēm (n=64), kurām neplānoti iestājās grūtniecība, lietojot leflunomīdu ne ilgāk par trim nedēļām pēc apaugļošanās un pēc tam veicot zāļu izvadīšanas procedūru, netika novērotas nozīmīgas lielu struktūralu defektu kopējā rādītāja atšķirības (p=0,13) (5,4%), salīdzinot ar kādu salīdzinājumam izmantotajām grupām (4,2 % pēc slimības pielāgotajā grupā [n=108] un 4,2 % veselu grūtnieču grupā [n=78]).

Lai nodrošinātu, ka auglis netiek pakļauts toksiskas A771726 koncentrācijas iedarbībai (mērķa koncentrācija ir zem 0,02 mg/l), sievietēm, kuras saņem ārstēšanu ar leflunomīdu un plāno grūtniecību, ieteicams veikt vienu no tālāk aprakstītajām procedūrām.

Nogaidīšanas periods

Sagaidāms, ka A771726 koncentrācija plazmā ilgāku laiku var pārsniegt 0,02 mg/l. Koncentrācijas pazemināšanās zem 0,02 mg/l sagaidāma aptuveni 2 gadus pēc leflunomīda terapijas pārtraukšanas.

Pēc 2 gadu ilga nogaidīšanas perioda pirmo reizi nosaka A771726 koncentrāciju plazmā. Pēc tam A771726 koncentrācija plazmā jānosaka atkārtoti ar vismaz 14 dienu intervālu. Ja koncentrācija plazmā ir zem 0,02 mg/l, teratogenitātes risks nav gaidāms.

Lai saņemtu sīkāku informāciju par paraugu analīzēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku vai tā vietējo pārstāvi (skatīt 7. apakšpunktu).

Zāļu izvadīšanas procedūra

Pēc leflunomīda terapijas pārtraukšanas:

- 11 dienas jālieto 8 g kolestiramīna 3 reizes dienā;
- alternatīvi, 11 dienas lieto 50 g aktivētās ogles pulvera 4 reizes dienā.

Tomēr arī pēc jebkuras no šīm zāļu izvadīšanas procedūrām nepieciešams pārlicināties, veicot 2 atsevišķas pārbaudes ar vismaz 14 dienu intervālu, un no brīža, kad koncentrācija plazmā ir zemāka par 0,02 mg/l, līdz olšūnas apaugļošanai jāievēro pusotru mēnesi ilgs nogaidīšanas periods.

Reproduktīvā vecuma sievietes jāinformē, ka pēc ārstēšanas pārtraukšanas nepieciešams 2 gadus ilgs nogaidīšanas periods, pirms pieļaujama grūtniecība. Ja, 2 gadu nogaidīšanas periodu, izmantojot drošas kontracepcijas metodes, uzskata par nepraktisku, var ieteikt profilaktisku zāļu izvadīšanas procedūras uzsākšanu.

Gan kolestiramīns, gan aktivētās ogles pulveris var ietekmēt estrogēnu un progesterogēnu uzsūkšanos, tādēļ zāļu izvadīšanas procedūras laikā, lietojot kolestiramīnu vai aktivētās ogles pulveri, perorālie kontraceptīvie līdzekļi var negarantēt drošu kontracepciju. Ieteicams izmantot alternatīvas kontracepcijas metodes.

Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka leflunomīds vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Tādēļ sievietes, kuras baro bērnu ar krūti, nedrīkst lietot leflunomīdu.

Fertilitāte

Dzīvnieku fertilitātes pētījumu rezultāti nepierāda ietekmi uz tēviņu un mātīšu fertilitāti, taču atkārtotu devu toksicitātes pētījumos novēroja nelabvēlīgu ietekmi uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tādu blakusparādību kā reibonis gadījumā var būt traucēta pacienta spēja koncentrēties un pienācīgi reaģēt. Šādos gadījumos pacientiem jāatturas no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības, lietojot leflunomīdu ir šādas: nedaudz paaugstināts asinsspiediens, leukopēnija, parestēzija, galvas sāpes, reibonis, caureja, slikta dūša, vemšana, mutes gļotādas bojājumi (piemēram, aftozs stomatīts, čūlas mutes dobumā), sāpes vēderā, pastiprināta matu izkrišana, ekzēma, izsitumi (tai skaitā makulopapulozi izsitumi), nieze, sausa āda, tendosinovīts, paaugstināts KFK līmenis, anoreksija, ķermeņa masas samazināšanās (parasti nenozīmīga), astēnija, vieglas alerģiskas reakcijas un aknu funkcionālo rādītāju (transamināžu (īpaši ALAT) līmenis, retāk – gamma GT, sārmainās fosfatāzes, bilirubīna) paaugstināšanās.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Sastopamības biežuma grupas tiek definētas saskaņā ar šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas

Reti: smagas infekcijas, tai skaitā sepse, kas var būt ar letāla.

Tāpat kā citi preparāti ar imūnsupresīvu iedarbību, leflunomīds var paaugstināt uzņēmību pret infekcijām, tai skaitā oportūnistiskām infekcijām (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Tādējādi kopējā infekciju (jo īpaši rinīta, bronhīta un pneimonijas) sastopamība var palielināties.

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Lietojot dažus imūnsupresantus, ļaundabīgu audzēju, īpaši limfoproliferatīvo traucējumu, risks ir paaugstināts.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži: leukopēnija (leikocītu skaits $> x 10^9/l$).
Retāk: anēmija, viegla trombocitopēnija (trombocītu skaits $< 100 x 10^9/l$).
Reti: pancitopēnija (iespējams, saistībā ar antiproliferatīvo mehānismu), leukopēnija (leikocītu skaits $< 2 x 10^9/l$), eozinofīlija.
Ļoti reti: agranulocitoze.

Nesena, vienlaicīga vai secīga potenciāli mielotoksisku līdzekļu lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu hematoloģiskās ietekmes risku.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: vieglas alerģiskās reakcijas.
Ļoti reti: smagas anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, vaskulīts, tai skaitā nekrotizējošs ādas vaskulīts.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži: paaugstināts KFK līmenis.
Retāk: hipokaliēmija, hiperlipidēmija, hipofosfatēmija.
Reti: paaugstināts ZBH līmenis.
Nav zināmi: hipourikēmija.

Psihiskie traucējumi

Retāk: trauksme.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: parestēzija, galvassāpes, reibonis, perifēra neiropātija.

Sirds funkcijas traucējumi

Bieži: nedaudz paaugstināts asinsspiediens.
Reti: izteikti paaugstināts asinsspiediens.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Reti: intersticiālā plaušu slimība (tai skaitā intersticiāls pneimonīts), kam var būt letāls iznākums.
Nav zināmi: plaušu hipertensija.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: caureja, slikta dūša, vemšana, mutes gļotādas bojājumi (piemēram, aftozs stomatīts, čūlu veidošanās mutes dobumā), vēdersāpes; kolīts, tai skaitā mikroskopisks kolīts, piemēram, limfocītisks kolīts, kolagenozs kolīts.
Retāk: garšas traucējumi.
Ļoti reti: pankreatīts.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Bieži:	paaugstināti aknu funkcionālie rādītāji (transamināzes [īpaši ALAT], retāk – gamma GT, sārmainā fosfatāze, bilirubīns).
Reti:	hepatīts, dzelte/holestāze.
Ļoti reti:	smags aknu bojājums, piemēram, aknu mazspēja un akūta aknu nekroze, kas var būt letāla.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži:	pastiprināta matu izkrišana, ekzēma, izsitumi (tai skaitā makulopapulozi izsitumi), nieze, sausa āda.
Retāk:	nātrene.
Ļoti reti:	toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, <i>erythema multiforme</i> .
Nav zināms:	ādas sarkanā vilkēde, pustuloza psoriāze vai psoriāzes saasināšanās, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži:	tendosinovīts.
Retāk:	cīpslu plīsums.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Nav zināmi:	nieru mazspēja.
-------------	-----------------

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Nav zināmi:	kritiski (atgriezeniski) samazināta spermatozoīdu koncentrācija, kopējā spermatozoīdu skaita un ātri progresējoša kustīguma samazināšanās.
-------------	--

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži:	anoreksija, ķermeņa masas samazināšanās (parasti nenozīmīga), astēnija.
--------	---

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Saņemti ziņojumi par hronisku pārdozēšanu pacientiem, kuri lietojuši leflunomīdu pat piecas reizes lielākā dienas devā nekā ieteicamā dienas deva, kā arī ziņojumi par akūtu pārdozēšanu pieaugušajiem un bērniem. Vairumā ziņoto pārdozēšanas gadījumu nebija novērotas nevēlamas blakusparādības. Nevēlamas blakusparādības, kas atbilda leflunomīda drošuma profilam, bija sāpes vēderā, slikta dūša, caureja, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, anēmija, leikopēnija, nieze un izsitumi.

Ārstēšana

Pārdozēšanas vai toksicitātes gadījumā ieteicams lietot kolestiramīnu vai ogli, lai paātrinātu izvadīšanu. Kolestiramīns, ko veseli brīvprātīgie saņēma trīs reizes dienā 8 g devā 24 stundu laikā, pazemināja A771726 koncentrāciju plazmā aptuveni par 40 % 24 stundu laikā un par 49 % - 65 % 48 stundu laikā.

Aktivētās ogles iekšķīga lietošana (no pulvera pagatavotas suspensijas veidā) vai ievadīšana caur nazogastrālo zondi (50 g ik pēc 6 stundām 24 stundas) pazemina aktīvā metabolīta A771726 koncentrāciju plazmā 24 stundu laikā par 37 %, bet 48 stundu laikā – par 48 %.

Atkarībā no klīniskās nepieciešamības šīs zāļu izvadīšanas procedūras var atkārtot.

Pētījumi par hemodialīzi un pastāvīgu ambulatoru peritoneālu dialīzi liecina, ka A771726 – primārais leflunomīda metabolīts – nav dializējams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvi imūnsupresanti, ATK kods: L04AA13.

Farmakoloģija cilvēkiem

Leflunomīds ir slimību modificējošs pretreimatisma līdzeklis, kuram piemīt antiproliferatīvas īpašības.

Farmakoloģija dzīvniekiem

Leflunomīds ir efektīvs artrīta un citu autoimūno slimību modeļos dzīvniekiem, kā arī transplantācijas gadījumā, galvenokārt, ja to lieto sensibilizācijas fāzē. Tam ir imūnmodulējošas/imūnsupresīvas īpašības, antiproliferatīva iedarbība un tam piemīt pretiekaisuma īpašības. Autoimūno slimību modeļos dzīvniekiem leflunomīda labāko aizsargājošo iedarbību novēro, ja to lieto slimības progresēšanas agrīnajā fāzē.

In vivo tas ātri un gandrīz pilnībā metabolizējas līdz A771726, kas ir aktīvs *in vitro* un ko uzskata par terapeitisko iedarbību noteicošo savienojumu.

Darbības mehānisms

Leflunomīda aktīvais metabolīts A771726 inhibē cilvēka enzīmu dihidroorotāta dehidrogenāzi (DHODH), un tam piemīt antiproliferatīva aktivitāte.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Reimatoīdais artrīts

Leflunomīda efektivitāte reimatoīdā artrīta ārstēšanā ir pierādīta 4 kontrolētos pētījumos (viens II fāzes pētījumā un trīs III fāzes pētījumos). II fāzes pētījumā YU203 randomizēja 402 personas ar aktīvu reimatoīdo artrītu, lai saņemtu placebo (n=102) vai leflunomīdu 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) vai 25 mg dienā (n=104). Ārstēšanas ilgums bija 6 mēneši.

Visi ar leflunomīdu ārstētie pacienti III fāzes pētījumos lietoja sākuma devu 100 mg 3 dienas.

Pētījumā MN301 randomizēja 358 personas ar aktīvu reimatoīdo artrītu, lai saņemtu 20 mg leflunomīda dienā (n=133), 2 g sulfasalazīna dienā (n=133) vai placebo (n=92). Ārstēšanas ilgums bija 6 mēneši.

Pētījums MN303 bija neobligāts 6 mēnešus ilgs, akls MN301 pagarinājums bez placebo grupas, kurā salīdzināja leflunomīda un sulfasalazīna lietošanu 12 mēnešus.

Pētījumā MN302 randomizēja 999 personas ar aktīvu reimatoīdo artrītu, lai saņemtu 20 mg leflunomīda dienā (n=501) vai 7,5 mg metotreksāta nedēļā, palielinot devu līdz 15 mg nedēļā (n=498).

Folātu papildu lietošana nebija obligāta, tos saņēma tikai 10 % pacientu. Ārstēšanas ilgums bija 12 mēneši.

Pētījumā US301 randomizēja 482 personas ar aktīvu reimatoīdo artrītu, lai saņemtu 20 mg leflunomīda dienā (n=182), 7,5 mg metotreksāta nedēļā, palielinot devu līdz 15 mg nedēļā (n=182), vai placebo (n=118). Visi pacienti divas reizes dienā saņēma 1 mg folātu. Ārstēšanas ilgums bija 12 mēneši.

Visos 3 placebo kontrolētajos pētījumos leflunomīds, lietojot devā vismaz 10 mg dienā (no 10 līdz 25 mg pētījumā YU203, 20 mg pētījumos MN301 un US301), bija statistiski nozīmīgi pārāks par placebo reimatoīda artrīta pazīmju un simptomu samazināšanā. Atbildes reakcijas rādītājs pēc ACR (*American College of Rheumatology*) kritērijiem pētījumā YU203 bija 27,7 %, lietojot placebo, 31,9 %, lietojot 5 mg dienā, 50,5 %, lietojot 10 mg dienā, un 54,5 %, lietojot 25 mg dienā. III fāzes pētījumos ACR atbildes reakcijas rādītājs lietojot 20 mg leflunomīda dienā, salīdzinot ar placebo, bija 54,6 % salīdzinot ar 28,6 % (pētījums MN301) un 49,4 %, salīdzinot ar 26,3 % (pētījums US301). Pēc 12 mēnešu aktīvas terapijas ACR atbildes reakcijas rādītājs leflunomīda grupā bija 52,3 % (pētījumi MN301/303), 50,5 % (pētījums MN302) un 49,4 % (pētījums US301), salīdzinot ar 53,8 % (pētījumi MN301/303) sulfasalazīna grupā, 64,8 % (pētījums MN302) un 43,9 % (pētījums US301) pacientiem metotreksāta grupā. Pētījumā MN302 leflunomīda efektivitāte, salīdzinot ar metotreksātu, bija būtiski zemāka, tomēr pētījumā US301, vērtējot primāros efektivitātes rādītājus nav būtiskas atšķirības starp leflunomīdu un metotreksātu. Atšķirības starp leflunomīdu un sulfasalazīnu (pētījums MN301) nenovēroja. Leflunomīda ārstnieciskā iedarbība parādījās pēc 1 mēneša, stabilizējās no 3 līdz 6 mēnešu laikā un turpinājās visā terapijas laikā.

Randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu līdzvērtības pētījumā salīdzināja divu dažādu leflunomīda uzturošo dienas devu, proti, 10 mg un 20 mg, efektivitāti. No rezultātiem var secināt, ka efektivitātes rezultāti bija labvēlīgāki 20 mg uzturošajai devai, bet no otras puses, drošības rezultāti bija labvēlīgāki 10 mg uzturošajai devai.

Pediātriskā populācija

Leflunomīds tika pētīts vienā daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 94 pacienti (47 katrā grupā) ar poliartikulāru juvenīlā reimatoīdā artrīta norisi. Pacienti bija 3–17 gadus veci ar aktīvu poliartikulāru JRA gaitu neatkarīgi no slimības sākuma veida un iepriekš nebija lietojuši ne metotreksātu, ne leflunomīdu. Šajā pētījumā leflunomīda piesātinošo un uzturošo devu noteica, pamatojoties uz trim ķermeņa masas grupām: <20 kg, 20–40 kg un >40 kg. Pēc 16 nedēļas ilgas ārstēšanas atbildes reakcijas rādītāju atšķirība statistiski nozīmīga par labu metotreksātam attiecībā uz JRA uzlabošanās definīciju (DOI – *Definition of Improvement*) ≥ 30 % ($p = 0,02$). Pacientiem, kuriem novēroja atbildes reakciju, tā saglabājās 48 nedēļu laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Leflunomīda un metotreksāta nevēlamo blakusparādību profils ir līdzīgs, taču vieglākiem cilvēkiem lietotā deva izraisīja relatīvi mazāku iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šie dati neļauj sniegt ieteikumus par efektīvu un drošu devu.

Psoriātiskais artrīts

Leflunomīda efektivitāte tika pierādīta vienā kontrolētā, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 3L01 188 pacientiem ar psoriātisko artrītu, kuri tika ārstēti ar 20 mg dienā. Ārstēšanas ilgums bija 6 mēneši.

Leflunomīds 20 mg dienā bija ievērojami pārāks par placebo, samazinot artrīta simptomus pacientiem ar psoriātisko artrītu: PsARC (*Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria*) atbildes reakciju pēc 6 mēnešiem novēroja 59 % pacientu leflunomīda grupā un 29,7 % pacientu placebo grupā ($p < 0,0001$). Leflunomīda ietekme uz funkcijas uzlabošanos un ādas bojājumu samazināšanos bija neliela.

Pētījumi pēcreģistrācijas periodā

Randomizētā pētījumā tika vērtēts klīniskās efektivitātes atbildes reakcijas rādītājs agrāk ar DMARD neārstētiem pacientiem (n = 121) ar agrīnu RA, kas divās paralēlās grupās trīs dienas ilgā dubultmaskētā sākumperiodā saņēma 20 mg vai 100 mg leflunomīda dienā. Šim sākumperiodam sekoja trīs mēnešus ilgs atklāts uzturošas terapijas periods, kurā abas grupas saņēma 20 mg leflunomīda dienā. Pētītajā populācijā izmantojot piesātinošās devas lietošanas shēmu, netika novērots lielāks kopējais ieguvums. Abās grupās iegūtie drošuma dati atbilda zināmajām leflunomīda drošuma profilam, tomēr pacientiem, kuri saņēma 100 mg lielu leflunomīda piesātinošo devu, bija lielāka ar kuģa-zarnu traktu saistītu blakusparādību sastopamība, kā arī aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās tendence.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pirmā loka metabolismā (gredzena šķelšana) zarnu sienīnās un aknās leflunomīds ātri pārvēršas par aktīvo metabolītu A771726. Pētījumā ar radioaktīvi iezīmētu ¹⁴C-leflunomīdu trim veseliem brīvprātīgajiem neizmainītu leflunomīdu plazmā, urīnā un fecēs nekonstatēja. Citos pētījumos retos gadījumos plazmā ir konstatēts neizmainīts leflunomīds, taču tā koncentrācija plazmā bija ng/ml līmenī. Vienīgais konstatētais radioaktīvi iezīmētais metabolīts plazmā bija A771726. Šis metabolīts nodrošina praktiski visu leflunomīda aktivitāti *in vivo*.

Uzsūkšanās

¹⁴C pētījumā iegūtie dati par izvadīšanu liecināja, ka uzsūcas vismaz aptuveni 82 – 95 % devas. Laiks līdz maksimālajai A771726 koncentrācijai plazmā ir ļoti atšķirīgs; un pēc vienreizējas devas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 – 24 stundu laikā. Leflunomīdu var lietot ēšanas laikā, jo uzsūkšanās apjoms pēc ēšanas un tukšā dūšā ir līdzīgs. Ļoti ilgā A771726 eliminācijas pusperioda (aptuveni 2 nedēļas) dēļ, lai panāktu ātrāku A771726 līdzsvara koncentrācijas sasniegšanu, klīniskajos pētījumos izmantoja piesātinošo devu – 100 mg 3 dienas. Aprēķināts, ka, nelietojot piesātinošo devu, līdzsvara koncentrācijas panākšanai zāles būtu jālieto gandrīz divus mēnešus. Vairāku devu pētījumos pacientiem ar reimatoīdo artrītu devu robežās no 5 līdz 25 mg A771726 farmakokinētiska bija lineāra. Šajos pētījumos klīniskā iedarbība bija cieši saistīta ar A771726 koncentrāciju plazmā un leflunomīda dienas devu. Lietojot devu 20 mg dienā, A771726 vidējā koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 35 µg/ml. Līdzsvara stāvoklī salīdzinājumā ar vienreizēju devu koncentrācija plazmā ir aptuveni 33–35 reizes augstāka.

Izkliede

Cilvēka plazmā A771726 izteikti saistās ar olbaltumvielām (albumīniem). A771726 nesaistītā frakcija ir aptuveni 0,62 %. Terapeitiskās koncentrācijas robežās A771726 saistīšanās ir lineāra. Nedaudz samazinātu un mainīgu A771726 saistīšanos plazmā novēro pacientiem ar reimatoīdo artrītu vai hronisku nieru mazspēju. Izteiktā A771726 saistīšanās ar olbaltumvielām varētu izspiest citas zāles, kuras izteikti saistās ar olbaltumvielām. Tomēr *in vitro* pētījumā par saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām mijiedarbībā ar varfarīnu, kura koncentrācija bija klīniski nozīmīga, mijiedarbība netika konstatēta. Līdzīgi pētījumi liecināja, ka ibuprofēns un diklofenaks neizspieda A771726, savukārt tolbutamīda klātbūtnē A771726 nesaistītā frakcija palielinājās 2–3 reizes. A771726 aizvietoja ibuprofēnu, diklofenaku un tolbutamīdu, taču šo zāļu nesaistītā frakcija palielinās tikai par 10 – 50 %. Datu par šīs ietekmes klīnisko nozīmi nav. Atbilstoši izteiktajai spējai saistīties ar proteīniem A771726 ir mazs šķīstamais izkļedes tilpums (aptuveni 11 litri). Atvieglotu saistīšanos ar eritrocītiem nenovēro.

Biotransformācija

Leflunomīds tiek metabolizēts līdz vienam primārajam metabolītam (A771726) un daudziem nenozīmīgiem metabolītiem, tai skaitā TFMA (4-trifluormetilānilīns). Leflunomīda metabolisko biotransformāciju par A771726 un turpmāko A771726 metabolismu nekontrolē viens enzīms, un šis savienojums ir konstatēts mikrosomālajās un citosola šūnu frakcijās. Mijiedarbības pētījumi ar

cimetidīnu (nespecifisks citohroma P450 inhibitors) un rifampicīnu (nespecifisks citohroma P450 inducētājs) liecina, ka *in vivo* CYP enzīmi leflunomīda metabolismā ir iesaistīti tikai nelielā apmērā.

Eliminācija

A771726 eliminācija ir lēna, un tai raksturīgs šķietamais klīrenss aptuveni 31 ml/h. Eliminācijas pusperiods pacientiem ir aptuveni 2 nedēļas. Pēc radioaktīvi iezīmētas leflunomīda devas lietošanas radioaktivitāte vienādā apmērā tika izvadīta gan ar fēcēm (iespējams, žults eliminācijas ceļā), gan ar urīnu. A771726 joprojām bija nosakāms urīnā un fēcēs 36 dienas pēc vienreizējas devas lietošanas. Nozīmīgākie metabolīti urīnā bija no leflunomīda atvasinātie glikuronīda produkti (galvenokārt paraugos, kuri ņemti 0 – 24 stundu laikā) un A771726 oksanilīnskābes atvasinājums. Galvenā komponente fēcēs bija A771726.

Pierādīts, ka suspensijas veidā pagatavots aktivētās ogles pulveris vai kolestiramīns, lietojot perorāli, cilvēka organismā ātri un būtiski paātrina A771726 izvadīšanu un pazemina tā koncentrāciju plazmā (skatīt 4.9. apakšpunktu). Uzskata, ka tas tiek panākts ar gastrointestinālās dialīzes mehānismu un/vai enterohepatiskās recirkulācijas pārtraukšanu.

Nieru darbības traucējumi

Leflunomīdu nozīmēja vienreizējas perorālas 100 mg devas veidā 3 hemodialīzes pacientiem un 3 pacientiem, kuriem veica pastāvīgu peritoneālo dialīzi (CAPD – *continuous peritoneal dialysis*). Personām, kurām veica CAPD, A771726 farmakokinētika bija līdzīga kā veseliem brīvprātīgajiem. Pacientiem, kuriem veica hemodialīzi, novērojam ātrāku A771726 izvadīšanu, kuras iemesls nebija zāļu ekstrakcija dializātā.

Aknu darbības traucējumi

Dati par pacientu ar aknu darbības traucējumiem ārstēšanu nav pieejami. Aktīvais metabolīts A771726 izteikti saistās ar olbaltumvielām un no organisma tiek izvadīts aknu metabolisma un žults sekrēcijas ceļā. Aknu darbības traucējumi var ietekmēt šos procesus.

Pediātriskā populācija

A771726 farmakokinētika pēc leflunomīda perorālas lietošanas pētīta 73 pediātriskajiem pacientiem ar poliartikulāru juvenīlā reimatoīdā artrīta (JRA) norisi, kuru vecums bija no 3 līdz 17 gadiem. Šo pētījumu populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti liecināja, ka pediātriskajiem pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 40 kg ir pazemināta A771726 sistēmiskā iedarbība (nosakot pēc C_{ss}) salīdzinājumā ar pieaugušiem reimatoīdā artrīta pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Dati par farmakokinētiku gados vecākiem pacientiem (> 65 gadi) ir ierobežoti, taču tie atbilst farmakokinētikas datiem gados jaunākiem pieaugušajiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Perorāli un intraperitoneāli lietots leflunomīds ir pētīts akūtās toksicitātes pētījumos ar pelēm un žurkām. Atkārtoti perorāli lietojot leflunomīdu pelēm līdz 3 mēnešu garumā, žurkām un suņiem līdz 6 mēnešu garumā un pērtiķiem līdz 1 mēneša garumā, atklāja, ka galvenie toksicitātes mērķa orgāni ir kaulu smadzenes, asinis, kuņģa-zarnu trakts, āda, liesa, aizkrūts dziedzeris un limfmezgli. Galvenās parādības bija anēmija, leukopēnija, samazināts trombocītu skaits un panmielopātija, un tie atspoguļo savienojuma pamata darbības mehānismu (DNS sintēzes inhibīciju). Žurkām un suņiem tika konstatēti Heinca ķermenīši un/vai Hovela-Džollija ķermenīši. Citas parādības, ko atklāja sirdī, aknās, radzenē un elpceļos, varētu būt izskaidrojamas ar infekcijām imūnās sistēmas nomākuma dēļ. Dzīvniekiem toksicitāti konstatēja, lietojot devas, kas līdzvērtīgas terapeitiskajām devām cilvēkiem.

Leflunomīds nebija mutagēns. Tomēr otršķirīgais metabolīts TFMA (4-trifluormetilānilīns) izraisīja klastogenitāti un punktveida mutācijas *in vitro*, taču informācija par tā spēju izraisīt šādas parādības *in vivo* bija nepietiekama.

Kancerogenitātes pētījumā ar žurkām leflunomīdam nebija kancerogēna potenciāla. Kancerogenitātes pētījumā ar pelēm lielākās devas grupā tēviņiem novēroja palielinātu ļaundabīgas limfomas sastopamību, par kuras cēloni uzskatīja imūnsupresīvu leflunomīda iedarbību. Peļu mātītēm konstatēja no devas atkarīgu bronhu un alveolu adenomu un karcinomu sastopamības palielināšanos. Pētījumos ar pelēm iegūto rezultātu nozīme attiecībā uz leflunomīda klīnisko lietošanu nav skaidra.

Dzīvnieku modeļos leflunomīds nebija antigēns.

Lietojot cilvēkiem paredzēto terapeitisko devu robežās, leflunomīds bija embriotoksisks un teratogēns žurkām un trušiem, un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos tam bija nelabvēlīga ietekme uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem. Fertilitāte nemazinājās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Repo 10 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Povidons

A tipa krosprovidons

Preželatinizēta ciete (kukurūzas)

Talks

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Bezūdens laktoze

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Titāna dioksīds (E171)

Polidekstroze (E1200)

Hipromeloze (E464)

Trietilcitrāts (E1505)

Makrogols 8000

Repo 20 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Povidons

A tipa krosprovidons

Preželatinizēta ciete (kukurūzas)

Talks

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Bezūdens laktoze

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Titāna dioksīds (E171)

Hipromeloze (E464)

Makrogols 400

Zāles vairs nav reģistrētas

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Polisorbāts (E433)
Hinolīna dzeltenā alumīnija laka (E104)
Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Repsol 10 mg apvalkotās tabletes
ABPE tablešu iepakojumi: 2 gadi.
Blisteri: 2 gadi.

Repsol 20 mg apvalkotās tabletes
ABPE tablešu iepakojumi: 2 gadi.
Blisteri: 18 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

ABPE iepakojumi: Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Blisteri: Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE tablešu iepakojums ar skrūvējamu polipropilēna vāciņu. Iepakojumu lielums: 30 un 100 apvalkotās tabletes.

OPA/Alu/PVH-alumīnija blisteri. Iepakojumu lielums: 28, 30 un 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/674/001-010

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 14. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU
ZĀĻU LIETOŠANU

Zāles vajadzīgas reģistrētas

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I Pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka visi ārsti, kuri varētu parakstīt/lietot Repso, saņem ārstiem paredzētu izglītojošo materiālu paketi, kurā ir iekļauts:

- zāļu apraksts;

- lietošanas instrukcija ārstiem.

Ārstiem paredzētajā lietošanas instrukcijā jābūt iekļautai šādai pamatinformācijai:

- par to, ka pastāv smagu aknu bojājumu risks, kura dēļ ir svarīgi regulāri noteikt AlAT (SGPT) līmeni, lai kontrolētu aknu darbību. Ārstiem paredzētā lietošanas instrukcija sniegs informāciju par devas samazināšanu, zāļu lietošanas pārtraukšanu un zāļu pilnīgas izvadīšanas procedūru;
- par konstatēto sinerģiskas hepato- vai hematotoksicitātes risku, kas saistīts ar kombinētu terapiju, kuras laikā vienlaicīgi tiek lietotas citas slimību modificējošas antireimātiskas zāles (piemēram, metotreksāts);
- par to, ka iespējams teratogenitātes risks, kura dēļ jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, kamēr leflunomīda koncentrācija plazmā nav atbilstošā līmenī. Ārsti un pacienti jāinformē, ka ir pieejams īpašs pakalpojums, ar kura palīdzību iespējams saņemt informāciju par iespējam laboratoriski noteikt leflunomīda koncentrāciju plazmā;
- par to, ka pastāv infekciju (tai skaitā oportūnistisku infekciju) risks, kā arī informācijai par kontrindikācijām lietošanai pacientiem ar imūnās sistēmas darbības traucējumiem;
- par to, ka pacienti jākonsultē par nozīmīgu risku, kas saistīts ar leflunomīda terapiju, kā arī par atbilstošiem piesardzības pasākumiem šo zāļu lietošanas laikā.

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE/BLISTERIEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Repsol 10 mg apvalkotās tabletes
leflunomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tabletes jānorij veselas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/674/003 28 apvalkotās tabletes
EU/1/11/674/004 30 apvalkotās tabletes
EU/1/11/674/005 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĀ RAKSTĀ

Repsol 10 mg apvalkotās tabletes

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Repro 10 mg apvalkotās tabletes
leflunomidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE/PUDELES IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Repsol 10 mg apvalkotās tabletes
leflunomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tabletes jānorij veselas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/674/001 30 apvalkotās tabletes
EU/1/111/674/002 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Repsol 10 mg apvalkotās tabletes

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Repso 10 mg apvalkotās tabletes/leflunomide
leflunomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 10 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/674/001 30 apvalkotās tabletes

EU/1/11/674/002 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Repsol 10 mg apvalkotās tabletes

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE/BLISTERIEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Repsol 20 mg apvalkotās tabletes
leflunomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tabletes jānorij veselas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/674/008 28 apvalkotās tabletes
EU/1/11/674/009 30 apvalkotās tabletes
EU/1/11/674/010 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĀ RAKSTĀ

Repso 20 mg apvalkotās tabletes

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Repro 20 mg apvalkotās tabletes
leflunomidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE/PUDELES IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Repsol 20 mg apvalkotās tabletes
Leflunomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tabletes jānorij veselas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/674/006 30 apvalkotās tabletes
EU/1/11/674/007 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Repsol 20 mg apvalkotās tabletes

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Repsol 20 mg apvalkotās tabletes
leflunomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 20 mg leflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/674/006 30 apvalkotās tabletes
EU/1/11/674/007 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Repsol 20 mg apvalkotās tabletes

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Repso 10 mg apvalkotās tabletes leflunomidum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Repso un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Repso lietošanas
3. Kā lietot Repso
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Repso
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Repso un kādam nolūkam to lieto

Repso pieder zāļu grupai, ko sauc par pretreimatisma zālēm. Tās satur aktīvo vielu leflunomīdu.

Repso lieto, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar aktīvu reimatoīdo artrītu vai aktīvu psoriātisko artrītu.

Reimatoīdais artrīts ir kropļojošs artrīta veids. Simptomi ir locītavu iekaisums, pietūkums, apgrūtinātas kustības un sāpes. Citi simptomi, kuri ietekmē visu organismu, ir ēstgribas zudums, drudzis, enerģijas trūkums un anēmija (nepietiekams sarkano asins šūnu (eritrocītu) skaits).

Psoriātiskais artrīts ir psoriāzes un artrīta kombinācija. Simptomi ir locītavu iekaisums, pietūkums, apgrūtinātas kustības, sāpes un sarkani, zvīņojošies plankumi uz ādas (ādas bojājumi).

2. Kas Jums jāzina pirms Repso lietošanas

Nelietojiet Repso šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret leflunomīdu (īpaši smaga ādas reakcija, bieži kopā ar drudzi, sāpēm locītavās, sarkaniem plankumiem uz ādas vai tūlnām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroms) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai Jums ir alerģija pret teriflunomīdu (lieto multiplās sklerozes ārstēšanai);
- ja Jums ir **aknu darbības traucējumi**;
- ja Jums ir smags stāvoklis, kurš ietekmē **imūno sistēmu**, piemēram, AIDS;
- ja Jums ir **kaulu smadzeņu darbības traucējumi** vai ja Jums ir zems sarkano, balto asins šūnu vai trombocītu skaits citu iemeslu, ne reimatoīdā vai psoriātiskā artrīta, dēļ;
- ja Jums ir **smaga infekcija**;
- ja Jums ir **vidēji smagi un smagi nieru darbības traucējumi**;
- ja Jums ir **ļoti zems olbaltumvielu līmenis asinīs** (hipoproteinēmija);
- ja esat **grūtniece**, domājat, ka Jums **varētu būt grūtniecība**, vai **barojat bērnu ar krūti**;
- ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā un nelietojat efektīvu kontracepciju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Repso lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums jau ir **zems sarkano vai balto asins šūnu skaits** (anēmija vai leikopēnija), **zems trombocītu skaits**, kura dēļ var pastiprināties asiņošana vai asinsizplūdumi (trombocitopēnija),

- pavājināta kaulu smadzeņu funkcija** vai ja Jums ir nepareizas kaulu smadzeņu darbības risks, Jūsu ārsts var Jums ieteikt lietot noteiktas zāles, lai paātrinātu Repso izvadīšanu no Jūsu organisma;
- ja Jums rodas **pietūkušas, jutīgas smaganas, čūlas un kustīgi zobi** (infekcioza mutes dobuma slimība, ko pazīst kā čūlaino stomatītu), Jums jāsažinās ar savu ārstu, kurš Jums var ieteikt pārtraukt Repso lietošanu;
 - ja Jūs **pārejat uz citu zāļu** lietošanu reimatoīdā artrīta ārstēšanai vai ja Jūs nesen esat lietojis zāles, kuras var būt kaitīgas Jūsu aknām vai asinīm, ārsts var Jums ieteikt lietot noteiktas zāles, lai paātrinātu Repso izvadīšanu no organisma, vai rūpīgi Jūs novērot, kad uzsākat lietot Repso;
 - ja Jums kādreiz ir bijusi **intersticiāla plaušu slimība** (elpas trūkums);
 - ja Jums kādreiz ir bijusi **tuberkuloze** vai esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir tuberkuloze vai kādreiz tā ir bijusi. ārsts var veikt izmeklējumus, lai pārliecinātos, vai Jums nav tuberkulozes;
 - ja esat **vīrietis** un vēlaties kļūt par tēvu. Tā kā nevar izslēgt, ka Repso var nonākt spermā, ārstēšanas laikā ir jālieto droša kontracepcija. Vīrietim, kas vēlas kļūt par tēvu, jākonsultējas ar ārstu, kas var ieteikt pārtraukt lietot Repso un izmantot noteiktas zāles, kas ātri un pietiekamā apjomā izvada Repso no organisma. Jums būs jāveic asins analīze, lai pārliecinātos, ka Repso ir pietiekami izvadīts no Jūsu organisma, un pēc tās veikšanas Jums būs jānogaida vēl 3 mēnešus pirms apaugļošanas.

Repso dažkārt var izraisīt asins, aknu, plaušu vai roku un kāju nervu darbības traucējumus. Tas var izraisīt dažas smagas alerģiskas reakcijas (tai skaitā zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]) vai palielināt smagas infekcijas iespējamību. Vairāk informācijas lasiet 4. punktā ("Iespējamās blakusparādības").

DRESS sākumā izpaužas ar gripai līdzīgiem simptomiem un izsitumiem uz sejas, tad izsitumu apvidus paplašinās un paaugstinās ķermeņa temperatūra, asins analīzēs konstatē paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un noteiktu balto asins šūnu skaita palielināšanos (eozinofilija), palielinās limfmezgli.

Pirms un pēc ārstēšanas ar Repso Jūsu ārsts regulāri veiks **asins analīzes**. To dara tādēļ, lai kontrolētu Jūsu asins šūnas un aknu darbību. Tā kā Repso var izraisīt asinsspiediena paaugstināšanos, ārsts arī regulāri pārbaudīs Jūsu asinsspiedienu.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir neizskaidrojama hroniska caureja. Diferenciālās diagnozes noteikšanai ārsts var veikt papildu pārbaudes.

Bērni un pusaudži

Repso nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Repso

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Īpaši, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm.

- **Citas zāles reimatoīdā artrīta ārstēšanai**, piemēram, pretmalārijas līdzekļus (piemēram, hlorohīnu vai hidroksihlorohīnu), zelta preparātus intramuskulāri vai iekšķīgi, D-penicilamīnu, azatioprīnu un citas imunitāti nomācošas zāles (piemēram, metotreksātu), jo šīs kombinācijas nav ieteicamas.
- **Varfarīnu** un citas iekšķīgas zāles, ko lieto, lai sašķidrīnātu asinis, jo nepieciešama kontrole, lai samazinātu šo zāļu blakusparādību risku.
- **Teriflunomīdu**, ko lieto multiplās sklerozes gadījumā.
- **Repaglinīdu, pioglitazonu, nateglinīdu vai rosiglitazonu**, ko lieto cukura diabēta gadījumā.
- **Daunorubicīnu, doksorubicīnu, paklitakselu vai topotekānu**, ko lieto vēža gadījumā.
- **Duloksetīnu**, ko lieto depresijas, urīna nesaturēšanas vai nieru slimības gadījumā cukura diabēta pacientiem.
- **Alosetronu**, ko lieto smagas caurejas gadījumā.
- **Teofilīnu**, ko lieto astmas gadījumā.

- **Tizanidīnu** – muskuļu atslābinātāju.
- **Perorālos kontraceptīvos līdzekļus** (kas satur etinilestradiolu un levonorgestrelu).
- **Cefakloru, benzilpenicilīnu** (penicilīnu G), **ciprofloksacīnu**, ko lieto pret infekcijām.
- **Indometacīnu, ketoprofēnu**, ko lieto pret sāpēm un iekaisumu.
- **Furosemīdu**, ko lieto sirds slimības gadījumā (diurētisks, urīndzenošs līdzeklis).
- **Zidovudīnu**, ko lieto HIV infekcijas gadījumā.
- **Rosuvastatīnu, simvastatīnu, atorvastatīnu, pravastatīnu**, ko lieto hiperholesterinēmijas (augsta holesterīna līmeņa asinīs) gadījumā.
- **Sulfasalazīnu**, ko lieto iekaisīgas zarnu slimības vai reimatoīdā artrīta gadījumā.
- **Kolestiramīnu** (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai un ar dzelti saistītas niezes ārstēšanai) vai aktivēto ogli, jo šīs zāles var samazināt Repso daudzumu, kas uzsūcas Jūsu organismā.
- **Cimetidīnu**, zāles, lai ārstētu grēmas un kuņģa čūlu.

Ja Jūs jau lietojat **nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus** (NPL) un/vai **kortikosteroīdus**, Jūs varat turpināt tos lietot arī pēc Repso lietošanas uzsākšanas.

Vakcinācija

Ja Jums jāsaņem jebkāda veida vakcīnas, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu. Dažas vakcīnas nedrīkst lietot Repso lietošanas laikā un noteiktu laiku pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Repso kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Alkohola lietošana Repso lietošanas laikā var palielināt aknu bojājuma iespējamību. Tādēļ ārstēšanas laikā **nav ieteicams** dzert alkoholu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Repso, ja Jūs esat **grūtniece** vai domājat, ka Jums varētu būt **grūtniecība**. Ja esat grūtniece vai Jums iestājas grūtniecība Repso lietošanas laikā, paaugstinās risks, ka Jūsu bērnam var būt nopietni iedzimti defekti. Sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst lietot Repso, nelietojot drošu kontracepciju un viņām ir jālieto droša kontracepcija līdz 2 gadiem pēc ārstēšanas.

Pastāstiet savam ārstam, ja plānojat grūtniecību pēc ārstēšanas ar Repso pārtraukšanas, jo Jums jāpārlicinās, ka Repso ir pilnīgi izvadīts no organisma pirms mēģiniet panākt grūtniecības iestāšanos. Tam var būt nepieciešami 2 gadi. Šo laiku var saīsināt līdz dažām nedēļām, izmantojot noteiktas zāles, kas paātrina Repso izvadīšanu no Jūsu organisma.

Jebkurā gadījumā ar asins analīzi jāapstiprina, ka Repso ir pietiekami izvadīts, un pirms grūtniecības iestāšanās ne mazāk kā mēnesi vēl jānogaida.

Papildu informāciju par laboratoriskiem izmeklējumiem jautājiet savam ārstam.

Ja Jums ir aizdomas, ka Repso lietošanas laikā vai divu gadu laikā pēc terapijas beigām iestājusies grūtniecība, Jums **nekavējoties** jāsaņemas ar savu ārstu, lai veiktu grūtniecības testu. Ja testa rezultāti apstiprina grūtniecības iestāšanos, Jūsu ārsts var sākt ārstēšanu ar noteiktām zālēm, lai ātri un pietiekamā apjomā izvadītu Repso no organisma, tādējādi samazinot risku Jūsu bērnam.

Nelietojiet Repso bērna **barošanas ar krūti** periodā, jo leflunomīds nonāk mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Repso var izraisīt reiboni. Tas var ietekmēt Jūsu spēju pienācīgi koncentrēties vai reaģēt. **Ja tā notiek ar Jums, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.**

Repso satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Repso

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārstam, kurš Jums uzsāk lietot Repso un Jūs uzrauga šo zāļu lietošanas laikā, ir jābūt pieredzējušam reimatoīdā un psoriātiskā artrīta ārstēšanā.

Parastā sākuma deva ir 100 mg vienu reizi dienā 3 dienas. Pēc tam deva ir šāda:

- reimatoīdā artrīta gadījumā: 10 mg vai 20 mg vienu reizi dienā atkarībā no slimības smaguma;
- psoriātiskā artrīta gadījumā: 20 mg vienu reizi dienā.

Repso tabletes **jānorij veselas, uzdzerot lielu daudzumu ūdens**. Repso tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Pirms sajūtīsiet stāvokļa uzlabošanos, paies 4 – 6 nedēļas. Daži cilvēki pamanīs tālāku uzlabošanos pēc 4–6 mēnešus ilgas ārstēšanas.

Parasti Jūs lietosiet Repso ilgstoši.

Ja esat lietojis Repso vairāk nekā noteikts

Ja Jūs vai kāda cita persona lietojāt lielu daudzumu tablešu vienā reizē vai ja domājat, ka kādu tableti ir lietojis bērns, nekavējoties sazinieties ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu vai savu ārstu. Lūdzu, paņemiet līdzi uz slimnīcu vai pie ārsta šo instrukciju, atlikušās tabletes un iepakojumu, lai viņi zinātu, kādas tabletes ir lietotas.

Ja esat aizmirsis lietot Repso

Ja esat aizmirsis vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. **Nelietojiet dubultu devu**, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam un pārtrauciet Repso lietošanu:

- ja jūtat **vājumu**, apreibumu vai reiboni vai ja Jums ir **apgrūtināta elpošana**, jo tās var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- ja Jums rodas **izsitumi uz ādas** vai **čūlas mutes dobumā**, jo tas var liecināt par smagām, dažkārt dzīvībai bīstamām reakcijām (piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi, *erythema multiforme*, zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]), skatīt 2. punktu.

Nekavējoties ziņojiet ārstam, ja Jums rodas:

- **bāla ādas krāsa, nogurums** vai **asinsizplūdums**, jo tas var liecināt par smagiem asinsrades traucējumiem, kuru cēlonis ir dažāda veida asins šūnu, kuras veido asinis, skaita līdzsvara traucējumiem;
- **nogurums, sāpes vēderā** vai **dzelte** (acu baltumu vai ādas dzelte), jo tas var liecināt par smagu stāvokli, piemēram, aknu mazspēju, kas var būt letāla;
- jebkādi infekcijas simptomi, piemēram, **drudzis, iekaisis kakls** vai **klepus**, jo šīs zāles var palielināt smagas infekcijas, kura var būt bīstama dzīvībai, iespējamību.
- **klepus** vai **elpošanas traucējumi**, jo tas var liecināt par plaušu darbības traucējumiem (intersticiālu plaušu slimību vai plaušu hipertensiju);
- neparasta plaukstu vai pēdu tirpšana, vājums vai sāpes, jo šīs parādības var liecināt par nervu darbības traucējumiem (perifēru neiropātiju).

Citas blakusparādības

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Nedaudz paaugstināts asinsspiediens.
- Nedaudz samazināts balto asins šūnu skaits, kas palielina infekciju iespējamību (leikopēnija).
- Ādas sajūtas, t.i., dedzinoša sajūta, durstoša sajūta, nieze vai kņudināšanas sajūta (parestēzija).
- Galvassāpes.
- Reibonis.
- Caureja.
- Kolīts.
- Slikta dūša.
- Vemšana.
- Čūlas vai iekaisums mutes dobumā.
- Vēdersāpes.
- Pastiprināta matu izkrišana.
- Ekzēma.
- Izsitumi.
- Nieze.
- Sausa āda.
- Sāpes, pietūkums un jutīgums, visbiežāk plaukstās, plaukstu locītavā vai pēdās.
- Paaugstināts noteiktu enzīmu līmenis asinīs (kreatīna fosfokināze).
- Ēstgribas zudums.
- Ķermeņa masas samazināšanās (parasti nenozīmīga).
- Spēka trūkums vai zudums (vājums).
- Vieglas alerģiskas reakcijas.
- Paaugstināti dažu aknu testu rezultāti.
- Roku vai kāju nervu darbības traucējumi (perifēra neuropātija).

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Samazināts sarkano asins šūnu skaits, kā rezultātā āda var kļūt bāla un rasties nespēks vai elpas trūkums (anēmija).
- Nedaudz samazināts trombocītu skaits, kas paaugstina asiņošanas vai asinsizplūduma risku.
- Garšas traucējumi.
- Nātrene.
- Cīpslu plīsumi.
- Zems kālija līmenis asinīs, kas var izraisīt muskuļu vājumu vai sirds ritma traucējumus.
- Paaugstināts tauku (holesterīna un triglicerīdu) līmenis asinīs.
- Pazemināts fosfātu līmenis asinīs.
- Trauksme.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Izteikti paaugstināts asinsspiediens.
- Visu asins šūnu skaita samazināšanās (pancitopēnija).
- Izteikti samazināts balto asins šūnu skaits, kas palielina infekciju iespējamību (leikopēnija).
- Asins šūnu, ko sauc par eozinofiliem leukocītiem, skaita palielināšanās (eozinofilija).
- Plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība), kas var būt letāls.
- Paaugstināts laktātdehidrogenāzes (asins enzīma) līmenis.
- Smagas infekcijas (tai skaitā sepse), kas var būt letāla.
- Hepatīts (aknu iekaisums).
- Ādas vai acu baltumu dzelte, kuras cēlonis ir aknu darbības traucējumi vai ar asinīm saistīti traucējumi (dzelte).

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- Infekcija, kurai raksturīgs stiprs drudzis, kakla iekaisums, ādas bojājumi un izteikta balto asins šūnu skaita samazināšanās (agranulocitoze).
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa stipras sāpes vēderā un muguras sāpes.

- Smagas, dažkārt dzīvībai bīstamas reakcijas (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, *erythema multiforme*).
- Smaga alerģiska reakcija.
- Siko asinsvadu iekaisums (vaskulīts, tai skaitā nekrotizējošu ādas vaskulītu).
- Smags aknu bojājums (t.i., aknu mazspēja, aknu nekroze), kas var būt letāls.

Citu blakusparādību, piemēram, nieru mazspējas, pazeminātas urīnskābes koncentrācijas asinīs, plaušu hipertensijas, vīriešu neauglības (kas ir atgriezeniska pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas), ādas vilkēdes (raksturīgi izsitumi/eritēma ādas zonās, kas bijušas pakļautas gaismas iedarbībai), psoriāzes (pirmreizējas vai paasinājuma) un DRESS (skatīt augstāk un 2. punktu) rašanās biežums nav zināms.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Repso

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blistera vai tablešu iepakojuma pēc "Der. līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādīta mēneša pēdējo dienu.

Tabletēm tablešu iepakojumos: Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Tabletēm blisteros: Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Repso satur

- Aktīvā viela ir leflunomīds.
 - Katra apvalkotā tablete satur 10 mg leflunomīda.
- Citas sastāvdaļas ir (skatīt 2. punktu "Repso satur laktozi")
 - Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, povidons, A tipa krospovidons, preželatinēta ciete (kukurūzas), talks, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, bezūdens laktoze un magnija stearāts.
 - Tabletes apvalks: titāna dioksīds, polidekstroze, hipromeloze, trietilcitrāts un makrogols 8000.

Repso ārējais izskats un iepakojums

Repso 10 mg apvalkotās tabletes ir baltas, apaļas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "10" vienā pusē un "L" otrā pusē.

Repso ir pieejams tablešu iepakojumos pa 30 un 100 apvalkotajām tabletēm.

Repso ir pieejams blisteru iepakojumos pa 28, 30 un 100 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem
Nīderlande

Ražotājs

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

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

Κόπος

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

Latvija

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Repo 20 mg apvalkotās tabletes leflunomidum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Repo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Repo lietošanas
3. Kā lietot Repo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Repo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Repo un kādam nolūkam to lieto

Repo pieder zāļu grupai, ko sauc par pretreimatisma zālēm. Tās satur aktīvo vielu leflunomīdu.

Repo lieto, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar aktīvu reimatoīdo artrītu vai aktīvu psoriātisko artrītu.

Reimatoīdais artrīts ir kropļojošs artrīta veids. Simptomi ir locītavu iekaisums, pietūkums, apgrūtinātas kustības un sāpes. Citi simptomi, kuri ietekmē visu organismu, ir ēstgribas zudums, drudzis, enerģijas trūkums un anēmija (nepietiekams sarkano asinsšūnu (eritrocītu) skaits).

Psoriātiskais artrīts ir psoriāzes un artrīta kombinācija. Simptomi ir locītavu iekaisums, pietūkums, apgrūtinātas kustības, sāpes un sarkani, zvīņojošies plankumi uz ādas (ādas bojājumi).

2. Kas Jums jāzina pirms Repo lietošanas

Nelietojiet Repo šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret leflunomīdu (jo īpaši smaga ādas reakcija, bieži kopā ar drudzi, sāpēm locītavās, sarkaniem plankumiem uz ādas vai tulznām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroms) vai kādu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai Jums ir alerģija pret teriflunomīdu (lieto multiplās sklerozes ārstēšanai).
- ja Jums ir **aknu darbības traucējumi**;
- ja Jums ir smags stāvoklis, kurš ietekmē **imūno sistēmu**, piemēram, AIDS;
- ja Jums ir **kaulu smadzeņu darbības traucējumi** vai ja Jums ir zems sarkano, balto asins šūnu vai trombocītu skaits citu iemeslu, ne reimatoīdā vai psoriātiskā artrīta, dēļ;
- ja Jums ir **smaga infekcija**;
- ja Jums ir **vidēji smagi un smagi nieru darbības traucējumi**;
- ja Jums ir **ļoti zems olbaltumvielu līmenis asinīs** (hipoproteīnēmija);
- ja esat **grūtniece**, domājat, ka Jums **varētu būt** grūtniecība, vai barojat bērnu ar krūti;
- ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā un nelietojat efektīvu kontracepciju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Repo lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums jau ir **zems sarkano vai balto asins šūnu skaits** (anēmija vai leikopēnija), **zems trombocītu skaits**, kura dēļ var pastiprināties asiņošana vai asinsizplūdumi (trombocitopēnija), **pavājināta kaulu smadzeņu funkcija** vai ja Jums ir nepareizas kaulu smadzeņu darbības risks, Jūsu ārsts var Jums ieteikt lietot noteiktas zāles, lai paātrinātu Repso izvadīšanu no Jūsu organisma;
- ja Jums rodas **pietūkušas, jutīgas smaganas, čūlas un kustīgi zobi** (infekcioza mutes dobuma slimība, ko pazīst kā čūlaino stomatītu), Jums jāsažinās ar savu ārstu, kurš Jums var ieteikt pārtraukt Repso lietošanu;
- ja Jūs **pārejat uz citu zāļu** lietošanu reimatoīdā artrīta ārstēšanai vai ja Jūs nesen esat lietojis zāles, kuras var būt kaitīgas Jūsu aknām vai asinīm, ārsts var Jums ieteikt lietot noteiktas zāles, lai paātrinātu Repso izvadīšanu no organisma, vai rūpīgi Jūs novērot, kad uzsākat lietot Repso.
- ja Jums kādreiz ir bijusi **intersticiāla plaušu slimība** (elpas trūkums);
- ja Jums kādreiz ir bijusi **tuberkuloze** vai esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir tuberkuloze vai kādreiz tā ir bijusi. Ārsts var veikt izmeklējumus, lai pārliecinātos, vai Jums nav tuberkulozes;
- ja esat **vīrietis** un vēlaties kļūt par tēvu. Tā kā nevar izslēgt, ka Repso var nonākt spermā, ārstēšanas laikā ir jālieto droša kontracepcija. Vīrietim, kas vēlas kļūt par tēvu, jākonsultējas ar ārstu, kas var ieteikt pārtraukt lietot Repso un izmantot noteiktas zāles, kas ātri un pietiekamā apjomā izvada Repso no organisma. Jums būs jāveic asins analīze, lai pārliecinātos, ka Repso ir pietiekami izvadīts no Jūsu organisma, un pēc tās veikšanas Jums būs jānogaida vēl 3 mēnešus pirms apaugļošanas.

Repso dažkārt var izraisīt asins, aknu, plaušu vai roku un kāju nervu darbības traucējumus. Tas var izraisīt dažas smagas alerģiskās reakcijas (tai skaitā zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]) vai palielināt smagas infekcijas iespējamību. Vairāk informācijas lasiet 4. punktā ("Iespējamās blakusparādības").

DRESS sākumā izpaužas ar gripai līdzīgiem simptomiem un izsitumiem uz sejas, tad izsitumu apvidus paplašinās un paaugstinās ķermeņa temperatūra, asinsanalīzēs konstatē paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un noteiktu balto asins šūnu skaita palielināšanos (eozinofilija), palielinās limfmezgli.

Pirms un pēc ārstēšanas ar Repso Jūsu ārsts regulāri veiks **asinsanalīzes**. To dara tādēļ, lai kontrolētu Jūsu asins šūnas un aknu darbību. Tā kā Repso var izraisīt asinsspiediena paaugstināšanos, ārsts arī regulāri pārbaudīs Jūsu asinsspiedienu.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir neizskaidrojama hroniska caureja. Diferenciālās diagnozes noteikšanai ārsts var veikt papildu pārbaudes.

Bērni un pusaudži

Repso nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Repso

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Īpaši, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm.

- **Citas zāles reimatoīdā artrīta ārstēšanai**, piemēram, pretmalārijas līdzekļus (piemēram, hlorohīnu vai hidroksihlorohīnu), zelta preparātus intramuskulāri vai iekšķīgi, D-penicilamīnu, azatiopriņu un citas imunitāti nomācošas zāles (piemēram, metotreksātu), jo šīs kombinācijas nav ieteicamas.
- **Varfarīnu** un citas iekšķīgas zāles, ko lieto, lai sašķidrinātu asinis, jo nepieciešama kontrole, lai samazinātu šo zāļu blakusparādību risku.
- **Teriflunomīdu**, ko lieto multiplās sklerozes gadījumā.
- **Repaglinīdu, pioglitazonu, nateglinīdu vai rosiglitazonu**, ko lieto cukura diabēta gadījumā.
- **Daunorubicīnu, doksorubicīnu, paklitakselu vai topotekānu**, ko lieto vēža gadījumā.
- **Duloksetīnu**, ko lieto depresijas, urīna nesaturēšanas vai nieru slimības gadījumā cukura diabēta pacientiem.

- **Alosetronu**, ko lieto smagas caurejas gadījumā.
- **Teofilīnu**, ko lieto astmas gadījumā.
- **Tizanidīnu** – muskuļu atslābinātāju.
- **Perorālos kontraceptīvos līdzekļus** (kas satur etinilestradiolu un levonorgestrelu).
- **Cefakloru, benzilpenicilīnu** (penicilīnu G), **ciprofloksacīnu**, ko lieto pret infekcijām.
- **Indometacīnu, ketoprofēnu**, ko lieto pret sāpēm un iekaisumu.
- **Furosemīdu**, ko lieto sirds slimības gadījumā (diurētisks, urīndzenošs līdzeklis).
- **Zidovudīnu**, ko lieto HIV infekcijas gadījumā.
- **Rosuvastatīnu, simvastatīnu, atorvastatīnu, pravastatīnu**, ko lieto hiperholesterinēmijas (augsta holesterīna līmeņa asinīs) gadījumā.
- **Sulfasalazīnu**, ko lieto iekaisīgas zarnu slimības vai reimatoīdā artrīta gadījumā.
- **Kolestiramīnu** (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai un ar dzelti saistītas niezes ārstēšanai) vai aktivēto ogli, jo šīs zāles var samazināt Repso daudzumu, kas uzsūcas Jūsu organismā.
- **Cimetidīnu**, zāles, lai ārstētu grēmas un kuņģa čūlu.

Ja Jūs jau lietojat **nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus** (NPL) un/vai **kortikosteroīdus**, Jūs varat turpināt tos lietot arī pēc Repso lietošanas uzsākšanas.

Vakcinācija

Ja Jums jāsaņem jebkāda veida vakcīnas, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu. Dažas vakcīnas nedrīkst lietot Repso lietošanas laikā un noteiktu laiku pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Repso kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Alkohola lietošana Repso lietošanas laikā var palielināt aknu bojājuma iespējamību. Tādēļ ārstēšanas laikā **nav ieteicams** dzert alkoholu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Repso, ja Jūs esat **grūtniece** vai domājat, ka Jums varētu būt **grūtniecība**. Ja esat grūtniece vai Jums iestājas grūtniecība Repso lietošanas laikā, paaugstinās risks, ka Jūsu bērnam var būt nopietni iedzimti defekti. Sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst lietot Repso, nelietojot drošu kontracepciju un viņām ir jālieto droša kontracepcija līdz 2 gadus pēc ārstēšanas.

Pastāstiet savam ārstam, ja plānojat grūtniecību pēc ārstēšanas ar Repso pārtraukšanas, jo Jums jāpārliecinās, ka Repso ir pilnīgi izvadīts no organisma pirms mēģiniet panākt grūtniecības iestāšanos. Tam var būt nepieciešami 2 gadi. Šo laiku var saīsināt līdz dažām nedēļām, izmantojot noteiktas zāles, kas paātrina Repso izvadīšanu no Jūsu organisma.

Jebkurā gadījumā ar asins analīzi jāapstiprina, ka Repso ir pietiekami izvadīts, un pirms grūtniecības iestāšanās ne mazāk kā mēnesi vēl jānogaida.

Papildu informāciju par laboratoriskiem izmeklējumiem jautājiet savam ārstam.

Ja Jums ir aizdomas, ka Repso lietošanas laikā vai divu gadu laikā pēc terapijas beigām iestājusies grūtniecība, Jums **nekavējoties** jāsaņemas ar savu ārstu, lai veiktu grūtniecības testu. Ja testa rezultāti apstiprina grūtniecības iestāšanos, Jūsu ārsts var sākt ārstēšanu ar noteiktām zālēm, lai ātri un pietiekamā apjomā izvadītu Repso no organisma, tādējādi samazinot risku Jūsu bērnam.

Nelietojiet Repso bērna **barošanas ar krūti** periodā, jo leflunomīds nonāk mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Repso var izraisīt reiboni. Tas var ietekmēt Jūsu spēju pienācīgi koncentrēties vai reaģēt. **Ja tā notiek ar Jums, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.**

Repso satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Repso

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārstam, kurš Jums uzsāk lietot Repso un Jūs uzrauga šo zāļu lietošanas laikā, ir jābūt pieredzējušam reimatoīdā un psoriātiskā artrīta ārstēšanā.

Parastā sākuma deva ir 100 mg vienu reizi dienā 3 dienas. Pēc tam deva ir šāda:

- reimatoīdā artrīta gadījumā: 10 mg vai 20 mg vienu reizi dienā atkarībā no slimības smaguma.
- psoriātiskā artrīta gadījumā: 20 mg vienu reizi dienā.

Repso tabletes **jānorij veselas, uzdzerot lielu daudzumu ūdens**. Repso tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Pirms sajūtīsiet stāvokļa uzlabošanos, paies 4 – 6 nedēļas. Daži cilvēki pamanīs tālāku uzlabošanos pēc 4–6 mēnešus ilgas ārstēšanas.

Parasti Jūs lietosiet Repso ilgstoši.

Ja esat lietojis Repso vairāk nekā noteikts

Ja Jūs vai kāda cita persona lietojāt lielu daudzumu tablešu vienā reizē vai ja domājat, ka kādu tableti ir lietojis bērns, nekavējoties sazinieties ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu vai savu ārstu. Lūdzu, paņemiet līdzi uz slimnīcu vai pie ārsta šo instrukciju, atlikušās tabletes un iepakojumu, lai viņi zinātu, kādas tabletes ir lietotas.

Ja esat aizmirsis lietot Repso

Ja esat aizmirsis vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Neļietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakuspārādības

Tāpat kā visas zāles, Repso var izraisīt blakuspārādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam un pārtrauciet Repso lietošanu

- ja jūtat **vājumu**, apreibumu vai reiboni vai ja Jums ir **apgrūtināta elpošana**, jo tās var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- ja Jums rodas **izsitumi uz ādas** vai **čūlas mutes dobumā**, jo tas var liecināt par smagām, dažkārt dzīvībai bīstamām reakcijām (piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi, *erythema multiforme*, zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]), skatīt 2. punktu.

Nekavējoties ziņojiet ārstam, ja Jums rodas

- **bāla ādas krāsa, nogurums** vai **asinsizplūdums**, jo tas var liecināt par smagiem asinsrades traucējumiem, kuru cēlonis ir dažāda veida asins šūnu, kuras veido asinis, skaita līdzsvara traucējumiem;
- **nogurums, sāpes vēderā** vai **dzelte** (acu baltumu vai ādas dzelte), jo tas var liecināt par smagu stāvokli, piemēram, aknu mazspēju, kas var būt letāla;
- jebkādi infekcijas simptomi, piemēram, **drudzis, iekaisis kakls** vai **klepus**, jo šīs zāles var palielināt smagas infekcijas, kura var būt bīstama dzīvībai, iespējamību;
- **klepus** vai **elpošanas traucējumi**, jo tas var liecināt par plaušu darbības traucējumiem (intersticiālu plaušu slimību vai plaušu hipertensiju);
- neparasta plaukstu vai pēdu tirpšana, vājums vai sāpes, jo šīs parādības var liecināt par nervu darbības traucējumiem (perifēru neiropātiju).

Citas blakusparādības

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Nedaudz paaugstināts asinsspiediens.
- Nedaudz samazināts balto asins šūnu skaits, kas palielina infekciju iespējamību (leikopēnija).
- Ādas sajūtas, t.i., dedzinoša sajūta, durstoša sajūta, nieze vai kņudināšanas sajūta (parestēzija).
- Galvassāpes.
- Reibonis.
- Caureja.
- Kolīts.
- Slikta dūša.
- Vemšana.
- Čūlas vai iekaisums mutes dobumā.
- Vēdersāpes.
- Pastiprināta matu izkrišana.
- Ekzēma.
- Izsitumi.
- Nieze.
- Sausa āda.
- Sāpes, pietūkums un jutīgums, visbiežāk plaukstās, plaukstu locītavā vai pēdās.
- Paaugstināts noteiktu enzīmu līmenis asinīs (kreatīna fosfokināze).
- Ēstgribas zudums.
- Ķermeņa masas samazināšanās (parasti nenožīmīga).
- Spēka trūkums vai zudums (vājums).
- Vieglas alerģiskas reakcijas.
- Paaugstināti dažu aknu testu rezultāti.
- Roku vai kāju nervu darbības traucējumi (perifēra neīropātija).

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Samazināts sarkano asins šūnu skaits, kā rezultātā āda var kļūt bāla un rasties nespēks vai elpas trūkums (anēmija).
- Nedaudz samazināts trombocītu skaits, kas paaugstina asiņošanas vai asinsizplūduma risku.
- Garšas traucējumi.
- Nātrene.
- Cīpslu plīsumi.
- Zems kālija līmenis asinīs, kas var izraisīt muskuļu vājumu vai sirds ritma traucējumus.
- Paaugstināts tauku (holesterīna un triglicerīdu) līmenis asinīs.
- Pazemināts fosfātu līmenis asinīs.
- Trauksme

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Izteikti paaugstināts asinsspiediens.
- Visu asins šūnu skaita samazināšanās (pancitopēnija).
- Izteikti samazināts balto asins šūnu skaits, kas palielina infekciju iespējamību (leikopēnija).
- Asins šūnu, ko sauc par eozinofiliem leukocītiem, skaita palielināšanās (eozinofilija).
- Plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība), kas var būt letāls.
- Paaugstināts laktātdehidrogenāzes (asins enzīma) līmenis.
- Smagas infekcijas (tai skaitā sepse), kas var būt letāla.
- Hepatīts (aknu iekaisums).
- Ādas vai acu baltumu dzelte, kuras cēlonis ir aknu darbības traucējumi vai asinīm saistīti traucējumi (dzelte).

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- Infekcija, kurai raksturīgs stiprs drudzis, kakla iekaisums, ādas bojājumi un izteikta balto asins šūnu skaita samazināšanās (agranulocitoze).
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa stipras sāpes vēderā un muguras sāpes.

- Smagas, dažkārt dzīvībai bīstamas reakcijas (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, *erythema multiforme*).
- Smaga alerģiska reakcija.
- Sīko asinsvadu iekaisums (vaskulīts, tai skaitā nekrotizējošu ādas vaskulītu).
- Smags aknu bojājums (t.i., aknu mazspēja, aknu nekroze), kas var būt letāls.

Citu blakusparādību, piemēram, nieru mazspējas, pazeminātas urīnskābes koncentrācijas asinīs, plaušu hipertensijas, vīriešu neauglības (kas ir atgriezeniska pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas), ādas vilkēdes (raksturīgi izsitumi/eritēma ādas zonās, kas bijušas pakļautas gaismas iedarbībai), psoriāzes (pirmreizējas vai paasinājuma) un DRESS (skatīt augstāk un 2. punktu) rašanās biežums nav zināms.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Repso

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blistera vai tablešu iepakojuma pēc "Der. līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādīta mēneša pēdējo dienu.

Tabletēm tablešu iepakojumos: Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Tabletēm blisteros: Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Repso satur

- Aktīvā viela ir leflunomīds.
 - Katra apvalkotā tablete satur 20 mg leflunomīda.
- Citas sastāvdaļas ir (skatīt 2. punktu "Repso satur laktozi")
 - Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, povidons, A tipa krospovidons, preželatinēta ciete (kukurūzas), talks, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, bezūdens laktoze un magnija stearāts.
 - Tabletes apvalks: titāna dioksīds, hipromeloze, makrogols 400, dzeltenais dzelzs oksīds, polisorbāts, hinolīna dzeltenā alumīnija laka un indigokarmīna alumīnija laka.

Repso ārējais izskats un iepakojums

Repso 20 mg apvalkotās tabletes ir tumši bēšas, trijstūra formas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "20" vienā pusē un "L" otrā pusē.

Repso ir pieejams tablešu iepakojumos pa 30 un 100 apvalkotajām tabletēm.

Repso ir pieejams blisteru iepakojumos pa 28, 30 un 100 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Teva B.V.

Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

Ražotājs

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

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

Κόπος

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

Latvija

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.