

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Repo 10 mg pilloli miksija b'rita  
Repo 20 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITTATIVA U KWANTITATTIVA

### Repo 10 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' leflunomide.

### Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 97.25 mg ta' lactose monohydrate u 3.125 mg lactose anidru.

### Repo 20 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' leflunomide.

### Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 194.5 mg ta' lactose monohydrate u 6.25 mg lactose anidru.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara s-sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

### Repo 10 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita bojod u tondi li fuqhom hemm intaljat "10" fuq naħa waħda u "L" fuq in-naħa l-oħra.

### Repo 20 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, ta' lewn beġe skur, b'forma ta' trijangolu, li fuqhom hemm intaljat "20" fuq naħa waħda u "L" fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Leflunomide hu indikat għall-kura ta' pazjenti adulti

- b'artrite rewmatoidi bħala "medicina anti-rewmatika li timmodifika l-marda" (DMARD).
- b'artrite psorijatika attiva

Kura riċenti jew konkurrenti b'DMARDs epatotossiċi jew ematotossiċi (eż. methotrexate) tista' tirriżulta f'riskju oġġla ta' reazzjonijiet avversi serji; għalhekk, il-bidu ta' kura b'leflunomide għandha tiġi kkonsiderata bir-reqqa rigward l-aspetti ta' siwi/ta' riskju.

Barra minn hekk, meta taqleb minn leflunomide għal DMARD ieħor mingħajr mal-pazjent isegwi l-proċedura ta' tneħħija (ara sezzjoni 4.4) jista' jkun hemm riskju ta' reazzjonijiet avversi serji anke għal żmien twil wara li tkun saret il-bidla.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kura għandha tinbeda u tkun taht is-supervizjoni ta' speċjalisti b'esperjenza fil-kura tal-artrite rewmatojdi.

Alanine aminotransferase (ALT) jew glutamopyruvate transferase fis-serum (SGPT) u għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demem, li jinkludi l-għadd divrenzjali ta' ċelluli bojod tad-demem u l-għadd ta' plejtlits, għandhom jiġu ċċekjati u bl-istess frekwenza:

- qabel ma jinbeda leflunomide,
- kull ġimagħtejn matul l-ewwel sitt xhur ta' kura, u
- kull 8 ġimghata wara dan (ara sezzjoni 4.4).

### Požoloġija

- Fl-artrite rewmatika: Normalment, it-terapija b'leflunomide tibda b'doża ta' kkargar ta' 100 mg darba kuljum għal 3 ijiem. Ir-riskju ta' avvenimenti avversi jista' jonqos jekk ma tintużax doża ta' kkargar (ara sezzjoni 5.1).  
Id-doża rakkomandata ta' leflunomide hi ta' 10 mg sa 20 mg darba kuljum skont is-severità (l-attività) tal-marda.
- Fl-artrite psorijatika: it-terapija b'leflunomide tibda b'doża ta' kkargar ta' 100 mg darba kuljum għal tliet ijiem.  
Id-doża rakkomandata ta' manteniment hija ta' 20 mg leflunomide darba kuljum (ara sezzjoni 5.1).

L-effett terapewtiku ġeneralment jibda wara 4 sa 6 ġimghat u jista' jaqleb għall-aħjar wara 4 sa 6 xhur.

Mhux rakkomandat li jkun hemm tibdil fid-doża f'pazjenti li għandhom insuffiċjenza hafifa tal-kliwi.

M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża f'pazjenti li għandhom 65 sena 'l fuq.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Repo mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti li għandhom m'għalqux 18-il sena peress li l-effikaċja u s-sigurtà tal-artrite rewmatojdi giovanili (juvenile rheumatoid arthritis (JRA)) għadha ma ġietx stabbilita (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli ta' Repo huma pilloli għal użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ b'ammont xieraq ta' likwidu. L-ammont tal-assorbiment ta' leflunomide ma jiġix affettwat jekk jittiehed mal-ikel.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva (speċjalment sindromu preċedenti ta' Stevens-Johnson, nekrosi tossika epidermali, eritema multiforme) għas-sustanza attiva, għall-metabolit attiv prinċipali teriflunomide jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-fwied.
- Pazjenti bi stat ta' defiċjenza immunoloġika, eż. AIDS.
- Pazjenti li għandhom indeboliment sinifikanti fil-funzjoni tal-mudullun, jew anemija sinifikanti, lewkopenija, jew tromboċitopenija minhabba kondizzjonijiet li mhumiex marbuta mal-artrite rewmatojdi.

- Pazjenti b'infazzjonijiet serji (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliwi, għax m'hemmx esperjenza klinika biżżejjed f'dawn il-pazjenti.
- Pazjenti li għandhom livelli baxxi ħafna tal-proteini fid-demmm, eż. is-sindromu nefrotiku.
- Nisa tqal b'tarbija, jew nisa li jinsabu fl-età li jista' jkollhom it-tfal u mhux qegħdin jużaw kontraċettivi effettivi waqt il-kura b'leflunomide, u wara, sakemm il-livelli fil-plażma tal-prodott jibqgħu ikunu aktar minn 0.02 mg/l (ara sezzjoni 4.6). It-tqala trid tkun eskluża qabel tinbeda l-kura b'leflunomide.
- Nisa li qed ireddgħu (ara sezzjoni 4.6).

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Mhux rakkomandat li jittiehed flimkien ta' mediċini tal-klassi tad-DMARDI huma tossiċi għall-fwied u għad-demmm (eż. methotrexate)..

Il-prodott metaboliku attiv ta' leflunomide, A771726, għandu half-life twila, generalment minn ġimgħa sa 4 ġimgħat. Jista' jkun hemm effetti mhux mixtieqa u serji (eż. tossiċità għall-fwied jew għad-demmm u reazzjonijiet allergiċi, ara taħt), anke meta l-kura b'leflunomide titwaqqaf. Għalhekk, meta jkun hemm dawn l-effetti tossiċi, jew jekk għal xi raġuni oħra A771726 għandu jiġi mneħħi malajr mill-ġisem, il-proċedura li tneħħi din tal-aħħar mill-ġisem trid tkun segwita. Il-proċedura tista' tiġi rrepetuta kif klinikament meħtieġa.

Għal dan il-għan, u xi miżuri oħra irrakkomandati f'każ ta' tqala mixtieqa jew mhux ippjanata, ara sezzjoni 4.6.

#### Reazzjonijiet tal-fwied

Każijiet rari ta' ħsara severa fil-fwied, inklużi dawk fatali, kienu rapportati waqt il-kura b'leflunomide. Il-maġġoranza tal-każijiet għaw fl-ewwel 6 xhur tal-kura. Fil-maġġoranza tal-każijiet kienu qed jingħataw prodotti mediċinali oħra li huma tossiċi tal-fwied. Huwa meqjus essenzjali li l-osservazzjoni, skont ir-rakkomandazzjonijiet, tkun segwita mill-qrib.

Il-livell tal-ALT (SGPT) għandu jiġi ċċekjat qabel tibda l-kura b'leflunomide, u għandu jsir bl-istess frekwenza ta' testijiet tal-għadd shiħ taċ-ċelluli tad-demmm (kull ġimagħtejn) matul l-ewwel sitt xhur ta' kura, u wara dan, kull 8 ġimgħat.

F'każ li l-livelli tal-ALT (SGPT) ikunu għoljin bid-doppju u tliet darbiet l-limitu normali ta' fuq, għandu jiġi kkonsidrat li d-doża titnaqqas minn 20 mg sa 10 mg u monitoraġġ isir kull ġimgħa. Jekk il-livelli tal-ALT (SGPT) li huma għoljin aktar minn darbtejn l-oġhla livell tan-normal jipperjistu jew jekk l-ALT elevat ikun akbar minn 3 darbiet l-oġhla livell tan-normal, leflunomide għandu jitwaqqaf u jibdedw proċeduri biex- jitneħħa mill-ġisem. Huwa rakkomandat li tibqa' ssir l-osservazzjoni tal-enzimi tal-fwied wara li titwaqqaf il-kura b'leflunomide, sakemm il-livelli ta l-enzimi tal-fwied jinnormalizzaw.

Minħabba r-riskju ta' effetti addittivi u tossiċi fuq il-fwied, huwa rakkomandat li l-konsum tal-alkoħol, waqt il-kura b'leflunomide, jieqaf

Peress li l-prodott metaboliku attiv ta' leflunomide, A771726, jintrabat sew mal-proteina fid-demmm u jitneħħa permezz tal-metaboliżmu tal-fwied u t-nixxija biljari, il-livelli ta' A771726 fil-plażma

mistennija li jiżdiedu f'pazjenti li għandhom livelli baxxi ta' proteini fid-demmm. Repso huwa kontraindikata f'pazjenti li għandhom livelli baxxi ta' proteini fid-demmm jew indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

### Kolite

Kolite, inkluż kolite mikroskopika giet irrapportata f'pazjenti kkurati b'leflunomide. F'pazjenti fuq kura b'leflunomide li jipprezentaw dijarea kronika mhux spjegata, għandhom jitwettqu proċeduri dijanjostiċi xierqa.

### Reazzjonijiet ematoloġiċi

Flimkien mal-ALT, l-għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demmm, inklużi t-tipi diversi taċ-ċelluli bojod, kif ukoll il-plejtlits, għandu jsir qabel ma tinbeda l-kura b'leflunomide, kif ukoll kull ġimgħa għall-ewwel 6 xhur ta' kura u kull 8 ġimgħat wara dan.

F'pazjenti li kellhom minn qabel l-anemija, lewkopenja u/jew tromboċitopenja, kif ukoll dawk li għandhom indeboliment tal-mudullun, jew dawk li qegħdin f'riskju ta' ttrażin tal-mudullun, ir-riskju ta' problemi ematoloġiċi jiżdied. Jekk ikun hemm dawn l-effetti, il-proċeduri biex jitnaqqas il-livell ta' A771726 mill-plażma jridu jkunu kkunsidrati.

F'każ ta' reazzjonijiet ematoloġiċi severi, li jinkludu l-panċitopenja, Repso u kwalunkwe trattament konkomitanti li jrażżan l-mudullun, għandhom jitwaqqfu u l-proċedura biex jitneħħa leflunomide mill-ġisem tinbeda.

### Użu konkomitanti ma' kuri oħra

L-użu ta' leflunomide, flimkien mal-mediċini kontra l-malarja, użati fir-rewmatizmu (eż. chloroquine u hydroxychloroquine), deheb li jingħata sew fil-muskoli kif ukoll mill-ħalq, D-penicillamine, azathioprine u sustanzi oħra li jrażżan l-istat immuni inklużi l-inibituri alfa tal-Fattur ta' Nekrosi Tumurali, għadu ma ġiex studjati biżżejjed f' studji magħmulin b'mod arbitrarju (bl-eċċezzjoni ta' methotrexate, ara sezzjoni 4.5). Ir-riskju assoċjat ma' terapija konkomitanti, b'mod partikolari għall-trattament fuq perjodu ta' żmien twil, għadu mhux magħruf. Peress li terapija bħal din tista' tkun addizzjonali jew anke sinerġika fir-rigward tat-tossiċità (eż. tossiċità għall-fwied- jew għad-demmm), it-teħid flimkien ma' prodott ieħor tal-klassi ta' DMARD (eż. methotrexate) mhux rakkomandat.

It-teħid flimkien ta' teriflunomide u leflunomide mhuwiex irrakkomandat peress li leflunomide huwa l-kompost oriġinali ta' teriflunomide.

### Meta ssir il-bidla għal kuri oħra

Peress li leflunomide jibqa' fil-ġisem għal żmien twil, il-bidla għal sustanza oħra tad-DMARD (eż. methotrexate), mingħajr ma ssir il-proċedura tat-tneħħija mill-ġisem (ara hawn taht), tista' żżid ir-riskji anke għal żmien twil wara l-bidla (i.e. interazzjoni kinetika, tossiċità tal-organi).

Hekk ukoll jista' jingħad għal kura li tkun ittiegħdet reċentement bi prodotti mediċinali li jagħmlu effett tossiku fil-fwied jew fid-demmm (eż. methotrexate). Dawn jistgħu jikkawżaw aktar effetti mhux mixtieqa; għalhekk, l-kura b'leflunomide għandha tkun ikkonsidrata skont l-aspetti ta' siwi kontra r-riskji u huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ mill-qrib fil-fażi inizjali wara li ssir il-bidla fil-mediċina.

### Reazzjonijiet fil-gilda

F'kas ta' stomatite ulċerattiva, l-ġhoti ta' leflunomide għandu jitwaqqaf.

Każijiet rari hafna tas-sindrome ta' Stevens-Johnson jew in-nekrozi tossika u esfoljattiva tal-ġilda u Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS) kienu rrapportati f'pazjenti fuq leflunomide. Hekk kif wiehed jinduna b'reazzjonijiet tal-ġilda u/jew tal-mukoża li jistgħu jkajmu suspett ta' dawn ir-reazzjonijiet severi, Repso u kull trattament ieħor assoċjat miegħu, għandhom jitwaqqfu kompletament, u l-proċedura biex jitneħħa leflunomide kollu mill-ġisem tinbeda minnufih. Huwa essenzjali li din issir bir-reqqa kollha f'dawn il-każijiet. F'każijiet bħal dawn l-espożizzjoni mill-ġdid ta' leflunomide huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Wara l-użu ta' leflunomide, ġew irrapportati każijiet ta' psorijasi pustulari u li l-psorijasi tmur għall-aġġar. Wiehed jista' jikkunsidra jwaqqaf il-kura meta titqies il-marda tal-pazjent u l-passat mediku tiegħu.

### Infezzjonijiet

Huwa magħruf li l-prodotti mediċinali bħal leflunomide, li għandhom effetti immunosoppressivi, jagħmlu l-pazjent aktar suxxettibbli għall-infezzjonijiet, inklużi dawk opportunistiċi. L-infezzjonijiet jistgħu jkunu aktar severi minnhom nfushom u għalhekk, għandu mnejn li jeħtieġu kura bikrija u rigoruża. Jekk fl-eventwalità li l-infezzjonijiet ikunu severi u inkontrollabbli, jista' jkun meħtieġ li l-kura b'leflunomide titwaqqaf u ssir il-proċedura tat-tneħħija tiegħu mill-ġisem, kif inhu deskritt hawn taħt.

Każijiet rari ta' Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) kienu rrapportati f'pazjenti li jirċievu l-kura b'leflunomide fost immunosoppressivi oħra.

Qabel ma tinbeda l-kura, il-pazjenti kollha għandhom jiġu evalwati għal tuberkulozi attiva jew inattiva ("rieqda"), skont ir-rakkomandazzjonijiet lokali. Dan jista' jinkludi l-passat mediku, il-possibbiltà ta' kuntatt preċedenti mat-tuberkulozi u/jew skrinjar xieraq bħal x-ray tal-pulmun, test tat-tuberkulin u/jew analiżi permezz ta' *interferon-gamma release*, skont il-bżonn. Dawk kollha li jistgħu jiktbu riċetta għal leflunomide, ma jridux jinsew ir-riskju ta' riżultati negattivi foloz fit-test tal-ġilda għat-tuberkulin, speċjalment f'pazjenti morda b'mod serju jew b'defiċjenza fis-sistema immuni. Pazjenti b'passat mediku ta' tuberkulozi għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni minhabba l-possibbiltà tar-reattivazzjoni tal-infezzjoni.

### Reazzjonijiet respiratorji

Mard tal-interstizju tal-pulmun, kif ukoll każijiet rari ta' ipertensjoni pulmonari ġew irrapportati waqt il-kura b'leflunomide (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskju tal-okkorrenza tagħhom jistgħu jiżdiedu f'pazjenti bi storja ta' mard tal-interstizju tal-pulmun. Marda tal-interstizju tal-pulmun hija marda potenzjalment fatali, li tista' sseħħ b'mod akut waqt it-terapija. Sintomi pulmonari, bħal sogħla u qtugħ ta' nifs, jistgħu jiġġustifikaw il-waqfien tat-terapija u investigazzjoni ulterjuri, kif ikun xieraq.

### Newropatija periferika

Ġew irrappurtati każijiet ta' newropatija periferika f'pazjenti li rċievew Repso. Hafna mill-pazjenti rkupraw wara li twaqqaf Repso. Madankollu kien hemm differenzi kbar fir-riżultat finali, jiġifieri, f'xi pazjenti n-newropatija telqgħet u f'xi pazjenti s-sintomi baqgħu hemm. Età ta' aktar minn 60 sena, mediċini newrotossiċi li jingħataw fl-istess waqt, u d-dijabete jistgħu jżidu r-riskju tan-newropatija periferika. Jekk pazjent jiżviluppa newropatija periferika b'Repso, ikkunsidra li twaqqaf il-kura b'Repso u li ssir il-proċedura tal-eliminazzjoni tal-mediċina (ara sezzjoni 4.4).

### Pressjoni tad-demem

Il-pessjoni tad-demm trid tkun iċċekkjata qabel ma tinbeda l-kura b'leflunomide u perjodikament wara.

#### Prokreazzjoni (rakkomandazzjonijiet għall-irġiel)

Pazjenti rġiel għandhom ikunu konxji dwar it-tossicità fuq il-fetu-ikkawżata mir-raġel. Miżuri kontraċettivi affidabbli waqt it-trattament b'leflunomide għandhom ukoll ikunu garantiti.

M'hemmx tagħrif speċifiku fuq ir-riskju tat-tossicità għall-fetu li tkun ġejja mill-missier. Madanakollu, studji fl-animali biex jevalwaw dan ir-riskju speċifiku ma sarux. Biex jitnaqqas kull riskju possibbli, l-irġiel li jixtiequ jsiru missirijiet għandhom iqisu jekk għandhomx iqisu jekk għandhomx iwaqqfu l-użu ta' leflunomide u jieħdu 8 g 3 darbiet kuljum ta' colestyramine għal 11-il jum jew 50 g ta' trab ta' charcoal attiv 4 darbiet kuljum għal 11-il jum.

F'kull każ il-koncentrazzjoni ta' A771726 fil-plażma irid jitkejjel għall-ewwel darba. Aktar tard, il-livell ta' A771726 fil-plażma jrid jerga' jitkejjel wara perijodu ta' mhux anqas minn 14-il jum. Jekk il-livelli fil-plażma jkunu inqas minn 0.02 mg/l, u wara stennija ta' mhux inqas minn 3 xhur, ir-riskju ta' tossicità għall-fetu huwa żgħir hafna.

#### Proċedura biex jitneħħa mill-gisem

Għandu jingħata 8 g ta' colestyramine 3 darbiet kuljum. Inkella, 50 g ta' trab ta' charcoal attiv 4 darbiet kuljum. Il-proċedura tat-tneħħija shha lija normalment ta' 11-il jum. It-tul ta' żmien jista' jkun modifikat skont il-varjabbli kliniċi u dawk tal-laboratorju.

#### Lactose

Repo fih lactose. Pazjenti bi problemi rari u ereditarji f'intolleranza għall-galaktosju, in-nuqqas ta' Lapp lactase jew il-malassorbiment ta' glukosju-galattosju m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma sarux studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott fl-adulti.

Żieda fl-effetti mhux mixtieqa jistgħu jokkorru f'każ ta' użu reċenti jew konkomitanti ta' mediċini tossiċi għall-fwied u għad-demm, jew meta l-kura b'leflunomide tkun segwita bl-użu ta' sustanzi simili, mingħajr perijodu tat-tneħħija (ara wkoll il-gwida li tikkonċerna l-użu ta' trattamenti b'sustanzi konkomitanti, sezzjoni 4.4). Għalhekk, l-osservazzjoni mill-qrib tal-parametri tal-enzimi tal-fwied u dawk tad-demm hija irrakkomandata li ssir fil-fażi tal-bidu wara l-bidla.

#### Methotrexate

Fi studju żgħir (n=30) fejn leflunomide (10 sa 20 mg kuljum) ingħata ma' methotrexate (10 sa 25 mg kull ġimgħa) zieda minn darbejn sa 3 darbiet fl-enzimi tal-fwied ġie osservat fuq 5 pazjenti minn 30. Dawn il-livelli għoljin niżlu kollha, 2 minnhom meta tkomplew jingħataw iż-żewġ sustanzi, fil-waqt li fit-3 l-oħra wara li twaqqaf leflunomide. Kien hemm zieda ta' aktar minn 3 darbiet f'5 pazjenti oħra. Dawn il-livelli għoljin niżlu kollha, 2 minnhom meta tkomplew jingħataw iż-żewġ sustanzi, fil-waqt li fit-3 l-oħra wara li twaqqaf leflunomide.

F'pazjenti b'artrite tat-tip reumatoidje, ma kienx hemm interazzjoni farmakokinetika bejn leflunomide (10 sa 20 mg kuljum) u methotrexate (10 sa 25 mg fil-gimgha).

### Tilqim

M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-effikaċja u s-sigurtà tat-tilqim waqt il-kura b'leflunomide. It-tilqim b'vaċċini ħajjin u attenwati, madankollu, mhuwiex irrakkomandat. Wiehed għandu jżomm f'moħħu l-*half-life* twila ta' leflunomide, meta jkun qed jikkunsidra jagħtix vaċċin ħaj u attenwat wara li jkun twaqqaf it-teħid ta' Repso.

### Warfarin u antikoagulanti coumarine oħra

Kien hemm rapporti ta' każijiet ta' zieda fil-hin ta' protrombin, meta leflunomide u warfarin ingħataw flimkien. Kienet osservata interazzjoni farmakodinamika bejn warfarin u A771726 fi studju ta' farmakoloġija klinika (ara hawn taħt). Għalhekk, meta jkun hemm ukoll it-teħid ta' warfarin jew ta' antikoagulanti coumarine ieħor, huwa rakkomandat li l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) jiġi segwit u mmonitorjat mill-qrib.

### NSAIDS/Kortikosteroidi

Jekk il-pazjent diġà jkun qiegħed fuq prodotti antinfjammatorji nonsteroidali (NSAIDs), u/jew il-kortikosteroidi, dawn jistgħu jitkomplew wara li jinbeda leflunomide.

### L-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq leflunomide

#### *Cholestyramine jew faħam attiv*

Huwa rakkomandat li l-pazjenti li qed jirċievu leflunomide m'għandhomx ikunu ikkurati b'colestyramine jew bit-trab ta' charcoal attiv, għax dan iwassal għal tnaqqis mgħaġġel u sinifikanti fil-livell tal-A771726 fil-plażma (il-prodott attiv tal-metaboliżmu ta' leflunomide; ara wkoll sezzjoni 5). Il-mekkaniżmu involut huwa maħsub li jinterrompi r-reċiklaġġ enteroepatiku u/jew id-dijalizi gastrointestinali ta' A771726.

#### *Inibituri u indutturi ta' CYP450*

Studji ta' inibizzjoni *in vitro* f'mikrosomi umani tal-fwied jissuggerixxu li ċ-ċitokromu P450 (CYP) 1A2, 2C19 u 3A4 huma involuti fil-metaboliżmu ta' leflunomide. Studju *in vivo* dwar l-interazzjoni ta' leflunomide u rimetidine (inibitur dgħajjed u mhux speċifiku ta' ċ-ċitokromju P450 (CYP)) wera li ma kellux impatt sinifikanti fuq l-espożizzjoni ta' A771726. Wara t-teħid konkomitanti ta' doża waħda ta' leflunomide, f'pazjenti li kienu qed jieħdu dozi multipli ta' rifampicin (stimulator mhux speċifiku ta' ċ-ċitokromju P450), il-livelli l-aktar għoljin ta' A771726 żdiedu b'madwar 40%, filwaqt li l-AUC ma nbidlitx b'mod sinifikanti. Il-mekkaniżmu ta' dan l-effett mhux ċar.

### L-effett ta' leflunomide fuq prodotti mediċinali oħra

#### *Kontraċettivi orali*

Fi studju fejn leflunomide ngħata flimkien mal-pillola kontraċettiva orali tat-tip ta' tlett fażijiet, li kellha 30 µg ethinyloestradiol, lill-voluntiera nisa b'saħħithom, ma kienx hemm tnaqqis tal-effett kontraċettiv tal-pillola, u l-komportament farmakokinetiku tal-A771726 kien fil-limitu previst. Ġiet osservata interazzjoni farmakokinetika bejn kontraċettivi orali u A771726 (ara hawn taħt).



L-istudji ta' interazzjoni farmakokinetika u farmakodinamika li ġejjin saru b' A771726 (il-metabolit attiv prinċipali ta' leflunomide). Peress li fid-dożi rakkomandati, interazzjonijiet simili bejn medicina u oħra ma jistgħux jiġu esklużi għal leflunomide, ir-risultati tal-istudji u r-rakkomandazzjonijiet li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati f' pazjenti kkurati b' leflunomide:

*Effett fuq repaglinide (substrat ta' CYP2C8)*

Kien hemm żieda fil-medja tas- $C_{max}$  u tal-AUC (1.7 u 2.4 drabi rispettivament) ta' repaglinide, wara l-ġhoti ta' doži ripetuti ta' A771726 u dan jissuggerixxi li A771726 huwa inibitur ta' CYP2C8 *in vivo*. Għalhekk, huwa rakkomandat li bl-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati minn CYP2C8, bħal repaglinide, paclitaxel, pioglitazone jew rosiglitazone, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għax jista' jkollhom espożizzjonijiet oġhla.

*Effett fuq il-kaffeina (substrat ta' CYP1A2)*

Doži ripetuti ta' A771726 naqqsu l-medja tas- $C_{max}$  u l-AUC ta' kaffeina (substrat ta' CYP1A2) bi 18% u 55%, rispettivament, u dan jissuggerixxi li A771726 jista' jkun induttur għajjef ta' CYP1A2 *in vivo*. Għalhekk, prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati minn CYP1A2 (bħal duloxetine, alosetron, theophylline u tizanidine) għandhom jintużaw b' kawtela matul il-kura għax jista' jkun hemm tnaqqis fl-effikaċja ta' dawn il-prodotti.

*L-effett fuq substrati tat-trasportatur tal-anjoni organiċi 3 (OAT3)*

Kien hemm żieda fil-medja tas- $C_{max}$  u tal-AUC (1.43 u 1.54 drabi rispettivament) ta' cefaclor, wara l-ġhoti ta' doži ripetuti ta' A771726, u dan jissuggerixxi li A771726 hu inibitur ta' OAT3 *in vivo*. Għalhekk, meta jingħata flimkien ma' substrati ta' OAT3, bħal cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexate u zidovudine, hija rakkomandata l-kawtela.

*L-effett fuq BCRP (Proteina ta' Reżistenza għal Kanċer fis-Sider) u/jew substrati ta' polypeptide B1 u B3 li jittrasportaw l-anjoni organiċi (OATP1B1/B3)*

Kien hemm żieda fil-medja tas- $C_{max}$  u l-AUC (2.65 u 2.51 drabi, rispettivament) ta' rosuvastatin, wara l-ġhoti ta' doži ripetuti ta' A771726. Madankollu, ma deher li kien hemm l-ebda impatt ta' din iż-żieda fl-espożizzjoni għal rosuvastatin fil-plażma fuq l-attività ta' HMG-CoA reductase. Jekk jintużaw flimkien, id-doża ta' rosuvastatin m'għandhiex taqbeż 10 mg kuljum. Għal substrati oħrajn ta' BCRP (eż., methotrexate, topotecan, sulfasalazine, daunorubicin, doxorubicin) u l-familja ta' OATP, speċjalment l-inibituri ta' HMG-Co reductase (eż., simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexate, nateglinide, repaglinide, rifampicin) l-ġhoti fl-istess hin għandu wkoll isir b'kawtela. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' espożizzjoni eċċessiva għall-prodotti mediċinali u għandu jitqies it-tnaqqis fid-doża ta' dawn il-prodotti mediċinali.

*L-effett fuq kontraċettivi orali (0.03 mg ethinylestradiol u 0.15 mg levonorgestrel)*

Kien hemm żieda fil-medja tas- $C_{max}$  u l-AUC<sub>0-24</sub> (1.58 u 1.54 drabi, rispettivament) ta' ethinylestradiol, u fis- $C_{max}$  u l-AUC<sub>0-24</sub> (1.33 u 1.41 darbiet, rispettivament) ta' levonorgestrel, wara l-ġhoti ta' doži ripetuti ta' A771726. Filwaqt li din l-interazzjoni mhijiex mistennija li taffettwa b' mod avvers l-effikaċja ta' kontraċettivi orali, wieħed għandu jagħti kas tat-tip ta' kura ta' kontraċettivi orali li tingħata.

### *L-effett fuq warfarin (substrat ta' CYP2C9)*

Doži ripetuti A771726 ma kellhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' S-warfarin, u dan jindika li A771726 mhuwiex inibitur jew induttur ta' CYP2C9. Madankollu, gie osservat tnaqqis ta' 25% fil-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) massimu meta A771726 inghata flimkien ma' warfarin meta mqabbel ma' warfarin waħdu. Għalhekk, meta jinghata flimkien ma' warfarin, huwa rrakkomandat li l-INR jiġi segwit u mmonitorjat mill-qrib.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

Il-prodott metaboliku attiv ta' leflunomide A771726 huwa maħsub li jista' jagħmel difetti serji tat-twelid meta jinghata waqt it-tqala. Repso huwa kontraindikata fit-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi waqt u sa sentejn wara t-trattament (ara "perijodu ta' stennija" hawn isfel), jew sa 11-il jum wara t-trattament (ara "iż-żmien imqassar biex jitneħħa leflunomide", hawn isfel).

Il-pazjenta għandha tinghata l-parir li jekk jittardjalha l-pirjod, jew għal xi raġuni oħra tissuspetta li hija tqila, għandha tavża lit-tabib immedjatament biex isirilha test tat-tqala, u jekk dan ikun pożittiv, it-tabib u l-pazjent għandhom jiddiskutu r-riskju għat-tqala. Huwa possibbli li jekk tbaxxi l-livell tad-demem tal-metabolit attiv, billi tipproċedi bit-tneħħija tal-medicina kif deskritt hawn isfel, fl-ewwel dewmien ta' mensis għandu mnejn inaqqas ir-riskju għat-fetu minn leflunomide.

Fi studju prospettiv żgħir fin-nisa (n=64) li saru involontarjament tqal waqt li kienu qegħdin jiehdu leflunomide għal mhux aktar minn tliet gimgħat wara l-konċepiment u segwew il-proċedura tad-tneħħija tad-droga, l-ebda differenzi (p=0.13) ma kienu osservati fir-rata ġenerali tad-difetti strutturali kbar (5.4%) meta mqabbel ma' wieħed jew iktar mil-gruppi komparati (4.2% tal-grupp mqabbel tal-marda [n=108] u 4.2% fin-nisa tqal b'saħħithom [n=78]).

Għan-nisa li qed jiehdu l-kura b'leflunomide u li jixtiequ jgħorġu tqal, waħda minn dawn il-proċeduri hija irrakkomandata biex jiżguraw li l-fetu ma jkunx espost għal livelli tossiċi ta' A771726 (il-mira tal-livell huwa inqas minn 0.02 mg/l).

### *Perjodu ta' stennija*

Il-livelli fil-plażma ta' A771726 huma mistennija li jkunu 'l fuq minn 0.02 mg/l għal żmien twil. Il-konċentrazzjoni mistennija li tista' tonqos inqas minn 0.02 mg/l madwar sentejn wara li tintemm il-kura b'leflunomide.

Wara perjodu ta' stennija ta' sentejn il-konċentrazzjoni ta' A771726 fil-plażma irid jitkejjel għall-ewwel darba. Aktar tard, il-livell ta' A771726 fil-plażma jrid jerġa' jitkejjel wara perjodu ta' mhux anqas minn 14-il jum. Jekk il-livelli fil-plażma taż-żewġ kampjuni huma inqas minn 0.02 mg/l, mhux mistenni li jkun hemm riskju teratoġeniku.

Għal aktar informazzjoni fuq l-ittestjar tal-kampjuni, jekk jogħġbok ikkuntattja lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq, jew ir-rappreżentant lokali tiegħu (ara sezzjoni 7).

### *Proċedura biex jitneħħa mill-ġisem*

Wara li jitwaqqaf it-trattament ta' leflunomide:

- jinghata 8 g colestyramine 3 darbiet kuljum għall-perjodu ta' 11-il jum,

- inkella, 50 g ta' trab tac-charcoal attivatt jingħata 4 darbiet kuljum għal perjodu ta' 11-il jum.

Madankollu, anke wara li tintuża waħda minn dawn il-proċeduri ta' tneħħija, il-verifika b'żewġ testijiet separati, magħmulin b'intervall ta' mhux inqas minn 14-il jum, u perijodu ta' stennija ta' xahar u nofs mit-test li juri livell ta' inqas minn 0.02 mg/l, huwa meħtieġ qabel il-fertilizzazzjoni.

Nisa li jistgħu jkollhom it-tfal, għandhom ikunu avżati li ż-żmien ta' stennija huwa ta' sentejn wara li l-kura titwaqqaf u qabel ma jistgħu joħorġu tqal. Jekk il-perijodu ta' stennija ta' madwar sentejn, b'metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni, mhux prattiku, il-profilassi bil-proċedura tat-tneħħija tista' tkun rakkomandata.

Kemm colestyramine, kif ukoll it-trab ta' charcoal mediċinali attivatt, jistgħu jeffettwaw l-assorbiment tal-estrogeni u l-proġestogeni. Dan jista' ma jiżgurax kontraċezzjoni ta' min jorbot fuqha bil-kontraċettivi orali, waqt il-proċedura tat-tneħħija bil-colestyramine u trab ta' charcoal mediċinali attivatt. L-użu ta' metodi oħra ta' kontraċezzjoni huwa irrakkomandat.

### Treddiġh

Studji fl-annimali wrew li leflunomide, jew il-prodotti metabolici tiegħu, jgħaddu fil-halib tas-sider. Għalhekk, nisa li qegħdin ireddgħu m'għandhomx jiehdu leflunomide.

### Fertilità

Riżultati ta' studji dwar il-fertilità fl-annimali ma wrew l-ebda effett fuq il-fertilità fl-irġiel u n-nisa, iżda ġew osservati effetti avversi fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel fi studji dwar tossiċità minn dozi ripetuti (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

F'każ ta' effetti mhux mixtieqa, bħal sturdament, il-hila tal-pazjent biex jikkoncentra u jirreagixxi kif xieraq, tista' tonqos. F'każijiet bħal dawn il-pazjenti għandhom jieqfu milli jsuqu vetturi u jużaw il-magni.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar effetti avversi frekwenti rapportati b'leflunomide kienu: zieda hafifa fil-pessjoni tad-demem, lewkopenija, paraestesija, uġiġh ta' ras, sturdament, dijarea, dardir, remettar, disturbi tal-halq marbuta mal-mukosa (eż. stomatite aftusa, ulċerazzjoni fil-halq), uġiġh ta' żaqq, zieda fit-telf tax-xagħar, ekżema, raxx (li jinkludi raxx makulo-papulari), ħakk, ġilda xotta, tenosinovite, zieda fis-CPK, anoreksja, telf fil-piż (ġeneralment mhux sinifikanti), astenja, reazzjonijiet allergici ħfief u parametri tal-fwied oġħla (transaminases (speċjalment ALT), inqas ta' spiss gamma-GT, alkaline phosphatase, bilirubin).

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Il-gruppi tal-frekwenza huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

### *Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet*

Rari: infezzjonijiet severi, li jinkludu sepsis li jista' jikkaguna l-mewt

Bhal sustanzi oħra li jistgħu jkunu immunosoppressivi, leflunomide jista' jżid is-suxxibilità għal infezzjonijiet, li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi (ara wkoll sezzjoni 4.4). Għalhekk, l-inċidenza totali ta' infezzjonijiet tista' tiżdied (partikolarment ir-rinite, il-bronkite u l-pulmonite).

### *Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (li jinkludu ċesti u polipi)*

Ir-riskju ta' tumuri malinni, partikolarment il-mard limfoproliferattiv, jiżdied bl-użu ta' xi wħud mis-sustanzi immunosuppressivi.

### *Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika*

Komuni: lewkopenija (lewkoċiti > 2 G/l)  
Mhux komuni: anemija, tromboċitopenija ħafifa (plejtlits < 100 G/l)  
Rari: panċitopenija (probabilment minħabba mekkanizmu antiproliferattiv), lewkopenija (lewkoċiti < 2 G/l), esinofilja  
Rari ħafna: agranuloċitosi

L-użu riċenti, konkomitanti jew konsekuttiv, ta' sustanzi potenzjalment tossiċi għall-mudullun, jistgħu jkunu assoċjati ma' riskju akbar ta' effetti avversi ematologiċi.

### *Disturbi tas-sistema immuni*

Komuni: reazzjonijiet allergiċi ħfief  
Rari ħafna: reazzjonijiet severi anafilattiċi jew reazzjonijiet anafilattojdi, vaskulite, li tinkludi l-vaskulite nekrotika tal-gilda

### *Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni*

Komuni: CPK oghla  
Mhux komuni: ipokalemija, iperlipidemija, ipofosfatemija  
Rari: LDF oghla  
Mhux magħruf: ipourikemija

### *Disturbi psikjatriċi*

Mhux komuni: ansjetà

### *Disturbi tas-sistema nervuża*

Komuni: paraestesija, uġigh ta' ras, sturdament, newropatija periferika

### *Disturbi fil-qalb*

Komuni: żieda ħafifa fil-pressjoni tad-demmm  
Rari: żieda severa fil-pressjoni tad-demmm

### *Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali*

Rari: mard interstizzjali tal-pulmun (li jinkludi pnemonite), li jista' jkun fatali  
Mhux magħruf: ipertensjoni pulmonari

### *Disturbi gastrointestinali*

Komuni: dijarea, dardir, remettar, disturbi mukosali marbuta mal-ħalq (eż., stomatite aftusa, ulċerazzjoni tal-ħalq), uġiġħ ta' żaqq; kolite inkluż kolite mikroskopika bħal kolite limfoċitika, kolite kollagenika  
Mhux komuni: disturbi marbuta mat-togħma  
Rari ħafna: pankreatite

### *Disturbi fil-fwied u fil-marrara*

Komuni: livelli ogħla fil-parametri tal-fwied (transaminases [speċjalment ALT] u inqas komuni gamma-GT, alkaline phosphatase, bilirubin)  
Rari: epatite, suffeġra/kolestasi  
Rari ħafna: ġrieħi severi fil-fwied bħal falliment repatiku u nekrosi epatika akuta li jista' jkun fatali

### *Disturbi fil-ġilda u tat-tessut ta' taħt il-ġilda*

Komuni: żieda fit-twaqqiġħ tax-xagħar, ekzema, raxx (li jinkludi raxx makulopapulari), ħakk, ġilda xotta  
Mhux komuni: urtikarja  
Rari ħafna: nekrolizi tossika tal-ġilda, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme  
Mhux magħruf: lupus eritematożu kutanju, psorijasi pustulari jew il-psorijasi tmur għall-agħar, Reazzjoni għall-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS)

### *Disturbi muskuloskeletriċi u tat-tessut konnettiv*

Komuni: tenosinovite  
Mhux komuni: korda mċarta

### *Disturbi fil-kliwi u fis-sistema u rinjarja*

Mhux magħruf: falliment tal-kliwi

### *Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider*

Mhux magħruf: tnaqqis żgħir (riversibbli) fl-għadd tal-koncentrazzjoni tal-isperma, għadd totali tal-isperma u motilità progressiva ta' malajr

### *Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata*

Komuni: anoreksja, telf fil-piż (ġeneralment mhux sinifikanti), astenja

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Sintomi

Kien hemm rapporti ta' pazjenti li kienu qeghdin jiehdu dozi eċċessivi u fit-tul ta' leflunomide b'dożaġġ sa ħames darbiet akbar kuljum minn dak irrakkomandat, kif ukoll rapporti ta' dozi eċċessivi u akuti, fl-adulti u fit-tfal. Fil-maġġoranza tal-każjiet fejn kienu qeghdin jittiehdu dozi eċċessivi, ma kienx hemm rapporti ta' effetti avversi. Reazzjonijiet avversi konsistenti mal-profil tas-sigurtà għal leflunomide kienu: uġiġh ta' żaqq, dardir, dijarea, livelli oġhla ta' enzimi tal-fwied, anemija, lewkopenija, ħakk u raxx.

## Ġestjoni

F'każ ta' dozi eċċessivi jew tossiċi, l-użu ta' colestyramine jew ta' charcoal huwa irrakkomandat biex iħaffef it-tneħħija. Meta colestyramine inġhata mill-ħalq f'doża ta' 8 g tliet darbiet kuljum għal 24 siegħa lil tliet voluntieri b'saħħithom, il-livelli ta' A771726 fil-plażma tnaqqsu b'madwar 40% f'24 siegħa, u b'49% sa 65% f'48 siegħa.

Intwera li t-teħid ta' charcoal attiv (trab f'suspensjoni) mill-ħalq jew permezz ta' tubu li jġhaddi mill-immnieher u jidhol fl-istonku (50 g kull 6 sigħat għal 24 siegħa), jnaqqas il-livelli fil-plażma tal-prodott metaboliku attiv, A771726, b'37% f'24 siegħa u b'48% f'48 siegħa.

Dawn il-proċeduri ta' tneħħija jistgħu jkunu repetuti jekk huwa klinikament indikat.

Studji fuq id-dijalizi tad-demem u pazjenti CAPD (dawk fuq saqajhom li qeghdin jaġħmlu dijalizi kronika mill-peritonew) juru li l-A771726, il-prodott metaboliku ewlieni ta' leflunomide, mhux dijalizzabbli.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGICI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi selettivi li jbaxxu l-immunità, kodiċi ATC: L04AA13.

#### Farmakoloġija fil-bniedem

Leflunomide huwa sustanza b'karatteristiċi antiproliferattivi li jaġixxi bħala prodott antirewmatoloġiku.

#### Farmakoloġija fl-animali

Leflunomide huwa effettiv f'mudelli bbażati fuq animali bl-artrite, u mard awtoimmunoloġiku ieħor u t-trapjanti, l-aktar meta jinghata waqt il-fażi ta' sensibilizzazzjoni. Għandu karatteristiċi immunosuppressivi u li jikkontrollaw r-reazzjonijiet immunoloġiċi, jaġixxi bħala sustanza antiproliferattiva, u juri karatteristiċi antinfjammatorji. Leflunomide użat f'mudell ta' animali b'mard awtoimmunoloġiku, juri l-aħjar effett protettiv meta jinghata fil-fażi bikrija ta' mard progressiv.

*In vivo*, huwa metabolizzat malajr u kważi kompletament għal A771726, li huwa attiv *in vitro*, u li huwa preżunt li jikkawża l-effett terapewtiku.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

A771726, li huwa il-prodott metaboliku attiv ta' leflunomide, jimpedixxi l-enzima dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) fil-bniedem, u juri attività antiproliferattiva

## Effikaċja klinika u sigurtà

### *Artrite rewmatojdi*

L-effikaċja ta' leflunomide fil-kura tal-artrite rewmatojde ntweriet f'4 provi li saru bil-kontrolli (1 fil-faġi II u 3 fil-faġi III). Fl-istudju tal-faġi II, YU203, 402 pazjenti li kellhom l-artrite rewmatika attiva kienu mqassmin, b'mod mhux każwali, f'erba' gruppi: dawk bil-plaċebo (n = 102) u dawk b'5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) jew 25 mg (n = 104) leflunomide kuljum. It-trattament dam sejjer 6 xhur.

Il-pazjenti kollha fuq leflunomide fil-provi tal-faġi III inbdew fuq doża inizjali ta' 100 mg għal 3 ijiem.

L-istudju MN301 kien magħmul minn 358 individwu magħzula b'mod każwali u b'artrite rewmatojdi għal leflunomide 20 mg/jum (n=133), sulphasalazine 2 g/jum (n=133), jew plaċebo (n=92). It-trattament dam sejjer 6 xhur.

L-istudju MN303 kien kontinwazzjoni fakultattiva fl-għama ta' 6-xhur ta' MN301 minghajr id-driegħ ta' plaċebo, li rriżulta fi tqabbil ta' 12-il xahar ta' leflunomide ma' sulphasalazine.

Fl-istudju MN302, 999 pazjent bl-artrite rewmatojdi attiva tqassmu f'żewġ gruppi, wiehed fejn ingħataw 20 mg leflunomide kuljum (n = 501), u l-iehor fejn ingħataw 7.5 mg methotrexate fil-gimgha, b'żieda għall-15 mg fil-gimgha (n = 498). It-tehid addizzjonali ta' folate ma kienx obligatorju u ntuża biss minn 10% tal-pazjenti. It-trattament dam sejjer 12-il xahar.

Fl-istudju US301, 482 individwu bl-artrite rewmatojdi attiva għal leflunomide 20 mg kuljum (n = 182), methotrexate 7.5 mg fil-gimgha, b'żieda għall-15 mg fil-gimgha (n = 182) jew plaċebo (n=118). Il-pazjenti kollha ngħataw 1 mg folate bid. It-trattament dam sejjer 12-il xahar.

Leflunomide, f'doża ta' mhux inqas minn 10 mg kuljum (minn 10 sa 25 mg fl-istudju YU203, 20 mg fl-istudji MN301 u US301), kien superjuri għall-plaċebo, u statistikament sinifikanti, fit-tnaqqis tas-sinjali u s-sintomi tal-artrite rewmatojdi fit-3 provi kollha kkontrollati bil-plaċebo. Ir-rati ta' rispons tal-ACR (American College of Rheumatology) fl-istudju YU203 kienu 27.7 % għal plaċebo, 31.9 % għal 5 mg, 50.5 % għal 10 mg u 54.5 % għal 25 mg/jum. Fil-provi ta' faġi III, ir-rati ta' rispons għal leflunomide 20 mg/jum kontra l-plaċebo kienu 54.6 % kontra 28.6 % (studju MN301), u 49.4 % kontra 26.3 % (studju US301). Wara 12-il xahar ta' kura attiva, ir-rati ta' rispons ta' ACR fil-pazjenti fuq leflunomide kienu 52.3 % (studji MN301/303), 50.5 % (studju MN302) u 49.4 % (studju US301), meta mqabbla ma' 53.8 % (studji MN301/303) f'pazjenti fuq sulphasalazine, 64.8 % (studju MN302), u 43.9 % (studju US301) f'pazjenti fuq methotrexate. Fl-istudju MN302 leflunomide kien b'mod sinifikanti inqas effettiv minn methotrexate. Madanakollu, fl-istudju US301 ma dehrux differenzi sinifikanti bejn leflunomide u methotrexate fil-parametri ta' effikaċja ewlenin. Ma dehret ebda differenza bejn leflunomide u sulphasalazine (studju MN301). L-effett tal-kura b'leflunomide deher f'għeluq ix-xahar, wara li giet stabilizza f'perijodu ta' bejn 3 u 6 xhur u nżammet tul il-kors tal-kura.

Studju każwali, double-blind, u bi grupp parallel mhux ta' inferjorità qabbel l-effikaċja relattiva ta' żewġ dożi differenti ta' kuljum ta' manteniment ta' leflunomide, 10 mg u 20 mg. Mir-riżultati miksuba, wiehed jista' jikkonkludi li l-effikaċja kienet aħjar fil-grupp li ħa d-doża ta' manteniment ta' 20 mg, filwaqt li r-riżultati tas-sigurtà jiffavorixxu d-doża ta' manteniment ta' 10 mg.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Leflunomide kien studjat b'mod każwali u double-blind fi prova waħda li saret f'diversi ċentri, ikkontrollata b'mod attiv f'94 pazjent (47 kull driegħ) b'kors poliartikulari ta' artrite rewmatojdi gowanili. Il-pazjenti kienu bejn 3 snin -17-il sena, b'JRA attiva u li kienet tinvolvi diversi ġogi,

irrispettivament kif bdiet, u fejn il-pazjenti qatt ma' kienu ngħataw methotrexate jew leflunomide. F'din id-doża, id-doża inizjali u mantenuta ta' leflunomide kienet ibbażata fuq tliet kategoriji ta' piż: < 20 kg, 20-40 kg, u > 40 kg. Wara 16-il ġimgħa ta' trattament, id-differenzi fir-rati tar-rispons kienu statistikament sinifikanti favur methotrexate għall-JRA Definition of Improvement (DOI) >30% (p = 0.02). F'dawk li rrispondew, l-effett pożittiv kien mantenut għal 48 ġimgħa (ara sezzjoni 4.2).

L-iskema ta' reazzjonijiet avversi għal leflunomide u methotrexate dehru li huma bħal xulxin, iżda d-doża użata f'individwi b'piż hafif waslet għall-espożizzjoni aktar baxxa (ara sezzjoni 5.2). Dan it-tagħrif ma jtippermettix li ssir rakkomandazzjoni sikura dwar id-doża.

### *Artrite psorijatika*

L-effikaċja ta' leflunomide kienet murija fi studju wieħed 3L01 li sar b'mod każwali, double blind u b'kontrolli fuq 188 pazjent b'artrite psorijatika ttrattati b'20 mg/jum. It-trattament baqa' sejjer għal 6 xhur.

Leflunomide 20 mg/jum kien b'mod sinifikanti superjuri għall-placebo biex inaqqas is-sintomi ta' artrite f'pazjenti b'artrite psorijatika: Dawk li rrispondew għall-PsARC (il-kriterja ta' rispons għall-trattament ta' Artrite Psorijatika) kienu 59 % fil-grupp li kienu qed jidheru leflunomide u 29.7 % fil-grupp tal-placebo sa 6 xhur (p < 0.0001). L-effett ta' leflunomide fuq it-tijib fil-funzjoni u fi tnaqqis fil-ġrieħi tal-ġilda kien modest.

### *Studji Wara li l-Prodott Tqiegħed fis-Suq*

Studju magħmul b'mod arbitrarju eżamina l-effikaċja klinika, ikkalkulata bħala rata ta' pazjenti li rrispondew għall-kura, f'pazjenti li kellhom artrite rewmatika kmieni u li qatt ma ħadu mediċini tat-tip DMARD (n= 121). Dawn irċevew jew 20 mg jew 100 mg ta' leflunomide f'żewġ gruppi paralleli waqt l-ewwel perijodu *double-blind* ta' tliet ijiem. Dan l-ewwel perijodu gie segwit minn perijodu ta' manteniment *open-label* ta' tliet xhur, li matulhom iż-żewġ gruppi rċevew 20 mg ta' leflunomide kuljum. Fil-popolazzjoni taht studju, meta tiegħu kollox in konsiderazzjoni, ma deherx li kien hemm xi żieda fil-benefiċċju bl-użu ta' doża ta' kkargar. It-tagħrif dwar is-sigurtà li nkiseb miż-żewġ gruppi ta' kura kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' leflunomide, madankollu, l-inċidenza ta' avvenimenti avversi gastro-intestinali u ta' żieda fl-enzimi tal-fwied kellhom tendenza li jkunu oġġla fil-pazjenti li kienu qed jirċievu d-doża ta' kkargar ta' 100 mg ta' leflunomide.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Leflunomide jiġi mibdul malajr fil-prodott metaboliku attiv, A771726, permezz tal-first-pass metabolismu (fit-taċ-ċirku) fit-tessuti tal-musrana u l-fwied. Fi studju b' <sup>14</sup>C-leflunomide radjutikkettat fi tliet voluntieri b'saħħithom, ma gie intracċat ebda leflunomide mhux mibdul fil-plażma, l-urina jew l-ippurgar. Fi studji oħrajn, il-livelli ta' leflunomide mhux mibdul fil-plażma, kienu osservati f'każijiet rari, madankollu, f'livelli ta' ng/ml tal-plażma. L-uniku metabolit radjutikkettat fil-plażma kien A771726. Dan il-metabolit huwa essenzjalment responsabbli għall-attività kollha *in vivo* ta' leflunomide.

### Assorbiment

Tagħrif dwar l-eliminazzjoni mill-istudju ta' <sup>14</sup>C indika li tal-anqas 82 sa 95 % tad-doża tiġi assorbita. Iż-żmien biex jintlaħaq l-oġġla livelli ta' A771726 fil-plażma jvarja hafna; l-oġġla livelli fil-plażma jistgħu jintlaħqu bejn siegħa u 24 siegħa wara t-tehid ta' darba. Leflunomide jista' jingħata mal-ikel, għaliex l-ammont li gie assorbit f'dawk li kielu u f'dawk li kienu sajmin kien komparabbli. Minhabba l-half-life twila hafna ta' A771726 (madwar ġimgħatejn), doża inizjali ta' 100 mg għal 3 ijiem kienet użata fl-istudji kliniċi sabiex tiffaċilita l-kisba ta' malajr ta' livelli fi stadju-fiss ta' A771726. Mingħajr



id-doża għolja tal-bidu huwa stmat li ż-żmien biex jintlaħaq l-istat fiss tal-livelli fil-plażma kien idum kważi xaharejn bid-doża normali. Fi studji b'doži multipli, f'pazjenti li kellhom l-artrite rewmatojde, il-parametri farmakokinetiċi ta' A771726 kienu linejari, f'firxa ta' dożaġġ ta' bejn 5 sa 25 mg. F'dawn l-istudji, l-effett kliniku kien relatat sew mal-livell ta' A771726 fil-plażma u mad-doża ta' kuljum ta' leflunomide. F'doża ta' 20 mg kuljum, il-livell medju fil-plażma ta' A771726 fi stat stabbli kien ta' madwar 35 µg/ml. Fi stat stabbli, il-livelli fil-plażma jakkumulaw għal madwar 33 sa 35 darba meta mqabbla ma' doża waħda.

### Distribuzzjoni

Fil-plażma tal-bniedem, A771726 kien marbut sew mal-proteina (l-albumina). Il-parti ta' A771726 mhix marbuta hija ta' madwar 0.62%. Ir-rabta ta' A771726 hija linejari fil-firxa tal-livelli terapewtiċi. Ir-rabta ta' A771726 deheret li kienet daqxejn imnaqqsqa u aktar varjabbli fil-plażma ta' pazjenti bl-artrite rewmatojde jew b'dawk b'insuffiċjenza kronika tal-kliewi. Ir-rabta estensiva ta' A771726 mal-proteina tista' twassal għall-ispustjar ta' mediċini oħra li wkoll jintrabtu sew mal-proteina. Madanakollu studji ta' interazzjoni fuq proteini marbuta fil-plażma li saru *in vitro* mal-warfarina f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti, ma wrew ebda interazzjoni. Studji simili wrew li ibuprofen u diclofenac ma spustawx lil A771726, fil-waqt li l-parti mhux marbuta ta' A771726 żdiedet minn darbtejn sa 3 darbiet fil-preżenza ta' tolbutamide. A771726 jisposta lil ibuprofen, lil diclofenac u lil tolbutamide, iżda l-parti mhux marbuta ta' dawn il-mediċini tiżdied biss b'10% sa 50%. M'hemm l-ebda indikazzjoni li dawn l-effetti għandhom rilevanza klinika. A771726 għandu volum apparenti ta' distribuzzjoni baxxa (madwar 11-il litru) u dan huwa konsistenti mar-rabta estensiva tiegħu mal-proteina. Iċ-ċelluli ħomor tad-demem ma jtellgħux is-sustanza fihom b'mod preferenzjali.

### Bijotrasformazzjoni

Leflunomide huwa metabolizzat għal sustanza waħda ewlenija (A771726) u hafna oħrajn minuri inkluż TFMA (4-trifluoromethylaniline). Il-bijotrasformazzjoni metabolika ta' leflunomide għall-A771726, u l-metaboliżmu sussegwenti ta' A771726, mhumiex ikkontrollat b'enzima waħda, u ntweraw li dan jiġri fil-mikrożomi u l-likwidu taċ-ċitoplazma fil-frazzjonijiet ċellulari. Studji fuq l-interazzjoni ma' cimetidine (impeditur mhux speċifiku ta' cytochrome P450) u rifampicin (induttur mhux speċifiku ta' cytochrome P450i), *in vivo* juru li l-involvement ta' enzimi CYP mhumiex involuti b'mod estensiv fil-metaboliżmu ta' leflunomide.

### Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' A771726 isir bil-mod u hija karatterizzata bit-tneħħija apparenti ta' madwar 31 ml fis-sieġha. Il-half-life ta' eliminazzjoni ta' pazjenti hi ta' madwar ġimagħtejn. Wara li nġhatat doża ta' leflunomide radjuattiv, ir-radjuattività kienet imneħħija ugwalment fl-ippurgar, probabbilment minn eliminazzjoni biljari, u fl-awrina. A771726 kien għadu jiġi osservat fl-awrina u fl-ippurgar 36 jum wara t-teħid ta' doża waħda. Il-prodotti metabolici ewlenin li dehru fl-awrina kienu prodotti glukoronidi derivati minn leflunomide (prinċiplament f'kampjuni meħudin f'0 sa 24 sieġha) u xi derivat ta' A771726 minn oxalinic acid. Il-komponent ewlieni fl-ippurgar kien A771726.

Intwera li fil-bniedem it-teħid ta' suspenzjoni orali tat-trab ta' charcoal mediċinali attivat jew ta' colestyramine iwassal għal żieda mġaġġla u sinifikanti fir-rata t'eliminazzjoni ta' A771726 u tnaqqis fil-livelli fil-plażma (ara sezzjoni 4.9). Huwa maħsub li dan jintlaħaq permezz ta' mekkaniżmu ta' dijaliżi gastrointestinali u/jew billi jkun interrott ir-reċiklaġġ enteroepatiku.

### Indeboliment renali

Leflunomide nġhata bħal doża waħda orali ta' 100 mg lil 3 pazjenti fuq id-dijaliżi tad-demem u lil 3 pazjenti oħra fuq id-dijaliżi kontinwa mill-peritonew (CAPD). Il-komportament farmakokinetiku ta'

A771726 f'individwi ta' CAPD deher simili għal dak f'voluntiera b'saħħithom. Eliminazzjoni aktar mgħaġġla ta' A771726 intweriet f'pazjenti fuq id-dijalizi tad-dem, li ma kienx dovut għat-tneħħija tas-sustanza fil-likwidu tad-dijalizi.

### Indeboliment epatiku

M'hemmx tagħrif rigward il-kura ta' pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied. Il-metabolit attiv A771726, huwa estensivament marbut mal-proteina u jitneħħa permezz tal-metabolizmu tal-fwied u s-sekrezzjoni biljari. Dawn il-proċessi jistgħu jkunu effettwati minn disfunzjoni tal-fwied.

### Popolazzjoni pedjatrika

Il-komportament farmakokinetiku ta' A771726 wara t-teħid orali ta' leflunomide kien studjat f'73 pazjent pedjatriku li kellhom bejn 3 snin sa 17-il sena fl-età u li kellhom Artrite Rewmatojde Giovanili, li effettwat diversi ġogi. Ir-riżultati tal-popolazzjoni farmakokinetika ta' dan il-grupp ta' individwi f'dawn il-provi wrew li l-pazjenti pedjatriki li kellhom piż ta'  $\leq 40$  kg kellhom espożizzjoni sistemika mnaqqsa (mkejla permezz ta'  $C_{ss}$ ) ta' A771726 meta mqabbla ma' pazjenti adulti bl-artrite rewmatojde (ara sezzjoni 4.2).

### Anzjani

It-tagħrif farmakokinetiku fuq persuni anzjani (>65 sena) huwa limitat, iżda huwa konsistenti mal-komportament farmakokinetiku f'pazjenti ta' età iżgħar.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Leflunomide, li nghata oralment u fil-kavità tal-peritonew, kien studjat mill-aspett ta' tossiċità akuta fil-ġrieden u l-firien. It-teħid orali u repetut ta' leflunomide fil-ġrieden għal perijodu sa 3 xhur, fil-firien u l-klieb għal perijodu sa 6 xhur, u fil-xadini għal perijodu ta' xahar, żvela li l-organi magġuri milquta mit-tossiċità kienu l-mudullon, id-dem, il-passaġġ gastrointestinali, il-ġilda, il-milsa, it-timu u l-glandoli limfatiċi. L-effetti ewlenin kienu l-anemija, il-lewkopenja, it-tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, u l-ħsara fil-muskoli kollha u jirrifletti l-mod ta' kif taħdem din is-sustanza (impediment tas-sintesi tad-DNA). Fil-firien u l-klieb, instabu korpi ta' Heinz u/jew korpi ta' Howell-Jolly. Effetti oħra li sehew fuq il-qalb, il-fwied, il-kornea u fis-sistema respiratorja setgħu kienu dovuti għall-infezzjonijiet minhabba t-trażzin tal-immunità. It-tossiċità fl-animali dehret f'dozi ekwivalenti għal dawk terapewtiċi fil-bniedem.

Leflunomide ma kienx mutageniku. Madanakollu, il-prodott metaboliku minuri TFMA (4-trifluoromethylaniline) ikkaġuna klastoġeniċità u mutazzjonijiet tal-punt *in vitro*, filwaqt li ma kienx hemm biżżejjed tagħrif biex tixhet dawl biex dan l-effett ikun jista' jsir *in vivo*.

Fi studju karċinoġeniku fuq il-firien, leflunomide m'uriex potenzjal li jikkaġuna l-kanċer. Fi studju karċinoġeniku fil-ġrieden, kienet osservata zieda fl-inċidenza tal-linfoma malinna fl-irġiel, li kienu fil-grupp li rċevew l-oġhla doża, li kienet ikkonsiderata minhabba l-effett ta' trażzin immunitarju ta' leflunomide. Fil-ġrieden nisa, kien hemm zieda fl-inċidenza ta' adenomi u kanċer tal-pulmun tat-tip bronkjolo-alveolari, li kienu ddeterminati mid-doża użata. Ir-relevanza ta' dawn ir-riżultati fil-ġrieden, relatati mal-użu kliniku ta' leflunomide, mhux magħruf b'ċertezza.

Leflunomide ma kienx antigeniku fi provi fuq l-animali.

Leflunomide kien tossiku għall-embriju u teratoġeniku fil-firien u l-fniek f'dozi fil-firxa terapewtika għall-bniedem u eżerċita wkoll effetti avversi fuq l-organi riproduttivi maskili b'dozi repetuti, fi studji fuq it-tossiċità. Il-fertilità ma tnaqqsitx.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### Repo 10 mg pilloli miksija b'rita

##### *Il-qalba tal-pillola*

Lactose monohydrate

Povidone

Crospovidone tip A

Pregelatinized starch (qamhirrun)

Talc

Silika, anidru kollojdali

Lactose anidru

Magnesium stearate

##### *Kisi tal-pillola*

Titanium dioxide (E171)

Polydextrose (E1200)

Hypromellose (E464)

Triethyl citrate (E1505)

Macrogol 8000

#### Repo 20 mg pilloli miksija b'rita

##### *Il-qalba tal-pillola*

Lactose monohydrate

Povidone

Crospovidone tip A

Pregelatinized starch (qamhirrun)

Talc

Silika, anidru kollojdali

Lactose anidru

Magnesium stearate

##### *Kisi tal-pillola*

Titanium dioxide (E171)

Hypromellose (E464)

Macrogol 400

Iron Oxide Yellow (E172)

Polysorbate (E433)

Quinoline Yellow Aluminium lake (E104)

Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)

### 6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

#### Repo 10 mg pilloli miksija b'rita

Reċipjenti tal-HDPE għall-pilloli: Sentejn  
Folji: Sentejn

Repso 20 mg pilloli miksija b'rita

Reċipjenti tal-HDPE għall-pilloli: Sentejn  
Folji: 18-il xahar

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għal hażna**

Kontenituri tal-HDPE: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.  
Folji: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

**6.5 In-natura u l-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Reċipjent tal-HDPE b'għatu tal-kamin tal-polypropylene. Daqsijiet tal-pakkett ta' 30 u 100 pillola miksija b'rita.

Folji OPA/Alu/PVC – Aluminju. Daqsijiet tal-pakkett ta' 28, 30 u 100 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
L-Olanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/674/001-010

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Marzu 2011  
Data tal-aħħar tiġdid:

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

**ANNESSE II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
4042 Debrecen  
L-Ungerija

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
L-Olanda

TEVA UK Ltd  
Brampton Road, Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex,  
BN22 9AG  
Ir-Renju Unit

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti tar- rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke agġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) irrid jassigura li, kull speċjalista li huwa mistenni li jippreskrivi/uża Repso għandu jiġi provdut b'pakkett edukattiv magħmul speċifikament għall-ispeċjalista u li jkun fih dan li ġej:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Fuljett ta' Tagħrif għall-Ispeċjalista

Il-Fuljett ta' Tagħrif għall-Ispeċjalista għandu jkollu dawn il-punti prinċipali:

- Li hemm riskju ta' hsara serja fil-fwied u għalhekk huwa importanti li b'mod regolari jiġu aċċertati l-livelli tal-ALT (SGPT) sabiex il-funzjoni tal-fwied jinżamm taht monitoraġġ. L-informazzjoni mogħtija fil-Fuljett ta' Tagħrif għall-Ispeċjalista għandha tagħli informazzjoni dwar it-tnaqqis fid-doża, it-twaqqif tal-kura u proċeduri ta' "wash-out".
- Ir-riskju magħruf li jekk tittiehed fl-istess hin ma' medċina oħra Antirewmatika li Timmodifika l-Kura (eż. methotrexate), l-epato jew l-ematotossicità assoċjata ma' din it-terapija kkombinata hija sinergistika.
- Li hemm ir-riskju ta' teratoġenicità u għalhekk għandha tiġi evitata t-tqala sakemm il-livelli fil-plażma ta' leflunomide jkunu fl-livell xieraq. L-ispeċjalisti u l-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa li hemm disponibbli servizz ta' konsulenza ad hoc li jagħti informazzjoni dwar l-ittestjar fil-laboratorju tal-livell ta' leflunomide fil-plażma.
- Ir-riskju ta' infezzjonijiet, li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi u li huwa kontra-indikat għall-użu f'pazjenti li għandhom defiċjenza immunitarja.
- Il-bżonn li l-pazjenti jiġu mgħarrfa dwar ir-riskji importanti assoċjati mat-terapija b'Leflunomide u l-prekawzjonijiet xierqa li għandhom jittiehdu meta wiehed juża l-medċina.

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

Prodott medicinali li mgħadux awtorizzati

**ANNES III**

**TIKKETTAR U L-FULJETT TA' TAGHRIF**



Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

**A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA/PAKKETT TAL-FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Repsa 10 mg pilloli miksija b'rita  
leflunomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' leflunomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose (ara l-fuljett għal aktar ta' għrif).

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Ibla' l-pillola shiha.  
Aqra l-fuljett ta' ta' għrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TAL-PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/674/003 28 pillola miksija b'rita  
EU/1/11/674/004 30 pillola miksija b'rita  
EU/1/11/674/005 100 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Repsu 10 mg pilloli miksija b'rita

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQIL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Repo 10 mg pilloli miksija b'rita  
leflunomide

**2. L-ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA/PAKKETT TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Repsa 10 mg pilloli miksija b'rita  
leflunomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' leflunomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose (ara l-fuljett għal aktar ta' għrif).

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita-

30 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita

**5. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRAZZJONI**

Ibla' l-pillola sħiħa.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TAL-PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/11/674/001 30 pilloli miksija b'rita  
EU/1/11/674/002 100 pilloli miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Repsu 10 mg pilloli miksija b'rita

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Repsa 10 mg pilloli miksija b'rita  
leflunomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' leflunomide

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose (ara l-fuljett għal aktar ta' għrif).

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

30 pillola  
100 pillola

**5. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRAZZJONI**

Ibla' l-pillola sħiħa.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TAL-PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAS-SID TAL-AWTORIZZAZZJONI TAL-KUMMERĊ**

Teva B.V.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/674/001 30 pilloli miksija b'rita  
EU/1/11/674/002 100 pilloli miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIH-BRAILLE**

Repsa 10 mg pilloli miksija b'rita

Prodotti mediċinali m'għadux awtorizzati



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA/PAKKETT TAL-FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Repsu 20 mg pilloli miksija b'rita  
leflunomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' leflunomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose (ara l-fuljett għal aktar ta' għrif).

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita

**5. METODU U MODU TA' AMMINISTRAZZJONI**

Ibla' l-pillola shiha.  
Aqra l-fuljett ta' ta' għrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TAL-PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/674/008 28 pilloli miksija b'rita  
EU/1/11/674/009 30 pilloli miksija b'rita  
EU/1/11/674/010 100 pilloli miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Repsa 20 mg pilloli miksija b'rita

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQIL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Repo 20 mg pilloli miksija b'rita  
leflunomide

**2. L-ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA/PAKKETT TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Repsa 20 mg pilloli miksija b'rita  
leflunomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' leflunomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose (ara l-fuljett għal aktar ta' għrif).

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita

**5. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRAZZJONI**

Ibla' l-pillola sħiħa.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TAL-PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/11/674/006 30 pilloli miksija b'rita  
EU/1/11/674/007 100 pilloli miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Repsu 20 mg pilloli miksija b'rita

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Repsu 20 mg pilloli miksija b'rita  
leflunomide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' leflunomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose (ara l-fuljett għal aktar ta' għrif).

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

30 pillola  
100 pillola

**5. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRAZZJONI**

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TAL-PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/674/006 30 pillola miksija b'rita  
EU/1/11/674/007 100 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIH-BRAILLE**

Repsa 20 mg pilloli miksija b'rita

Prodott Medjinali m'ghadux awtorizzat

Prodott medičinali li m'qhadux awtorizzat

**B. FULJETT TA' TACHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Repso 10 mg pilloli miksija b'rita leflunomide

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Repso u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Repso
3. Kif għandek tiehu Repso
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Repso
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Repso u għalxiex jintuża

Repso jappartjeni għall-grupp ta' medicini msejja antirewmatiči. Fih is-sustanza attiva leflunomide.

Repso jintuża fuq pazjenti adulti b'artrite rewmatojde attiva jew artrite psorijatika attiva.

L-artrite rewmatojde hija għamla ta' artrite li tagħab lil persuna. Is-sintomi jinkludu infjammazzjoni tal-ġogi, nefha, diffikultà fil-movimenti u uġiġh. Sintomi oħra li jistgħu jeffettwaw il-ġisem kollu huma n-nuqqas t'aptit, id-dem, nuqqas ta' enerġija u anemija (nuqqas taċ-ċelluli ħomor tad-dem).

L-artrite psorijatika hija kombinazzjoni ta' psorijasi u artrite. Is-sintomi jinkludu infjammazzjoni tal-ġogi, nefha, diffikultà biex tiċaqlaq u dbabar ta' ġilda ħamra, u bil-qoxra (griehi fuq il-ġilda).

#### 2. X' għandek tkun taf qabel ma tiehu Repso

##### Tihux Repso

- jekk int **allergiku** (tbatu minn sensitività eċċessiva) għal leflunomide (speċjalment xi reazzjoni serja tal-ġilda, xi kultant bid-deni, uġiġh fil-ġog, dbabar ħomor fuq il-ġilda, jew infafet eż. is-sindromu ta' Stevens-Johnson) jew minn xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6) jew jekk inti allergiku/a għal teriflunomide (użat għall-kura ta' sklerozi multipla).
- Jekk għandek **problemi fil-fwied**.
- Jekk tbatu minn xi kundizzjoni severa li taffettwa s-**sistema immuni** eż. AIDS.
- Jekk għandek **problemi marbuta mal-mudullun**, jew jekk għandek għadd baxx ta' ċelluli bojod jew ħomor tad-dem jew għadd baxx ta' plejtlits, minħabba kawżi li mhumiex dovuti għal artrite rewmatojde jew psorijatika.
- Jekk għandek **infezzjoni serja**.
- Jekk tbatu minn **problemi moderati għal severi tal-kliewi**.
- Jekk għandek **livelli baxxi hafna ta' proteina fid-dem tiegħek** (ipoproteinemija).
- Jekk inti **tqila, jew tahseb li tista' tkun tqila, jew qiegħda tredda**.

- Jekk inti mara f'età li jista' jkollok it-tfal u m'intix qed tuża kontraċezzjoni effettiva.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu Repso

- Jekk diġà kellek **ċelluli homor jew bojod tad-dem m baxxi** (anemija jew lewkopenija), **plejtlits baxxi**, li jistgħu jżidu l-emorraġija jew it-tbengil (tromboċitopenja) tiegħek, **funzjoni baxxa tal-mudullun** jew jekk inti tinsab friskju li l-mudullun mhux qed jaħdem sew it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir sabiex tieħu ċertu mediċini sabiex Repso jitneħħa mill-ġisem tiegħek.
- Jekk tiżviluppa **hanek minfuħ li qisu sponża, ulċeri, u snien jiċċaqilqu** (marda tal-ħalq infettiva li tissejjaħ stomatite ulċerattiva) allura għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek li jista' jagħtik parir sabiex twaqqaf Repso.
- Jekk inti **ser taqleb fuq mediċina oħra** sabiex l-artrite reumatoidje tiegħek tiġi trattata jew jekk riċentement ħadt xi mediċini li jistgħu jkunu ta' ħsara għal fwied jew id-dem m tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir sabiex tieħu ċertu mediċini sabiex it-tneħħiha ta' Repso mill-ġisem tiegħek isir aktar malajr jew jista' jissorveljak mill-qrib meta tibda tieħu Repso.
- jekk qatt soffrejt minn **mard interstizjali tal-pulmun** (thoss qtugh ta' nifs)
- jekk qatt kellek **it-tuberkulosi** jew jekk ġejt f'kuntatt viċin ma xi ħadd li għandu jew kellu t-tuberkulosi. It-tabib tiegħek jista' jagħmillek xi testijiet biex jara jekk għandekx it-tuberkulosi
- Jekk inti pazjent **raġel** u tixtieq li jkollok it-tfal. Minhabba li ma jistax jiġi eskluż li Repso jgħaddi fi semen, kontraċettiv effettiv għandu jintuża waqt it-trattament b'Repso. Dawk l-irġiel li jixtiequ jkollhom it-tfal, għandhom ikellmu lit-tabib tagħhom li għandu mnejn jagħtihom parir biex iwaqqfu Repso u jieħdu ċertu mediċini li jneħħi Repso malajr u biżżejjed minn ġisimhom. Ikollok bżonn ta' test tad-dem m biex tiżgura li Repso tneħħa biżżejjed minn ġo ġismek, u wara dan, għandek tistenna għal mhux inqas minn 3 xhur oħra qabel taħseb biex ikollok it-tfal.

Repso jista' xi kultant johlq problemi ma' demmek, il-fwied, fil-pulmun jew fin-nervituri tad-dirġin jew tar-riglejn. Jista' wkoll jikkaguna xi reazzjonijiet allergiċi serji, jew iżid iċ-ċans ta' infezzjoni severa (li jinkludu r-Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici [DRESS]). Għal aktar taġġir dwar dawn, jekk jogħġbok ara sezzjoni 4 (Effetti sekondarji possibbli).

Fil-bidu DRESS tagħti sintomi li jidheru dawk ta' meta jkollok riħ flimkien ma' raxx fuq il-wiċċ li mbagħad din testendi fuq parti oħra tal-ġisem u jkun hemm deni għoli, zieda fil-livelli tal-enzimi fil-fwied li jidheru fit-testijiet tad-dem m u zieda f'tip ta' ċelluli bojod tad-dem m (eosinofilja) u glandoli limfatiċi minfuħin.

Qabel u waqt it-trattament b'Repso, it-tabib tiegħek ser jagħmel **testijiet tad-dem m** fi zminijiet regolari. Dan biex jissorvelja ċ-ċelluli tad-dem m tiegħek u l-fwied. Peress li Repso jista' jikkaguna zieda fil-pressjoni tad-dem m tiegħek, it-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-pressjoni tad-dem m b'mod regolari.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok dijarea kronika mhux spjegata. It-tabib tiegħek jista' jwettaq testijiet oħrajn għal dijanjosi differenzjali.

### Tfal u adolexxenti

Repso mhux rakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti li għadhom m'għalqux 18-il sena.

### Mediċini oħra u Repso

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. Dan jinkludi mediċini li tista' tieħu mingħajr riċetta.

B'mod partikolari jekk qed tieħu xi wieħed minn dawn li ġejjin:

- **Mediċina oħra għall-artrite rewmatojde**, bħal mediċini kontra l-malarja (eż. chloroquine u hydroxychloroquine), deheb intramuskolari jew orali, D-penicillamine, azathioprine u mediċini oħrajn li jrażżnu s-sistema immunitarja (eż. methotrexate) għax dawn il-kombinazzjonijiet mhumiex rakkomandati
- **Warfarin** u mediċini orali oħra użati biex iraqqu d-demem, għax ikun hemm bżonn ta' monitoraġġ sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji minn din il-mediċina
- **Teriflunomide** għas-sklerozi multipla
- **Repaglinide, pioglitazone, nateglinide**, jew **rosiglitazone** għad-dijabete
- **Daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel**, jew **topotecan** għall-kanċer
- **Duloxetine** għad-depressjoni, inkontinenza awrinarja jew għall-mard tal-kliwi fid-dijabetiċi
- **Alosetron** għall-immaniġġar ta' dijarea severa
- **Theophylline** għall-ażma
- **Tizanidine**, rilassant tal-muskoli
- **Kontraċettivi orali** (li fihom ethinylestradiol u levonorgestrel)
- **Cefaclor, benzylpenicillin** (penicillin G), **ciprofloxacin** għall-infezzjonijiet
- **Indomethacin, ketoprofen** għall-uġiġh jew għall-infjammazzjoni
- **Furosemide** għall-mard tal-qalb (dijuretiku, pillola tal-ilma)
- **Zidovudine** għall-infezzjoni bl-HIV
- **Rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin** għall-iperkolesterolimja (kolesteroli għoli)
- **Sulfasalazine** għall-mard infjammatorju tal-imsaren jew artrite rewmatojdeja
- **Colestyramine** (użat fil-kura ta' livelli għolja tax-xanani fid-demem u trattament ta' ħakk assoċjat ma' suffeġra) jew charcoal mediċinali attivati billi dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' Repso li huwa assorbit mill-ġisem
- **Cimetidine**, mediċina għall-kura ta' qrusa fl-istonku u ulċeri peptiċi

Jekk il-pazjent diġà qiegħed jieħu **prodotti antiinfjammatorji nonsteroidali** (NSAIDs) u/jew **kortikosteroidi**, dawn jistgħu jissoktaw wara li jinbeda leflunomide.

### Tilqim

Jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk għandek tieħu xi tilqim. Hemm xi tilqim li ma jistax jingħata waqt li tkun qed tieħu Repso, u għal ċertu ammont ta' żmien wara li tieqaf it-trattament.

### Repso ma' ikel, xorb u alkohol

Jekk alkohol jittieħed waqt it-teħid ta' Repso dan jista' jgħolli l-probabilità ta' ħsara fil-fwied. Għalhekk, **mhux rakkomandat** li tixrob alkohol waqt il-kura.

### Tqala u ttridigh

**Tiħux** Repso jekk inti **tqila**, jew taħseb li tista' tkun **tqila**. Jekk inti tqila jew tinqabad tqila waqt li qed tieħu Repso, ir-riskju li jkollok tarbija b'difetti serji ser jiżdid. Nisa li jistgħu jorġu tqal m'għandhomx jieħdu Repso mingħajr ma jintuza mezz ta' kontraċettiv effettiv, u jridu jużaw miżuri kontraċettivi effettivi għal perjodu sa sentejn wara l-kura.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħda tippjana li toħroġ tqila wara li twaqqaf Repso, biex tkun żgura li it-traċċi kollha ta' Repso ġew mneħħija minn ġismek qabel tipprowa toħroġ tqila. Dan jista' jieħu sa żmien sentejn. Dan jista' jitnaqqas għal ftit ġimġhat billi jittieħdu ċerti mediċini li jhaffu t-tneħħija ta' Repso minn ġismek.

Kull każ għandu jkun ikkonfermat b'test tad-demem li Repso tneħħa biżżejjed minn ġismek, u wara għandek tistenna għal mhux anqas minn xahar ieħor qabel ma toħroġ tqila.

Għal aktar taġrif fuq it-testijiet tal-laboratorju, jekk jogħġbok, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk tissuspetta li inti tqila waqt li qiegħda tieħu Repso, jew f'dawk is-sentejn wara tkun waqfaft il-kura, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek **minnufih** biex tagħmel it-test tat-tqala. Jekk it-test jikkonferma li inti tqila, it-tabib jista' jissuġġerixxi kura b' xi mediċini biex tneħhi Repso malajr u biżżejjed minn ġismek, għax dan jista' jnaqqas ir-riskju għat-tarbija tiegħek.

**Tihux** Repso waqt li qiegħda **tredda'**, billi Repso jista' jgħaddi fil-halib tas-sider.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Repso jista' jisturdik. Dan jista' jaffettwa l-hila tiegħek biex tikkoncentra jew tirreagixxi sew. **Jekk dan jigri lilek, m'għandekx issuq jew thaddem magni.**

Repso fih lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

### **3. Kif għandek tieħu Repso**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib li ser jibdik fuq Repso u jissorveljak waqt li int tkun fuq il-kura għandu jkollu esperjenza fil-kura ta' artrite rewmatoidi u artrite psorijatika.

Id-doża li ġeneralment tibda biha hi ta' 100 mg darba kuljum għal 3 ijiem. Wara dan id-doża hi ta' 10 mg jew 20 mg darba kuljum skont is-severità tal-marda.

Il-pilloli Repso għandhom **jinelghu shaħ b' hafna ilma**. Il-pilloli ta' Repso jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Tista' tieħu madwar 4 sa 6 ġimghat qabel ma tibda tħossok aħjar. Xi persuni ser iħossuhom aħjar wara 4 sa 6 xhur ta' kura..

Ġeneralment Repso jittieħed għal perjodu ta' żmien twil.

### **Jekk tieħu Repso aktar milli suppost**

Jekk inti jew xi hadd ieħor tibla' hafna mill-pilloli flimkien, jew jekk taħseb li xi tifel jew tifla belgħet xi pilloli, ikkuntattja l-eqreb taqsima tal-emergenza tal-isptar jew lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk jogħġbok hu dan il-fuljett, kull pillola li jkun għad fadal u r-reċipjent miegħek sal-isptar jew s'għand it-tabib tiegħek sabiex ikunu jafu liema pilloli ġew kunsmati.

### **Jekk tinsa tieħu Repso**

Jekk tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal dik li tkun insejt tieħu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għarraf lit-tabib tiegħek **minnufih** u tibqax tieħu aktar Repso

- Jekk thossok **dghajjef**, rasek fl-arja jew sturdut jew għandek **diffikultà biex tiehu n-nifs**, peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika serja.
- Jekk tiżviluppa **raxx tal-gilda** jew **ulċeri f'halqek**, peress li dawn jistgħu jindikaw reazzjonijiet severi li xi kultant jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja (eż. sindromu ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika, eritema multiforme, Reazzjoni għall-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici [DRESS]), ara sezzjoni 2.

Għarraf lit-tabib tiegħek **minnufih** jekk tesperjenza

- **Gilda pallida, gheja**, jew **tbengil**, peress li dawn jistgħu jindikaw disturbu tad-demem li jkunu kkawżati minn żbilanċi fit-tipi differenti ta' ċelluli tad-demem li flimkien jikkonsistu mid-demem.
- **Gheja, uġigh ta' żaqq**, jew **suffejra** (il-gilda u l-għajnejn jisfaru), peress li dawn jindikaw kundizzjonijiet serji bħal falliment tal-fwied li jista' jkun fatali.
- Kull sintomu ta' infezzjonibħal **deni, uġigh fil-grizmejn** jew **soghla**, peress li din il-medicina tista' żżid iċ-ċans ta' infezzjoni severa li tista' tkun ta' periklu għal hajja.
- **Soghla** jew **problemi fit-tehid tan-nifs** peress li dawn jistgħu jindikaw problemi tal-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun jew ipertensjoni pulmonari).
- Tnemnim mhux tas-soltu, debulizza jew uġigh f'idejk jew f'saqajk għax dawn jistgħu jindikaw xi problemi fin-nervituri tiegħek (newropatija periferika).

### Effetti sekondarji oħrajn

#### Effetti sekondarji komuni (tista' taffettwa minn sa 1 minn kull 10 persuni)

- Żieda hafifa fil-pressjoni tad-demem.
- Tnaqqis żgħir fl-għadd ta' ċelluli tad-demem bojod, li jista' jwassal għal aktar infezzjonijiet (lewkopenija).
- Sensazzjoni tal-gilda, i.e. hruq, tingiz, hakk, jew tnenim (paraestesija).
- Uġigh ta' ras.
- Sturdament.
- Dijarea.
- Kolite.
- Dardir.
- Remettar.
- Ulċeri fil-halq jew infammazzjoni.
- Uġigh addominali.
- Jiħfief aktar ix-xagħar.
- Ekżema.
- Raxx
- Hakk
- Gilda xotta.
- Uġigh, nefha u tenerezza hafna drabi fl-idejn, fil-polz jew fis-saqajn.
- Żieda f'ċertu enzimi fid-demem (creatine phosphokinase).
- Nuqqas t'aptit.
- Telf ta' piż (ġeneralment mhux sinifikanti).
- Nuqqas jew telf ta' saħħa (dghufija).
- Reazzjonijiet allergiċi ħfief.
- Riżultati ta' testijiet tal-fwied juru livelli oghla.
- Problemi fin-nervituri tad-dirgħin jew tar-riglejn (newropatija periferika).

#### Effetti sekondarji mhux komuni (tista' taffettwa sa 1 minn kull 100 persuna)

- Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demem li jista' jikkaġuna l-gilda biex tidher pallida u toħloq dghufija jew ma tiehux nifs tajjeb (anemija).
- Tnaqqis hafif fil-plejtlits tad-demem, li jgħolli r-riskju ta' emorragija jew tbengil.
- Disturbi tat-toghma

- Horriqija (urtikarja).
- Kordi jiċċartu.
- Livelli baxxi ta' potassju fid-demmm li jista' jikkaguna dgħufija fil-muskoli, kontrazzjonijiet jew ritmu mhux normali tal-qalb.
- Żieda fil-livelli ta' xaħam fid-demmm (kolesterol u trigliċeridi).
- Tnaqqis fil-livelli ta' fosfat fid-demmm.
- Ansjetà.

#### **Effetti sekondarji rari (tista' taffettwa sa 1 minn kull 1,000 persuna)**

- Żieda qawwija fil-pressjoni tad-demmm
- Tnaqqis fl-għadd taċċelluli kollha tad-demmm (pancitopenija).
- Tnaqqis evidenti fl-għadd ta' ċelluli tad-demmm bojod, li jista' jwassal għal aktar infezzjonijiet (lewkopenija).
- Żieda fl-għadd ta' tip ta' ċelluli tad-demmm, imsejha eosinofiliċi (eosinofilja).
- Infjammazzjoni tal-pulmun (mard interstizzjali tal-pulmun), li jista' jkun fatali.
- Żieda flactate dehydrogenase (enzima tad-demmm).
- Infezzjonijiet severi (li jinkludu sepsis) li jista' jikkaguna l-mewt.
- Epatite (infjammazzjoni tal-fwied).
- Sfurija tal-ġilda jew l-abjad tal-ġhajnejn ikkawzata mill-fwied jew problemi tad-demmm (suffejra).

#### **Effetti sekondarji rari hafna (tista' taffettwa sa 1 minn kull 10,000 persuna)**

- Infezzjoni kkaratterizzata b'deni għoli, griżmejn juġġu, griċhi fil-ġilda u tnaqqis estrem fl-għadd ta' ċelluli bojod fid-demmm (agranuloċitożi).
- Infjammazzjoni tal-frixa, li tikkaġuna uġġu qawwi fl-addome u fid-dahar.
- Reazzjonijiet severi li jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja (sindromu ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika, eritema multiforme).
- Reazzjoni allergika severa.
- Infjammazzjoni tal-važi ż-żgħar (vaskulite, li tinkludi vaskulitenekrotizzanti fil-ġilda).
- Ħsara severa fil-fwied (i.e. falliment tal-fwied, nekrosi tal-fwied), li tista' tkun fatali.

Effetti sekondarji oħra bħal insuffiċjenza tal-kliwi, tnaqqis fil-livell ta' l-aċidu uriku fid-demmm tiegħek, ipertensjoni pulmonari, infertilita' maskili (li hija reversibbli għaladarba t-trattament b'din il-mediċina titwaqqaf), lupus kutanju (ikkaratterizzat minn raxx/eritema fuq dawk il-partijiet tal-ġilda esposti għax-xemx) psorjasi (tal-ewwel darba jew li tmur għall-agħar) u DRESS (ara hawn fuq u sezzjoni 2) jistgħu jsejnu wkoll b'frekwenza mhux magħrufa.

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## **5. Kif taħzen Repso**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra, folja jew kontenitur tal-pilloli wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata tax-xaħar.

Għall-pilloli miżmuma fil-kontenituri tal-pilloli: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Għal pilloli maħzuna f'folji: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Repso

Is-sustanza attiva hi leflunomide.

- Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' leflunomide.

Is-sustanzi l-oħra huma (ara sezzjoni 2 "Repso fih lactose")

- Il-qalba tal-pillola: lactose monohydrate, povidone, crospovidone tip A, pregelatinized starch (qamħirrun), talc, anhydrous colloidal silica, lactose anidru u magnesium stearate.
- Il-kisi tal-pillola: titanium dioxide, polydextrose, hypromellose, triethyl citrate u macrogol 8000.

### Kif jidher Repso u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Repso 10 mg huma bojod, tondi u fuqhom hemm intaljat "10" fuq naħa waħda u "L" fuq naħa oħra.

Il-pilloli ta' Repso pprovduti fil-kontenituri tal-pilloli jiġu f'daqsijiet ta' 30 u 100 pillola miksija b'rita. Il-pilloli ta' Repso pprovduti fil-folji jiġu f'daqsijiet ta' 28 u 30 u 100 pillola miksija b'rita.

Mhux id-daqsijiet tal-pakkett kollha jistgħu qegħdin fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
L-Olanda

### Il-manifattur

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

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
BN22 9AG Ir-Renju Unit

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
L-Olanda

Għal kull taġġir dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok aghmel kuntatt mar-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Ísland**

ratiopharm Oy, Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900



**Κύπρος**

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

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628500

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu/>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Repso 20 mg pilloli miksija b'rita leflunomide

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Repso u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Repso
3. Kif għandek tiehu Repso
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Repso
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Repso u għalxiex jintuża

Repso jappartjeni għall-grupp ta' medicini msejja antirewmatiki. Fih is-sustanza attiva leflunomide.

Repso jintuża fuq pazjenti adulti b'artrite rewmatojde attiva jew b'artrite psorijatika attiva.

L-artrite rewmatojde hija għamla ta' artrite li tagħab lil persuna. Is-sintomi jinkludu. infjammazzjoni tal-ġogi, nefha, diffikultà fil-movimenti u uġiġ. Sintomi oħra li jistgħu jeffettwaw il-ġisem kollu huma n-nuqqas t'aptit, id-dem, nuqqas ta' enerġija u anemija (nuqqas taċ-ċelluli ħomor tad-dem).

L-artrite psorijatika hija l-kombinazzjoni ta' psorijasi u artrite. Is-sintomi jinkludu infjammazzjoni tal-ġogi, nefha, diffikultà biex tiċcaqlaq u dbabar ta' ġilda ħamra, u bil-qoxra (griġhi fuq il-ġilda).

#### 2. X' għandek tkun taf qabel ma tiehu Repso

##### Tihux Repso

- jekk int **allergiku** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal leflunomide (speċjalment xi reazzjoni serja tal-ġilda, xi kultant bid-deni, uġiġ fil-ġog, dbabar ħomor fuq il-ġilda, jew infafet eż. is-sindromu ta' Stevens-Johnson) jew minn xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6) jew jekk inti allergiku/a għal teriflunomide (użat għall-kura ta' sklerozi multipla).
- Jekk għandek **problemi fil-fwied**.
- Jekk tbat minn xi kundizzjoni severa li taffettwa s-**sistema immuni** eż. AIDS.
- Jekk għandek **problemi marbuta mal-mudullun**, jew jekk għandek għadd baxx ta' ċelluli bojod jew ħomor tad-dem jew għadd baxx ta' plejtlits, minħabba kawżi li mhumiex dovuti għal artrite rewmatojde jew psorijatika.
- Jekk għandek **infezzjoni serja**.
- Jekk tbat minn **problemi moderati għal severi tal-kliewi**.
- Jekk għandek **livelli baxxi ħafna ta' proteina fid-dem** tiegħek (ipoproteinemija).

- Jekk inti **tqila, tahseb li tista' tkun tqila, jew qieghda tredda'**.
- Jekk inti mara f'età li jista' jkollok it-tfal u m'intix qed tuza kontraċezzjoni effettiva.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar jew l-infermier tieghek qabel tiehu Repso

- Jekk diġà kellek **ċelluli homor jew bojod tad-demmm baxxi** (anemija jew lewkopenija), **plejtlits baxxi**, li jistgħu jzidu l-emorraġija jew it-tbengil (tromboċitopenja) tieghek, **funzjoni baxxa tal-mudullun** jew jekk inti tinsab friskju li l-mudullun mhux qed jaħdem sew it-tabib tieghek jista' jagħtik parir sabiex tiehu ċertu mediċini sabiex Repso jitneħħa mill-ġisem tieghek.
- Jekk tiżviluppa **hanek minfuh li qisu sponza, ulċeri, u snien jiċċaqilqu** (marda tal-halq infettiva li tissejjaħ stomatite ulċerattiva) allura għandek tgħarraf lit-tabib tieghek li jista' jagħtik parir sabiex twaqqaf Repso.
- Jekk inti **ser taqleb fuq mediċina ohra** sabiex l-artrite rewmatojde tieghek tigi trattata jew jekk riċentement ħadt xi mediċini li jistgħu jkunu ta' ħsara għal fwied jew id-demmm tieghek, it-tabib tieghek jista' jagħtik parir sabiex tiehu ċertu mediċini sabiex it-tneħħiha ta Repso mill-ġisem tieghek isir aktar malajr jew jista' jissorveljak mill-qrib meta tibda tiehu Repso.
- jekk qatt soffrejt minn **mard interstizjali tal-pulmun** (thoss qtugħ ta' nifs).
- jekk qatt kellek **it-tuberkulosi** jew jekk ġejt f'kuntatt viċin ma' xi hadd li għandu jew kellu t-tuberkulosi. It-tabib tieghek jista' jagħmillek xi testijiet biex jara jekk għandekx it-tuberkulosi
- Jekk inti pazjent **raġel** u tixtieq li jkollok it-tfal. Minhabba li ma jistax jiġi eskluż li Repso jgħaddi fi semen, kontraċettiv effettiv għandu jintuża waqt it-trattament b'Repso. Dawk l-irġiel li jixtiequ jkollhom it-tfal, għandhom ikellmu lit-tabib tagħhom li għandu mnejn jagħtihom parir biex iwaqqfu Repso u jieħdu ċertu mediċini li jneħħu Repso malajr u biżżejjed minn ġisimhom. Ikollok bżonn ta' test tad-demmm biex tiżgura li Repso tneħħa biżżejjed minn go ġismek, u wara dan, għandek tistenna għal mhux inqas minn 3 xhur ohra qabel tahseb biex ikollok it-tfal.

Repso jista' xi kultant johlq problemi ma' demmek, il-fwied, fil-pulmun jew fin-nervituri tad-dirgħin jew tar-riglejn. Jista' wkoll jikkaguna xi reazzjonijiet allergiċi serji, jew iżid iċ-ċans ta' infezzjoni severa (li jinkludu r-Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici [DRESS]). Għal aktar tagħrif dwar dawn, jekk jogħġbok ara sezzjoni 4 (Effetti sekondarji possibbli).

Fil-bidu DRESS tagħti sintomi li jixbhu dawk ta' meta jkollok riħ flimkien ma' raxx fuq il-wiċċ li mbagħad din testendi fuq partijiet ohra tal-ġisem u jkun hemm deni għoli, zieda fil-livelli tal-enzimi fil-fwied li jidhru fit-testijiet tad-demmm u zieda f'tip ta' ċelluli bojod tad-demmm (eosinofilja) u glandoli limfatiċi minfuhim.

Qabel u waqt it-trattament b'Repso, it-tabib tieghek ser jagħmel **testijiet tad-demmm** fi żminijiet regolari. Dan biex jissorvelja ċ-ċelluli tad-demmm tieghek u l-fwied. Peress li Repso jista' jikkaguna zieda fil-pressjoni tad-demmm tieghek, it-tabib tieghek ser jiċċekkja l-pressjoni tad-demmm b'mod regolari.

Kellem lit-tabib tieghek jekk ikollok dijarea kronika mhux spjegata. It-tabib tieghek jista' jwettaq testijiet ohrajn għal dijanjosi differenzjali.

### Tfal u adolexxenti

Repso mhux rakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti li għadhom m'għalqux 18-il sena.

### Mediċini ohra u Repso

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina ohra. Dan jinkludi mediċini li tista' tiehu mingħajr riċetta.

B'mod partikolari jekk qed tiehu xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- **Mediċina oħra għall-artrite rewmatojde**, bħal mediċini kontra l-malarja (eż. chloroquine u hydroxychloroquine), deheb intramuskolari jew orali, D-penicillamine, azathioprine u mediċini oħrajn li jrażżnu s-sistema immunitarja (eż. methotrexate) għax dawn il-kombinazzjonijiet mhumiex rakkomandati
- **Warfarin** u mediċini orali oħra użati biex iraqqu d-demem, għax ikun hemm bżonn ta' monitoraġġ sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji minn din il-mediċina
- **Teriflunomide** għas-sklerozi multipla
- **Repaglinide, pioglitazone, nateglinide**, jew **rosiglitazone** għad-dijabete
- **Daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel**, jew **topotecan** għall-kanċer
- **Duloxetine** għad-depressjoni, inkontinenza awrinarja jew għall-mard tal-kliwi fid-dijabetiċi
- **Alosetron** għall-immaniġġar ta' dijarea severa
- **Theophylline** għall-ażma
- **Tizanidine**, rilassant tal-muskoli
- **Kontraċettivi orali** (li fihom ethinylestradiol u levonorgestrel)
- **Cefaclor, benzylpenicillin** (penicillin G), **ciprofloxacin** għall-infezzjonijiet
- **Indomethacin, ketoprofen** għall-uġiġh jew għall-infjammazzjoni
- **Furosemide** għall-mard tal-qalb (dijuretiku, pillola tal-ilma)
- **Zidovudine** għall-infezzjoni bl-HIV
- **Rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin** għall-iperkolesterolimja (kolesteroli għoli)
- **Sulfasalazine** għall-mard infjammatorju tal-imsaren jew artrite rewmatojdeja
- **Colestyramine** (użat fil-kura ta' livelli għolja ta' xaxxam fid-demem u trattament ta' ħakk assoċjat ma' suffeġra) jew charcoal mediċinali attivati billi dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' Repso li huwa assorbit mill-ġisem
- **Cimetidine**, mediċina għall-kura ta' qrusa li-istonku u ulċeri peptiċi

Jekk il-pazjent diġà qiegħed jiehu **prodotti antinfjammatorji nonsterojdali** (NSAIDs) u/jew **kortikosteroidi**, dawn jistgħu jissoktaw wara li jinbeda leflunomide.

### Tilqim

Jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk għandek tiehu xi tilqim. Hemm xi tilqim li ma jistax jinghata waqt li tkun qed tiehu Repso, u għal ċertu ammont ta' żmien wara li tieqaf it-trattament.

### Repso ma' ikel, xorb u alkohol

Jekk alkohol jittiehed waqt it-tehid ta' Repso dan jista' jgħolli l-probabilità ta' ħsara fil-fwied. Għalhekk, **mhux rakkomandat** li tixrob alkohol waqt il-kura.

### Tqala u treddiġh

**Tihux** Repso jekk inti **tqila**, jew taħseb li tista' tkun **tqila**. Jekk inti tqila jew tinqabad tqila waqt li qed tiehu Repso, ir-riskju li jkollok tarbija b'difetti serji ser jiżdid. Nisa li jistgħu johorġu tqal m'għandhomx jieħdu Repso mingħajr ma jintuża mezz ta' kontraċettiv effettiv, u jridu jużaw miżuri kontraċettivi effettivi għal perjodu sa sentejn wara l-kura.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħda tippjana li toħroġ tqila wara li twaqqaf Repso, biex tkun żgura li it-traċċi kollha ta' Repso ġew mneħħija minn ġismek qabel tipprowa toħroġ tqila. Dan jista' jiehu sa żmien sentejn. Dan jista' jitnaqqas għal ftit ġimġhat billi jittieħdu ċerti mediċini li jhaffu t-tneħħija ta' Repso minn ġismek.

Kull każ għandu jkun ikkonfermat b'test tad-demem li Repso tneħħa biżżejjed minn ġismek, u wara għandek tistenna għal mhux anqas minn xahar ieħor qabel ma toħroġ tqila.

Għal aktar taġhrif fuq it-testijiet tal-laboratorju, jekk jogħġbok, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk tissuspetta li inti tqila waqt li qiegħda tieħu Repso, jew f'dawk is-sentejn wara tkun waqft il-kura, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek **minnufih** biex tagħmel it-test tat-tqala. Jekk it-test jikkonferma li inti tqila, it-tabib jista' jissuggerixxi kura b' xi mediċini biex tneħhi Repso malajr u biżżejjed minn ġismek, għax dan jista' jnaqqas ir-riskju għat-tarbija tiegħek.

**Tihux** Repso waqt li qiegħda **tredda**, billi Repso jista' jgħaddi fil-halib tas-sider.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Repso jista' jisturdik. Dan jista' jaffettwa l-hila tiegħek biex tikkoncentra jew tirreagixxi sew. **Jekk dan jigrililek, m'għandekx issuq jew thaddem magni.**

Repso fih lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

## **3. Kif għandek tieħu Repso**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib li ser jibdik fuq Repso u jissorveljak waqt li int tkun fuq il-kura għandu jkollu esperjenza fil-kura ta' artrite rewmatoidi u artrite psorijatika.

Id-doża li ġeneralment tibda biha hi ta' 100 mg darba kuljum għal 3 ijiem. Wara dan id-doża hi ta' 10 mg jew 20 mg darba kuljum skont is-severità tal-marda.

Il-pilloli Repso għandhom **jinelghu shaħ** b'haġna **ilma**. Il-pilloli ta' Repso jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Tista' tieħu madwar 4 sa 6 ġimgħat qabel ma tibda tħossok aħjar. Xi persuni ser iħossuhom aħjar wara 4 sa 6 xhur ta' kura.

Ġeneralment Repso jittieħed għal perjodu ta' żmien twil.

### **Jekk tieħu Repso aktar milli suppost**

Jekk inti jew xi hadd ieħor tibla' haġna mill-pilloli flimkien, jew jekk taħseb li xi tifel jew tifla belgħet xi pilloli, ikkuntattja l-eqreb taqsim tal-emergenza tal-isptar jew lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk jogħġbok hu dan il-fuljett, kull pillola li jkun għad fadal u r-reċipjent miegħek sal-isptar jew s'għand it-tabib tiegħek sabiex ikunu jafu liema pilloli ġew kunsmati.

### **Jekk tinsa tieħu Repso**

Jekk tinsa tieħu doża, huwa hekk kif tiftakar. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal dik li tkun insejt tieħu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għarraf lit-tabib tiegħek **minnufih** u tibqax tieħu aktar Repso

- Jekk thossok **dghajjef**, rasek fl-arja jew sturdut jew għandek **diffikultà biex tiehu n-nifs**, peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika serja.
- Jekk tiżviluppa **raxx tal-gilda** jew **ulċeri f'halqek**, peress li dawn jistgħu jindikaw reazzjonijiet severi li xi kultant jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja (eż. sindromu ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika, eritema multiforme, Reazzjoni għall-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici [DRESS]), ara sezzjoni 2.

Għarraf lit-tabib tiegħek **minnufih** jekk tesperjenza:

- **Gilda pallida, gheja**, jew **tbengil**, peress li dawn jistgħu jindikaw disturbu tad-demem li jkunu kkawżati minn żbilanċi fit-tipi differenti ta' ċelluli tad-demem li flimkien jikkonsistu mid-demem.
- **Gheja, uġigh ta' żaqq**, jew **suffejra** (il-gilda u l-għajnejn jisfaru), peress li dawn jindikaw kundizzjonijiet serji bħal falliment tal-fwied li jista' jkun fatal.
- Kull sintomu ta' infezzjoni bħal **deni, uġigh fil-grizmejn** jew **soghla**, peress li din il-medicina tista' żżid iċ-ċans ta' infezzjoni severa li tista' tkun ta' periklu għal hajja.
- **Soghla** jew **problemi fit-tehid tan-nifs** peress li dawn jistgħu jindikaw problemi tal-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun jew ipertensjoni pulmonari).
- Tnemnim mhux tas-soltu, debulizza jew uġigh f'idejk jew f'saqajk għax dawn jistgħu jindikaw xi problemi fin-nervituri tiegħek (newropatija periferika).

### Effetti sekondarji oħrajn

#### Effetti sekondarji komuni (tista' taffettwa sa 1 minn kull 10 persuni)

- Żieda hafifa fil-pressjoni tad-demem.
- Tnaqqis żgħir fl-għadd ta' ċelluli tad-demem bojod, li jista' jwassal għal aktar infezzjonijiet (lewkopenija).
- Sensazzjoni tal-gilda, i.e. hruq, tingiz, hakk jew tnenim (paraestesija).
- Uġigh ta' ras.
- Sturdament.
- Dijarea.
- Kolite.
- Dardir.
- Remettar.
- Ulċeri fil-halq jew infammazzjoni.
- Uġigh addominali.
- Jiħfief aktar ix-xagħar.
- Ekżema.
- Raxx.
- Hakk.
- Gilda xotta.
- Uġigh, nefha u tenerezza hafna drabi fl-idejn, fil-polz jew fis-saqajn.
- Żieda f'ċertu enzimi fid-demem (creatine phosphokinase).
- Nuqqas t'aptit.
- Telf ta' piż (ġeneralment mhux sinifikanti).
- Nuqqas jew telf ta' saħħa (dghufija).
- Reazzjonijiet allergici ħfief.
- Riżultati ta' testijiet tal-fwied juru livelli oghla.
- Problemi fin-nervituri tad-dirgħin jew tar-riglejn (newropatija periferika).

#### Effetti sekondarji mhux komuni (tista' taffettwa sa 1 minn kull 100 persuna)

- Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demem li jista' jikkawża l-gilda biex tidher pallida u tohloq dghufija jew ma tiehux nifs tajjeb (anemija).
- Tnaqqis hafif fil-plejtlits tad-demem, li jgħolli r-riskju ta' emorragija jew tbengil.
- Disturbi tat-toghma

- Horriqija (urtikarja).
- Kordi jiċċartu.
- Livelli baxxi ta' potassju fid-demmm li jista' jikkaguna dgħufija fil-muskoli, kontrazzjonijiet jew ritmu mhux normali tal-qalb.
- Żieda fil-livelli ta' xaħam fid-demmm (kolesterol u trigliċeridi).
- Tnaqqis fil-livelli ta' fosfat fid-demmm.
- Ansjetà.

#### **Effetti sekondarji rari (tista' taffettwa sa 1 minn kull 1,000 persuna)**

- Żieda qawwija fil-pressjoni tad-demmm
- Tnaqqis fl-għadd taċċelluli kollha tad-demmm (pancitopenija).
- Tnaqqis evidenti fl-għadd ta' ċelluli tad-demmm bojod, li jista' jwassal għal aktar infezzjonijiet (lewkopenija).
- Żieda fl-għadd ta' tip ta' ċelluli tad-demmm, imsejha eosinofiliċi (eosinofilja).
- Infjammazzjoni tal-pulmun (mard interstizzjali tal-pulmun), li jista' jkun fatali.
- Żieda flactate dehydrogenase (enzima tad-demmm).
- Infezzjonijiet severi (li jinkludu sepsis) li jista' jikkaguna l-mewt.
- Epatite (infjammazzjoni tal-fwied).
- Sfurija tal-gilda jew l-abjad tal-għajnejn ikkawzata mill-fwied jew problemi tad-demmm (suffejra).

#### **Effetti sekondarji rari hafna (tista' taffettwa sa 1 minn kull 10,000 persuna)**

- Infezzjoni kkaratterizzata b'deni għoli, grizmejn juġġhu, griċhi fil-gilda u tnaqqis estrem fl-għadd ta' ċelluli bojod fid-demmm (agranuloċitożi).
- Infjammazzjoni tal-frixa, li tikkağuna uġiğħ qawwi fl-addome u fid-dahar.
- Reazzjonijiet severi li jistgħu jkunu ta' periklu għal haġja (sindromu ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika, eritema multiforme).
- Reazzjoni allergika severa.
- Infjammazzjoni tal-važi ż-żgħar (vaskulite, li tinkludi vaskulitenekrotizzanti fil-gilda).
- Ħsara severa fil-fwied (i.e. falliment tal-fwied, nekrosi tal-fwied), li jista' jkun fatali.

Effetti sekondarji oħra bħal insuffiċjenza tal-kliwi, tnaqqis fil-livell ta' l-aċidu uriku fid-demmm tiegħek, ipertensjoni pulmonari, infertilita' maskili (li hija reversibbli għaladarba t-trattament b'din il-mediċina titwaqqaf), lupus kutanju (ikkaratterizzat minn raxx/eritema fuq dawk il-partijiet tal-gilda esposti għax-xemx) psorjasi (tal-ewwel darba jew li tmur għall-agħar) u DRESS (ara hawn fuq u sezzjoni 2) jistgħu jseħħu wkoll b'frekwenza mhux magħrufa.

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

### **5. Kif taħzen Leflunomide Teva**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra, folja jew kontenitur tal-pilloli wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata tax-xaħar.

Għall-pilloli miżmuma fil-kontenituri tal-pilloli: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.  
Għal pilloli maħżuna f'folji: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Repso

Is-sustanza attiva hi leflunomide.

- Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' leflunomide.

Is-sustanzi l-oħra huma (ara sezzjoni 2 "Repso fih lactose")

- Il-qalba tal-pillola: lactose monohydrate, povidone, crospovidone tip A, pregelatinized starch (qamħirrun), talc, anhydrous colloidal silica, lactose anidru u magnesium stearate.
- Il-kisi tal-pillola: titanium dioxide, hypromellose, macrogol 400, iron oxide yellow, polysorbate, quinoline yellow aluminium lake u indigo carmine aluminium lake.

### Kif jidher Repso u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Repso 20 mg huma ta' lewn beġ skuri, f'għamla ta' triangolu u miksija b'rita, u fuqhom hemm intaljat "20" fuq naħa waħda u "L" fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli ta' Repso pprovduti fil-kontenituri tal-pilloli jiġu f'daqsijiet ta' 30 u 100 pillola miksija b'rita. Il-pilloli ta' Repso pprovduti fil-folji jiġu f'daqsijiet ta' 28 u 30 u 100 pillola miksija b'rita.

Mhux id-daqsijiet tal-pakkett kollha jistgħu qegħdin fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
L-Olanda

### Il-manifattur

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

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
BN22 9AG Ir-Renju Unit

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
L-Olanda

Għal kull taġġir dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok aghmel kuntatt mar-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.



**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Ísland**

ratiopharm Oy, Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628500

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu/>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati