

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arava 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di leflunomide.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 78 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film rotonda, da bianca a quasi bianca, con ZBN impresso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La leflunomide è indicata nel trattamento di pazienti adulti affetti da:

- artrite reumatoide attiva, come “farmaco antireumatico in grado di modificare il decorso della malattia” (DMARD, Disease-Modifying Antirheumatic Drug),
- artrite psoriasica attiva.

Un recente o concomitante trattamento con DMARD epatotossici o ematotossici (ad esempio metotrexato) può portare ad un aumentato rischio di reazioni avverse gravi; quindi, prima di iniziare una terapia con leflunomide si deve fare un'attenta valutazione in termini di rischio/beneficio.

Inoltre, il passaggio da leflunomide ad altri DMARD senza seguire la procedura di washout (vedere paragrafo 4.4) può anche aumentare il rischio di reazioni avverse gravi anche per un lungo periodo dopo tale passaggio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da specialisti esperti nel trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica.

Alanina aminotransferasi (ALT) o glutammico piruvico transaminasi sierica (SGPT) e un test ematologico completo, inclusa una formula leucocitaria differenziata e una conta piastrinica, devono essere controllati simultaneamente e con la stessa frequenza:

- prima dell'inizio della terapia con leflunomide,
- ogni 2 settimane durante i primi 6 mesi di terapia, e
- successivamente ogni 8 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

- Artrite reumatoide: la terapia con leflunomide viene di solito iniziata con una dose di carico di 100 mg una volta al giorno, per 3 giorni. Evitare di somministrare la dose di carico può diminuire il rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 5.1).
La dose di mantenimento raccomandata va da 10 a 20 mg di leflunomide una volta al giorno in

- funzione della gravità (attività) della malattia.
- Artite psoriasica: la terapia con leflunomide inizia con una dose di carico di 100 mg una volta al giorno per 3 giorni.
La dose di mantenimento raccomandata è di 20 mg di leflunomide una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1).

Normalmente l'effetto terapeutico si manifesta dopo 4-6 settimane di trattamento e può ulteriormente incrementare entro 4-6 mesi.

Non è previsto alcun aggiustamento della dose in pazienti affetti da insufficienza renale lieve.

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

Popolazione pediatrica

Arava non è raccomandato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni poichè l'efficacia e la sicurezza nell'artrite reumatoide giovanile (ARJ) non sono state stabilite (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione

Le compresse di Arava sono per uso orale. Le compresse devono essere assunte intere con sufficiente quantità di liquido. Il grado di assorbimento della leflunomide non è influenzato dall'assunzione di cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità (specialmente precedenti di sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica, eritema multiforme) al principio attivo, al metabolita attivo principale teriflunomide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con insufficienza epatica.
- Pazienti affetti da immunodeficienza grave (ad esempio AIDS).
- Pazienti con funzionalità midollare significativamente compromessa o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia gravi, ad eziologia diversa dall'artrite reumatoide o dall'artrite psoriasica.
- Pazienti con infezioni gravi (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con insufficienza renale da moderata a grave, perché in tale gruppo di pazienti non sono disponibili sufficienti esperienze cliniche.
- Pazienti con ipoproteinemia grave, ad esempio nella sindrome nefrosica.
- Donne in gravidanza o donne in età feconda che non facciano uso di metodi contraccettivi affidabili durante il trattamento con leflunomide. Dopo sospensione del trattamento con leflunomide, la gravidanza è controindicata sino a che le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo risultino superiori a 0,02 mg/L (vedere paragrafo 4.6). Prima di iniziare il trattamento con leflunomide, si raccomanda di escludere una gravidanza.
- Donne che allattano (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La concomitante somministrazione di DMARD, epatotossici o ematotossici (ad esempio metotrexato) non è consigliabile.

Il metabolita attivo della leflunomide, A771726, ha una lunga emivita, solitamente tra 1 e 4 settimane. Si potrebbero avere effetti indesiderati gravi (ad esempio epatotossicità, ematotossicità o reazioni allergiche, vedere sotto), anche se il trattamento con leflunomide è stato interrotto. Quindi, quando dovessero manifestarsi tali reazioni tossiche o se per qualsiasi altra ragione dovesse essere necessario eliminare A771726 rapidamente dal corpo, deve essere seguita la procedura di washout. Tale procedura può essere ripetuta se clinicamente necessario.

Per le procedure di washout e per le altre azioni raccomandate in caso di una gravidanza programmata o inaspettata vedere paragrafo 4.6.

Reazioni epatiche

Rari casi di grave danno epatico, inclusi i casi letali, sono stati riportati in corso di trattamento con leflunomide. Molti di questi casi si sono verificati entro i primi 6 mesi di trattamento. Trattamenti concomitanti con altri farmaci epatotossici erano frequentemente presenti. Si ritiene essenziale che le raccomandazioni di controllo siano attentamente seguite.

I livelli di ALT (SGPT) devono essere controllati prima di iniziare il trattamento con leflunomide e con la stessa frequenza del test ematologico completo (ogni 2 settimane) durante i primi 6 mesi di terapia e successivamente ogni 8 settimane.

Per aumenti dei livelli di ALT (SGPT) da 2 a 3 volte il limite superiore al normale, la riduzione della dose di Arava da 20 a 10 mg deve essere presa in considerazione e deve essere effettuato un monitoraggio settimanale. Se l'aumento dei livelli di ALT (SGPT) maggiore di 2 volte il limite superiore al normale persiste o se l'aumento è maggiore di 3 volte, la leflunomide deve essere sospesa e deve essere iniziata la procedura di washout. Si raccomanda che il monitoraggio degli enzimi epatici sia effettuato dopo l'interruzione del trattamento con leflunomide, fino a che i livelli degli enzimi epatici siano normalizzati.

Data la possibilità di accentuazione degli effetti epatotossici, si raccomanda di astenersi dall'assunzione di bevande alcoliche nel corso del trattamento con leflunomide.

Poiché il metabolita attivo della leflunomide, A771726, presenta un elevato legame con le proteine plasmatiche e viene eliminato attraverso il metabolismo epatico e la secrezione biliare, i livelli plasmatici di A771726 possono aumentare nei pazienti con ipoproteinemia. Arava è controindicato in pazienti con ipoproteinemia o insufficienza epatica gravi (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni ematologiche

Unitamente ai livelli di ALT, un test ematologico completo inclusa la formula leucocitaria e le piastrine, deve essere eseguito prima dell'inizio del trattamento, nonché ogni 2 settimane per i primi 6 mesi di terapia e successivamente ogni 8 settimane.

Nei pazienti con anemia preesistente, leucopenia, e/o trombocitopenia come pure nei pazienti con ridotta funzionalità del midollo osseo o che sono a rischio di soppressione dell'attività del midollo osseo il rischio di alterazioni ematologiche è aumentato. Se dovessero manifestarsi tali effetti, si deve prendere in considerazione un washout (vedere sotto) per ridurre i livelli plasmatici di A771726. In caso di reazioni ematiche gravi, inclusa la pancitopenia, devono essere sospesi Arava e qualunque altro trattamento mielosoppressivo concomitante e si deve iniziare una procedura di washout di Arava.

Associazione con altri trattamenti

L'uso di leflunomide con gli antimalarici utilizzati nelle malattie reumatiche (per esempio cloroquina e idrossicloroquina), l'oro somministrato per via intramuscolare o orale, la D-penicillamina, l'azatioprina ed altri immunosoppressori compresi gli inibitori del TNF-alfa non è stato ancora adeguatamente studiato in studi randomizzati (ad eccezione del metotrexato, vedere paragrafo 4.5). Non si conosce il rischio associato ad una terapia di associazione, in particolare per un trattamento a

lungo termine. Poiché tale terapia può causare tossicità additiva o anche sinergica (ad esempio epato- o ematotossicità), l'associazione con un altro DMARD (ad esempio metotrexato) non è consigliabile. La somministrazione concomitante di teriflunomide con leflunomide non è raccomandata, poiché leflunomide è il composto precursore di teriflunomide.

Passaggio ad altre terapie

Poiché la leflunomide rimane a lungo nel corpo, il passaggio ad un altro DMARD (ad esempio metotrexato) senza praticare la procedura di washout (vedi sotto) può aumentare la possibilità di rischi addittivi anche per un lungo periodo di tempo dopo la sostituzione (cioè interazioni cinetiche, tossicità d'organo).

Analogamente, un recente trattamento con farmaci epatotossici o ematotossici (ad esempio metotrexato) può portare ad un aumento degli effetti indesiderati; quindi, l'inizio di un trattamento con leflunomide deve essere attentamente valutato per quanto riguarda questi aspetti legati al rischio/beneficio e si raccomanda un monitoraggio molto stretto nella fase iniziale dopo il passaggio ad un altro trattamento.

Reazioni cutanee

In caso di stomatite ulcerativa, la somministrazione di leflunomide deve essere sospesa.

Sono stati riportati casi molto rari di sindrome di Stevens-Johnson o di necrolisi epidermica tossica e di reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) nei pazienti in terapia con leflunomide. Appena si dovessero osservare reazioni della cute e/o delle mucose che destino il sospetto di reazioni così gravi, devono essere sospesi Arava ed altri trattamenti potenzialmente associati a tali reazioni e deve essere immediatamente iniziata una procedura di washout della leflunomide dall'organismo. Un washout completo è essenziale in tali casi. La riesposizione a leflunomide è controindicata in tali casi (vedere paragrafo 4.3).

Dopo l'uso di leflunomide sono stati segnalati psoriasi pustolosa e peggioramento della psoriasi. L'interruzione del trattamento può essere presa in considerazione in relazione alla malattia e all'anamnesi del paziente.

Nei pazienti, durante la terapia con leflunomide, si possono verificare ulcere cutanee. Nel caso in cui si sospetti che l'ulcera cutanea sia associata a leflunomide o se le ulcere cutanee persistono nonostante una terapia appropriata, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con leflunomide e una procedura completa di washout. La decisione di riprendere la leflunomide a seguito di ulcere cutanee, si deve basare sul giudizio clinico di un'adeguata guarigione della ferita.

Nei pazienti, durante la terapia con leflunomide, si può verificare compromissione della guarigione di una ferita in seguito ad intervento chirurgico. In base a una valutazione individuale, si può prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con leflunomide nel periodo perichirurgico e la somministrazione di una procedura di washout come descritto di seguito. In caso di interruzione, la decisione di riprendere il trattamento con leflunomide si deve basare sul giudizio clinico di un'adeguata guarigione della ferita.

Infezioni

È noto che i medicinali immunosoppressivi - come leflunomide - possono predisporre i pazienti al pericolo di infezioni, incluse le infezioni opportunistiche. Possono manifestarsi infezioni più gravi in natura e per tale motivo possono richiedere un trattamento precoce e aggressivo. Nel caso in cui insorga una infezione grave e incontrollata, può rendersi necessaria l'interruzione del trattamento con leflunomide e l'attuazione di una procedura di eliminazione accelerata del prodotto come descritto sotto.

Sono stati riportati rari casi di Leucoencefalopatia Multifforme Progressiva (PML) in pazienti che assumono leflunomide in concomitanza ad altri immunosoppressori.

Prima di iniziare il trattamento, in accordo alle raccomandazioni locali, bisogna valutare la tubercolosi attiva o inattiva ("latente") in tutti i pazienti. Ciò può includere l'anamnesi, un possibile precedente contatto con la tubercolosi e/o uno screening appropriato come radiografia polmonare, test della tubercolina e/o il saggio del rilascio di interferone-gamma, se opportuno. Bisogna ricordare ai prescrittori il rischio di risultati falsi negativi del test cutaneo della tubercolina, specialmente nei pazienti che sono gravemente malati o immunocompromessi. I pazienti con precedenti di tubercolosi devono essere attentamente monitorati per la possibile riattivazione dell'infezione.

Reazioni respiratorie

Malattia interstiziale polmonare nonché rari casi di ipertensione polmonare e noduli polmonari sono stati riferiti durante il trattamento con leflunomide (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di malattia interstiziale polmonare e ipertensione polmonare può aumentare in soggetti con un'anamnesi di malattia interstiziale polmonare. La malattia interstiziale polmonare è una patologia potenzialmente fatale, che può manifestarsi in maniera acuta durante la terapia. La presenza di sintomi polmonari come tosse e dispnea può giustificare, se del caso, l'interruzione della terapia e l'avvio di ulteriori indagini.

Neuropatia periferica

In pazienti che ricevono Arava sono stati segnalati casi di neuropatia periferica. La maggior parte dei pazienti è migliorata dopo l'interruzione di Arava. Tuttavia c'è stata un'ampia variabilità nel decorso clinico, cioè in alcuni pazienti la neuropatia si è risolta e alcuni pazienti hanno avuto sintomi persistenti. Età superiore ai 60 anni, farmaci neurotossici concomitanti e diabete possono aumentare il rischio di neuropatia periferica. Se un paziente che riceve Arava sviluppa neuropatia periferica, considerare l'interruzione della terapia di Arava ed effettuare la procedura di eliminazione del farmaco (vedere paragrafo 4.4).

Colite

Colite, inclusa colite microscopica, è stata segnalata in pazienti trattati con leflunomide. Nei pazienti in trattamento con leflunomide che presentino diarrea cronica inspiegabile devono essere eseguite le procedure diagnostiche appropriate.

Pressione arteriosa

La pressione arteriosa deve essere controllata prima dell'inizio della terapia con leflunomide e quindi periodicamente.

Procreazione (raccomandazioni per gli uomini)

I pazienti di sesso maschile devono essere informati della possibile tossicità fetale maschio-mediata. Durante il trattamento con leflunomide deve essere garantita anche una contraccezione affidabile. Non ci sono dati specifici sul rischio di tossicità fetale maschio-mediata. Comunque, non sono state effettuate sperimentazioni animali finalizzate alla valutazione di questo specifico rischio. Per ridurre al minimo qualsiasi possibilità di rischio, il paziente che intende generare deve sospendere l'assunzione di leflunomide e, al contempo, assumere 8 g di colestiramina 3 volte al giorno per 11 giorni oppure 50 g di carbone attivo in polvere 4 volte al giorno per 11 giorni.

Successivamente, in entrambi i casi, la concentrazione plasmatica di A771726 viene misurata una prima volta. Quindi, la concentrazione plasmatica di A771726 deve essere di nuovo determinata dopo un intervallo di almeno 14 giorni. Se entrambe le concentrazioni plasmatiche sono inferiori a 0,02 mg/L e dopo un ulteriore periodo di attesa di almeno 3 mesi, il rischio di tossicità fetale è molto basso.

Procedura di washout

Si devono somministrare 8 g di colestiramina 3 volte al giorno. In alternativa, si devono somministrare 50 g di carbone attivo in polvere 4 volte al giorno. La durata di un washout completo è solitamente di 11 giorni. La durata può subire variazioni a seconda delle variabili cliniche o di laboratorio.

Lattosio

Arava contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Interferenza nella determinazione dei livelli di calcio ionizzato

La misurazione dei livelli di calcio ionizzato può indicare dei valori falsamente ridotti durante il trattamento con leflunomide e/o teriflunomide (il metabolita attivo di leflunomide) a seconda del tipo di strumento di analisi impiegato (ad es. emogasanalizzatore). Di conseguenza deve essere messa in questione la plausibilità della riduzione dei livelli di calcio ionizzato osservata nei pazienti sottoposti al trattamento con leflunomide o teriflunomide. In caso di misurazioni dubbiose, si raccomanda di determinare la calcemia totale corretta in base all'albumina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Un'aumentata frequenza di effetti indesiderati si può avere nel caso di recente o contemporaneo uso di prodotti medicinali epatotossici o ematotossici o quando il trattamento con leflunomide è seguito dal trattamento con tali prodotti medicinali senza un periodo di washout (vedere anche la condotta da seguire per l'associazione con altri trattamenti, vedere paragrafo 4.4). Pertanto, si raccomanda un più stretto monitoraggio degli enzimi epatici e dei parametri ematologici nella fase iniziale dopo il passaggio ad un altro trattamento.

Metotrexato

In uno studio effettuato su un numero ridotto di pazienti (n=30), nel corso del quale la somministrazione di leflunomide (10-20 mg/giorno) è stata associata a quella di metotrexato (10-25 mg/settimana), la concentrazione degli enzimi epatici è risultata aumentata di 2-3 volte in 5 pazienti su 30. In tutti i casi questi aumenti sono regrediti continuando l'assunzione di entrambi i prodotti medicinali (2 casi) o sospendendo la somministrazione della leflunomide (3 casi). In altri 5 pazienti è stato osservato un aumento di più di 3 volte: tali aumenti regredivano continuando l'assunzione di entrambi i prodotti medicinali (2 casi) o sospendendo la somministrazione della leflunomide (3 casi).

Nei pazienti con artrite reumatoide non è stata osservata alcuna interazione farmacocinetica fra la leflunomide (10-20 mg/die) ed il metotrexato (10-25 mg/settimana).

Vaccinazioni

Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza delle vaccinazioni durante il trattamento con leflunomide. Tuttavia, non sono consigliate vaccinazioni con vaccini vivi attenuati. Bisogna considerare la lunga emivita di leflunomide quando si vogliono somministrare vaccini vivi attenuati, dopo avere interrotto Arava.

Warfarin e altri anticoagulanti cumarinici

Ci sono stati casi clinici di aumento del tempo di protrombina quando leflunomide e warfarin sono stati somministrati contemporaneamente. In uno studio di farmacologia clinica (vedere oltre) con A771726 è stata osservata un'interazione farmacodinamica con warfarin. Quindi, in caso di

somministrazione concomitante con warfarin e altri anticoagulanti cumarinici si consiglia uno stretto follow-up e monitoraggio dell'International Normalised Ratio (INR).

FANS/Corticosteroidi

La precedente somministrazione di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e/o di corticosteroidi può essere continuata anche dopo aver avviato un trattamento con leflunomide.

Effetto di altri prodotti medicinali su leflunomide:

Colestiramina o carbone attivo

Si raccomanda che i pazienti che ricevono leflunomide non siano trattati con colestiramina o con carbone attivo in polvere, in quanto questo comporta una diminuzione rapida e significativa della concentrazione plasmatica di A771726 (il metabolita attivo della leflunomide; vedere anche paragrafo 5). Si ritiene che il meccanismo responsabile di questo comportamento sia da ricercarsi nell'interruzione del ricircolo enteroepatico e/o nella dialisi gastrointestinale di A771726.

Inibitori e induttori del CYP450

Studi di inibizione *in vitro* su microsomi epatici umani suggeriscono che i citocromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 e 3A4 sono coinvolti nel metabolismo della leflunomide. Uno studio *in vivo* sull'eventuale interazione con leflunomide e cimetidina (sostanza che inibisce debolmente e in modo non specifico il citocromo P450 (CYP)) ha dimostrato assenza di impatto significativo all'esposizione di A771726. Dopo somministrazione concomitante di una dose singola di leflunomide a soggetti che ricevevano dosi multiple di rifampicina (induttore non specifico del citocromo P450) sono stati osservati aumenti delle concentrazioni di picco di A771726 approssimativamente del 40%, senza significative modificazioni dell'area sotto la curva (AUC). Non è ancora noto il meccanismo che determina un tale effetto.

Effetto di leflunomide su altri prodotti medicinali:

Contraccettivi orali

In uno studio condotto su volontarie sane, che prevedeva la somministrazione concomitante di leflunomide e di un contraccettivo trifasico per uso orale contenente 30 µg di etinilestradiolo, non è stata osservata riduzione di sorta della attività contraccettiva del suddetto farmaco; i parametri farmacocinetici di A771726 si sono attestati entro i valori previsti. E' stata osservata con A771726 un'interazione farmacocinetica con i contraccettivi orali (vedere sotto).

Con A771726 (principale metabolita attivo di leflunomide) sono stati condotti i seguenti studi di interazione farmacocinetica e farmacodinamica. Poiché non è possibile escludere interazioni farmaco-farmaco similari per leflunomide, alle dosi consigliate, nei pazienti trattati con leflunomide bisogna considerare i seguenti risultati degli studi e raccomandazioni:

Effetto sulla repaglinide (substrato del CYP2C8)

E' stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC medie di repaglinide (rispettivamente 1,7 e 2,4 volte), in seguito a dosi ripetute di A771726, suggerendo che A771726 sia un inibitore del CYP2C8 *in vivo*. Quindi, si raccomanda il monitoraggio dei pazienti che usano in concomitanza prodotti medicinali metabolizzati dal CYP2C8, come repaglinide, paclitaxel, pioglitazone o rosiglitazone, poiché possono avere un'esposizione maggiore.

Effetto sulla caffeina (substrato del CYP1A2)

Dosi ripetute di A771726 hanno diminuito le C_{max} e AUC medie di caffeina (substrato del CYP1A2) del 18% e 55% rispettivamente, suggerendo che A771726 possa essere un debole induttore del CYP1A2 *in vivo*. Quindi i prodotti medicinali metabolizzati dal CYP1A2 (come duloxetina, alosetron,

teofillina e tianizide) devono essere utilizzati con attenzione durante il trattamento, poiché questo può determinare una riduzione dell'efficacia di questi prodotti.

Effetto sui substrati di OAT3 (Organic Anion Transporter 3)

E' stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC medie di cefaclor (rispettivamente 1,43 e 1,54 volte), in seguito a dosi ripetute di A771726, suggerendo che A771726 sia un inibitore dell'OAT3 *in vivo*. Quindi, si raccomanda attenzione in caso di somministrazione concomitante con substrati di OAT3, come cefaclor, benzilpenicillina, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofene, furosemide, cimetidina, metotrexato, zidovudina.

Effetto sui substrati BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) e/o OATP1B1/B3 (Organic Anion Transporting Polypeptide B1 and B3)

E' stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC medie di rosuvastatina (rispettivamente 2,65 e 2,51 volte), in seguito a dosi ripetute di A771726. Tuttavia non c'è stato nessun apparente impatto di questo aumento nell'esposizione plasmatica della rosuvastatina sull'attività dell'HMG-CoA reduttasi. Se utilizzate insieme, la dose di rosuvastatina non deve superare i 10 mg una volta al giorno. Per altri substrati dei BCRP (per esempio metotrexato, topotecan, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) e degli OATP, specialmente gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (per esempio simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinide, repaglinide, rifampicina) la somministrazione concomitante deve essere effettuata con cautela. I pazienti devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi di un'eccessiva esposizione ai prodotti medicinali e si deve prendere in considerazione una riduzione della dose di questi prodotti medicinali.

Effetto sui contraccettivi orali (etinilestradiolo 0,03 mg e levonorgestrel 0,15 mg)

E' stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC₀₋₂₄ medie di etinilestradiolo (rispettivamente 1,58 e 1,54 volte) e nelle C_{max} e AUC₀₋₂₄ di levonorgestrel (rispettivamente 1,33 e 1,41 volte) in seguito a dosi ripetute di A771726. Sebbene per questa interazione non sia previsto un impatto negativo sull'efficacia dei contraccettivi orali, si deve valutare il tipo di trattamento contraccettivo orale.

Effetto sul warfarin (substrato del CYP2C9)

Dosi ripetute di A771726 non hanno nessun effetto sulla farmacocinetica di S-warfarin, indicando che A771726 non è né un inibitore né un induttore del CYP2C9. Tuttavia è stata osservata una diminuzione del 25% del picco dell'INR (International Normalised Ratio) quando A771726 è stato somministrato contemporaneamente a warfarin, rispetto a warfarin da solo. Quindi nel caso in cui warfarin sia somministrato in concomitanza si raccomanda un attento follow-up e monitoraggio dell'INR.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il metabolita attivo di leflunomide, A771726, si ritiene possa causare gravi anomalie congenite se somministrato durante la gravidanza.

Arava è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante e fino a 2 anni dopo il trattamento (vedere sotto "Periodo di attesa") o fino a 11 giorni dopo il trattamento (vedere sotto "periodo di washout" abbreviato).

La paziente deve essere informata che, in presenza di qualsiasi ritardo del flusso mestruale o di qualsiasi altra ragione che faccia sospettare una gravidanza in atto, deve immediatamente informarne il medico che provvederà a prescriverle un test di gravidanza. Se questo risulta positivo, il medico e la paziente dovranno discutere i rischi eventualmente connessi con questa situazione. È possibile che la rapida riduzione della concentrazione di metabolita attivo nel sangue (attuando la procedura di eliminazione del farmaco descritta più oltre), realizzata al primo ritardo del flusso mestruale, possa diminuire i rischi per il feto derivanti dalla leflunomide.

In un piccolo studio prospettico in donne (n=64) divenute inavvertitamente gravide durante il trattamento con leflunomide, assunto per non più di tre settimane dopo il concepimento e che attuarono la procedura di eliminazione del farmaco, non sono state osservate differenze significative ($p=0,13$) nel tasso globale di difetti strutturali maggiori (5,4%) rispetto a entrambi i gruppi di confronto (4,2% nel gruppo con la malattia [n=108] e 4,2% nelle volontarie sane [n=78]).

In caso di donne trattate con leflunomide e che desiderano intraprendere una gravidanza, si raccomanda una delle seguenti procedure al fine di assicurare che il feto non sia esposto a concentrazioni tossiche di A771726 (concentrazione di riferimento inferiore a 0,02 mg/L).

Periodo di attesa

I livelli plasmatici di A771726 possono rimanere superiori a 0,02 mg/L per un periodo prolungato. La concentrazione può diminuire al di sotto di 0,02 mg/L dopo circa 2 anni dall'interruzione del trattamento con leflunomide.

Dopo un periodo di attesa di 2 anni, la concentrazione plasmatica di A771726 viene misurata una prima volta. Quindi, la concentrazione plasmatica di A771726 deve essere determinata ancora dopo un intervallo di almeno 14 giorni. Nessun rischio teratogeno è prevedibile se entrambe le concentrazioni plasmatiche sono inferiori a 0,02 mg/L.

Per ulteriori informazioni sui prelievi da analizzare, per favore contattare il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio o il suo rappresentante locale (vedere paragrafo 7).

Procedura di washout

Dopo l'interruzione del trattamento con leflunomide:

- devono essere somministrati 8 g di colestiramina 3 volte al giorno per un periodo di 11 giorni,
- in alternativa, devono essere somministrati 50 g di carbone attivo in polvere 4 volte al giorno per un periodo di 11 giorni.

Tuttavia, a seguito di entrambe le procedure di washout, è richiesta una verifica mediante 2 test separati da un intervallo di almeno 14 giorni ed un periodo di attesa di un mese e mezzo tra la prima volta che si ottiene una concentrazione plasmatica inferiore a 0,02 mg/L e la fecondazione.

Le donne potenzialmente fertili devono essere informate che è richiesto un periodo di attesa di 2 anni dopo l'interruzione del trattamento, prima di decidere una gravidanza. Se non si considera possibile un periodo di attesa di circa 2 anni con attuazione di forme affidabili di contraccezione, si potrà raccomandare l'adozione della procedura di washout.

Sia la colestiramina che il carbone attivo in polvere possono influenzare l'assorbimento degli estrogeni e dei progestinici in modo tale che una contraccezione affidabile con contraccettivi orali potrebbe non essere garantita durante la procedura di washout con colestiramina o carbone attivo in polvere. Si raccomanda l'uso di metodi alternativi di contraccezione.

Allattamento

Studi condotti nell'animale indicano che la leflunomide o i suoi metaboliti passano nel latte materno. Le donne che allattano non devono pertanto assumere leflunomide.

Fertilità

I risultati di studi sulla fertilità animale non hanno mostrato nessun effetto sulla fertilità maschile e femminile, ma sono stati osservati effetti avversi a carico degli organi riproduttivi maschili in studi di tossicità a dosi ripetute (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In caso di effetti indesiderati come capogiri, la capacità del paziente a concentrarsi ed a reagire prontamente può risultare alterata. In questi casi i pazienti devono astenersi dal guidare automobili e dall'usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati con leflunomide sono: modesto aumento della pressione arteriosa, leucopenia, parestesia, cefalea, capogiri, diarrea, nausea, vomito, alterazioni della mucosa orale (ad esempio stomatite aftosa, ulcerazioni della bocca), dolore addominale, incremento della perdita dei capelli, eczema, rash (incluso rash maculopapulare), prurito, pelle secca, tenosinovite, incremento dei valori di CPK, anoressia, perdita di peso (generalmente non significativa), astenia, reazioni allergiche lievi ed aumento degli enzimi epatici (transaminasi (specialmente le ALT), meno spesso gamma-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina).

Classificazione dei valori di frequenza attesi:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni

Raro: infezioni gravi, inclusa la sepsi che può essere fatale.

Come altri agenti potenziali immunosoppressori, leflunomide può aumentare la predisposizione alle infezioni, comprese le infezioni opportunistiche (vedere anche paragrafo 4.4). Pertanto, l'incidenza globale delle infezioni può aumentare (in particolare di riniti, bronchiti e polmoniti).

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

L'uso di alcuni agenti immunosoppressori aumenta il rischio di sviluppo di tumori maligni, specialmente di tipo linfoproliferativo.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: leucopenia (leucociti > 2 G/L)

Non comune: anemia, lieve trombocitopenia (piastrine < 100 G/L)

Raro: pancitopenia (probabilmente per un meccanismo antiproliferativo), leucopenia (leucociti < 2 G/L), eosinofilia

Molto raro: agranulocitosi

Un recente, concomitante o consecutivo uso di farmaci potenzialmente mielotossici può essere associato ad un rischio più elevato di effetti ematologici

Disturbi del sistema immunitario

Comune: reazioni allergiche lievi

Molto raro: reazioni anafilattiche/anafilattoidi gravi, vasculite, compresa vasculite cutanea necrotizzante

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: incremento dei valori di CPK

Non comune: ipopotassiemia, iperlipidemia, ipofosfatemia

Raro: incremento dei valori di LDH
Non nota: ipouricemia

Disturbi psichiatrici

Non comune: ansia

Patologie del sistema nervoso

Comune: parestesia, cefalea, capogiri, neuropatia periferica

Patologie cardiache

Comune: modesto aumento della pressione arteriosa

Raro: aumento grave della pressione arteriosa

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: malattia polmonare interstiziale (inclusa la polmonite interstiziale) che può essere fatale

Non nota: ipertensione polmonare, nodulo polmonare

Patologie gastrointestinali

Comune: colite, inclusa colite microscopica, come colite linfocitica, colite collagenosica, diarrea, nausea, vomito, alterazioni della mucosa orale (ad esempio stomatite aftosa, ulcerazioni della bocca), dolore addominale.

Non comune: disturbi del gusto

Molto raro: pancreatite

Patologie epatobiliari

Comune: aumento degli indici di funzionalità epatica (transaminasi [specialmente ALT], meno spesso gamma-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina)

Raro: epatite, ittero/colestasi

Molto raro: gravi danni epatici come insufficienza epatica e necrosi epatica acuta che possono essere fatali

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: incremento della perdita dei capelli, eczema, rash (incluso rash maculopapulare), prurito, pelle secca

Non comune: orticaria

Molto raro: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme

Non nota: Lupus eritematoso cutaneo, psoriasi pustolosa o peggioramento della psoriasi, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), ulcera cutanea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: tenosinovite

Non comune: rottura del tendine

Patologie renali e urinarie

Non nota: insufficienza renale

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: riduzione marginale (reversibile) della concentrazione spermatica, della conta totale degli spermatozoi e della motilità progressiva rapida

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: anoressia, perdita di peso (generalmente non significativa), astenia

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sono stati riportati casi di overdose cronica in pazienti che prendevano Arava a dosi giornaliere fino a cinque volte la dose giornaliera raccomandata e sono stati riportati casi di overdose acuta negli adulti e nei bambini. Non sono stati riportati eventi avversi nella maggior parte dei casi di overdose segnalati. Gli eventi avversi compatibili con il profilo di sicurezza di leflunomide sono stati: dolore addominale, nausea, diarrea, enzimi epatici elevati, anemia, leucopenia, prurito e rash.

Trattamento

Nel caso di un sovradosaggio o tossicità, si raccomanda l'uso di colestiramina o carbone attivo per accelerare l'eliminazione del farmaco. La somministrazione orale di colestiramina a tre volontari sani alla dose di 8 g tre volte al giorno per 24 ore, ha diminuito i livelli plasmatici di A771726 di circa il 40% in 24 ore e dal 49% al 65% in 48 ore.

È stato dimostrato che il carbone attivo (polvere in sospensione), somministrato per via orale o tramite sonda nasogastrica (50 g ogni 6 ore, per 24 ore), è in grado di ridurre le concentrazioni plasmatiche di A771726, il metabolita attivo della leflunomide, del 37% in 24 ore e del 48% in 48 ore.

Se clinicamente necessario, queste procedure di washout possono essere ripetute.

Studi sia con le emodialisi che con la CAPD (dialisi peritoneale ambulatoriale cronica) indicano che A771726, il metabolita primario di leflunomide, non è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva, Codice ATC: L04AK01.

Farmacologia umana

Leflunomide è un agente antireumatico in grado di modificare il decorso della malattia dotato di proprietà antiproliferative.

Farmacologia animale

In modelli sperimentali di artrite reumatoide e di altre malattie autoimmuni e nei trapianti la leflunomide è attiva soprattutto se somministrata durante la fase di sensibilizzazione. La sostanza ha caratteristiche di immunomodulazione / immunosoppressione, ha azione antiproliferativa e presenta proprietà antiinfiammatorie.

La leflunomide mostra i suoi migliori effetti di protezione su modelli di animali con malattie autoimmuni quando somministrata allo stadio iniziale di progressione della malattia.

In vivo, la leflunomide viene metabolizzata rapidamente e quasi completamente in A771726, che è attivo *in vitro* e si presume essere responsabile dell'effetto terapeutico.

Meccanismo di azione

A771726, il metabolita attivo della leflunomide inibisce l'enzima diidroorotato deidrogenasi umano (DHODH) e mostra un'attività antiproliferativa.

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite reumatoide

L'efficacia di Arava nel trattamento dell'artrite reumatoide è stata dimostrata in 4 sperimentazioni controllate (una di fase II e tre di fase III). Nella sperimentazione di fase II, studio YU203, 402 soggetti affetti da artrite reumatoide sono stati randomizzati al trattamento con placebo (n=102), leflunomide 5 mg/die (n=95), 10 mg/die (n=101) o 25 mg/die (n=104). La durata del trattamento è stata di 6 mesi.

Tutti i pazienti che hanno ricevuto leflunomide nelle sperimentazioni di fase III hanno assunto una dose iniziale di 100 mg per 3 giorni.

Lo studio MN301 ha randomizzato 358 soggetti affetti da artrite reumatoide attiva al trattamento con leflunomide 20 mg /die (n=133), sulfasalazina 2 g/die (n=133) o placebo (n=92). La durata del trattamento è stata di 6 mesi.

Lo studio MN303 ha costituito una continuazione facoltativa in cieco per 6 mesi dello studio MN301 senza il gruppo placebo al fine di avere risultati comparativi a 12 mesi tra leflunomide e sulfasalazina. Nello studio MN302, 999 soggetti affetti da artrite reumatoide attiva sono stati randomizzati al trattamento con leflunomide 20 mg/die (n=501) o metotrexato 7,5 mg/settimana, aumentato fino a 15 mg/settimana (n=498). L'aggiunta di folato era facoltativa e veniva utilizzata soltanto nel 10% dei pazienti. La durata del trattamento è stata di 12 mesi.

Nello studio US301, 482 soggetti affetti da artrite reumatoide attiva sono stati randomizzati al trattamento con leflunomide 20 mg/die (n=182), metotrexato 7,5 mg/settimana, aumentato fino a 15 mg/settimana (n=182), o placebo (n=118). Tutti i pazienti hanno assunto folato 1 mg due volte al giorno. La durata del trattamento è stata di 12 mesi.

La leflunomide ad una dose giornaliera di almeno 10 mg (da 10 a 25 mg nello studio YU203, 20 mg negli studi MN301 e US301) è risultata superiore in modo statisticamente significativo rispetto al placebo nel diminuire i segni ed i sintomi dell'artrite reumatoide in tutte e tre le sperimentazioni controllate vs placebo. Le percentuali di risposta secondo l'ACR (American College of Rheumatology) nello studio YU203 sono state 27,7% per il placebo, 31,9% per 5 mg/die, 50,5% per 10 mg/die e 54,5% per 25 mg/die di leflunomide. Nelle sperimentazioni di fase III, le percentuali di risposta secondo l'ACR per leflunomide 20 mg/die versus placebo sono state di 54,6% versus 28,6% (studio MN301) e 49,4% versus 26,3% (studio US301). Dopo 12 mesi di trattamento attivo, le percentuali di risposta secondo l'ACR nei pazienti trattati con leflunomide sono state di 52,3% (studi MN301/303), 50,5% (studio MN302) e 49,4% (studio US301), in confronto al 53,8% (studi MN301/303) nei pazienti trattati con sulfasalazina, e al 64,8% (studio MN302) e 43,9% (studio US301) nei pazienti trattati con metotrexato. Nello studio MN302 la leflunomide è stata significativamente meno efficace del metotrexato. Tuttavia, nello studio US301 non è stata osservata alcuna differenza significativa tra la leflunomide ed il metotrexato nei parametri di efficacia primari. Nessuna differenza è stata osservata tra leflunomide e sulfasalazina (studio MN301). L'effetto del trattamento con leflunomide è risultato evidente dopo 1 mese, si è stabilizzato fra 3 e 6 mesi e si è protratto nel corso del trattamento.

Uno studio di non inferiorità, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, ha confrontato l'efficacia relativa di due diverse dosi giornaliere di mantenimento di leflunomide, 10 mg e 20 mg. Dagli esiti è possibile giungere alla conclusione che i risultati di efficacia della dose di mantenimento di 20 mg sono stati più favorevoli mentre, d'altro canto, i risultati di sicurezza sono più favorevoli alla dose di mantenimento di 10 mg.

Popolazione pediatrica

Leflunomide è stata studiata in uno studio multicentrico, controllato vs farmaco attivo, randomizzato in doppio-cieco, condotto su 94 pazienti (47 per braccio) affetti da artrite reumatoide giovanile a decorso poliarticolare. I pazienti avevano un'età compresa tra 3 e-17 anni con artrite reumatoide giovanile attiva a decorso poliarticolare, indipendentemente dal tipo di inizio e non erano stati trattati

in precedenza con metotrexato o leflunomide. In questo studio, la dose di carico e di mantenimento di leflunomide è stata calcolata in base a tre categorie di peso: <20 kg, 20-40 kg e >40 kg. Dopo 16 settimane di trattamento, la differenza nel tasso di risposte secondo la Definizione del miglioramento per l'artrite reumatoide giovanile (DOI ≥ 30 %) è risultata statisticamente significativa ($p=0,02$) per il gruppo trattato con metotrexato. Nei pazienti che hanno risposto, tale risposta si è mantenuta per 48 settimane (vedere paragrafo 4.2).

Il profilo di effetti indesiderati è apparso simile con leflunomide e con metotrexato; tuttavia la dose utilizzata nei pazienti a più basso peso ha comportato un'esposizione relativamente bassa (vedere paragrafo 5.2). Tali dati non premettono di raccomandare una dose efficace e sicura.

Artrite psoriasica

L'efficacia di Arava è stata dimostrata in uno studio (3L01) controllato, randomizzato, in doppio cieco, in 188 pazienti affetti da artrite psoriasica, trattati con 20 mg al giorno. La durata del trattamento è stata di 6 mesi.

Leflunomide 20 mg al giorno è risultata significativamente superiore al placebo nel ridurre i sintomi dell'artrite nei pazienti con artrite psoriasica: il PsARC (criteri di risposta al trattamento dell'artrite psoriasica) ha messo in evidenza il 59% dei responder nel gruppo trattato con leflunomide nei confronti del 29,7% del gruppo trattato con placebo a 6 mesi ($p < 0,0001$). Gli effetti della leflunomide nel migliorare la funzionalità e nella riduzione delle lesioni cutanee sono risultati modesti.

Studi di post-marketing

Uno studio randomizzato ha valutato l'efficacia clinica del tasso di risposta in nuovi pazienti affetti da DMARD ($n=121$) con AR iniziale, che hanno ricevuto in doppio cieco in due gruppi paralleli o 20 mg o 100 mg di leflunomide durante i primi tre giorni di trattamento. La fase iniziale è stata seguita da un periodo di mantenimento in aperto di tre mesi durante il quale entrambi i gruppi hanno ricevuto 20 mg di leflunomide al giorno. Non è stato osservato nessun aumento del beneficio complessivo nel gruppo di pazienti che ha ricevuto la terapia con la dose di carico. I dati di sicurezza ottenuti da entrambi i gruppi in trattamento sono stati coerenti con il profilo noto di sicurezza della leflunomide, tuttavia, l'incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali e di aumento degli enzimi epatici ha avuto la tendenza ad essere più alta nei pazienti che hanno ricevuto una dose di carico di 100 mg di leflunomide.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La leflunomide viene convertita rapidamente nel suo metabolita attivo, A771726, mediante metabolismo di primo passaggio (apertura dell'anello) che si realizza a livello della parete intestinale e del fegato.

In uno studio condotto su tre volontari sani con leflunomide marcata con ^{14}C non è stata rilevata presenza di leflunomide immodificata nel plasma, nelle urine e nelle feci. In altri studi, il riscontro di leflunomide non modificata nel plasma è stato raro e, comunque, con livelli nell'ordine di grandezza di ng/ml. Il solo metabolita radiomarcato presente nel plasma è stato A771726. Questo metabolita è responsabile essenzialmente di tutta l'attività di Arava *in vivo*.

Assorbimento

I dati di escrezione ottenuti dallo studio con ^{14}C indicano un assorbimento non inferiore allo 82-95% della dose somministrata. Il tempo occorrente perché la concentrazione di A771726 nel plasma raggiunga valori di picco varia molto; i livelli di picco plasmatico possono essere riscontrati fra 1 e 24 ore dopo singola somministrazione. La leflunomide può essere somministrata in concomitanza con l'assunzione di cibo dato che l'entità dell'assorbimento è simile tanto dopo assunzione di cibo che a digiuno. Data l'emivita molto protratta di A771726 (circa 2 settimane) nel corso di studi clinici è stata impiegata una dose di carico di 100 mg per 3 giorni, in modo da facilitare un rapido raggiungimento dello *steady-state* delle concentrazioni di A771726. In assenza di una dose di carico, si stima che siano necessari quasi 2 mesi di somministrazione per raggiungere lo *steady state* delle concentrazioni plasmatiche. I risultati ottenuti in studi con somministrazione di dosi ripetute a pazienti affetti da artrite reumatoide hanno dimostrato che i parametri farmacocinetici di A771726 presentano un

andamento lineare entro l'intervallo di dosi impiegate (5-25 mg). In questi studi, l'effetto clinico era strettamente correlato con le concentrazioni plasmatiche di A771726 e con la dose giornaliera di leflunomide. Con dosi di 20 mg/die, la concentrazione media plasmatica di A771726 allo *steady-state* è di circa 35 µg/ml. Allo *steady-state* le concentrazioni plasmatiche risultano pari a circa 33-35 volte quelle relative alla somministrazione di una singola dose.

Distribuzione

Nel plasma umano, A771726 è legato estesamente alle proteine (albumina). La frazione non legata di A771726 è circa lo 0,62%. Il legame di A771726 risulta lineare alle concentrazioni comprese nell'intervallo terapeutico. Il legame è lievemente inferiore e maggiormente variabile nel plasma dei pazienti con artrite reumatoide o con insufficienza renale cronica. L'esteso legame di A771726 alle proteine potrebbe causare lo spostamento di altri farmaci ad elevato legame proteico. Comunque, studi sull'interazione di legame con le proteine plasmatiche condotti *in vitro* impiegando concentrazioni di warfarina clinicamente significative non hanno dimostrato interazioni. Studi analoghi hanno dimostrato che ibuprofene e diclofenac non spiazzano A771726, mentre la frazione libera di A771726 va incontro ad un aumento di 2-3 volte in presenza di tolbutamide. A771726 è in grado di spostare l'ibuprofene, il diclofenac e la tolbutamide, ma la frazione libera di questi prodotti medicinali è aumentata soltanto del 10-50%. Non vi sono indicazioni che questi effetti siano clinicamente rilevanti. Coerentemente con il suo accentuato legame proteico, A771726 presenta un basso volume di distribuzione apparente (circa 11 litri). Non vi è captazione preferenziale da parte degli eritrociti.

Biotrasformazione

La metabolizzazione di leflunomide dà luogo alla formazione di un metabolita primario (A771726) e di numerosi metaboliti minori, incluso TFMA (4-trifluorometilalanina). La biotrasformazione metabolica della leflunomide in A771726 e la successiva metabolizzazione di A771726 non sono controllate da un singolo enzima ed è stato dimostrato che esse si verificano nelle frazioni cellulari microsomiali e citosoliche. Studi sulle interazioni, condotti con cimetidina (inibitore non specifico del citocromo P450) e rifampicina (induttore non specifico del citocromo P450), hanno evidenziato che, in vivo, gli enzimi CYP non sono coinvolti se non in misura ridotta nel metabolismo della leflunomide.

Eliminazione

L'eliminazione di A771726 ha luogo lentamente ed è caratterizzata da una clearance apparente di circa 31 ml/h. Nei pazienti, l'emivita di eliminazione è approssimativamente di 2 settimane. Dopo somministrazione di una dose di leflunomide radiomarcata, la radioattività risulta escreta in pari misura attraverso le feci (probabilmente attraverso eliminazione biliare) e le urine. A771726 è stato riscontrato nelle feci e nelle urine anche a distanza di 36 giorni da una singola somministrazione. I principali metaboliti urinari sono costituiti da prodotti glucuronidi derivati dalla leflunomide (presenti maggiormente nei campioni prelevati nelle prime 24 ore) e da un derivato dell'acido ossanilico di A771726. Il principale componente reperito nelle feci è lo A771726.

Nell'uomo si è osservato che la somministrazione per os di una sospensione di polvere di carbone attivo o di colestiramina induce un rapido e significativo aumento della velocità di eliminazione di A771726 e del declino della concentrazione plasmatica (vedere paragrafo 4.9). Si pensa che questo sia dovuto ad un meccanismo di dialisi gastrointestinale e/o all'interruzione del ricircolo enteroepatico.

Insufficienza renale

La leflunomide è stata somministrata come dose singola orale (100 mg) a 3 pazienti emodializzati ed a 3 pazienti in dialisi peritoneale continua ambulatoriale (CAPD). La farmacocinetica di A771726 nei soggetti in CAPD è apparsa simile a quella dei volontari sani: Una più rapida eliminazione di A771726 è stata osservata nei soggetti in emodialisi, tale eliminazione non era causata dall'estrazione del prodotto medicinale nei liquidi di dialisi.

Insufficienza epatica

Non sono disponibili dati sul trattamento di pazienti affetti da insufficienza epatica. Il metabolita attivo, l'A771726, si lega fortemente alle proteine plasmatiche e viene eliminato mediante escrezione biliare previo metabolismo epatico; questi processi possono essere compromessi da una disfunzione epatica.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di A771726 in seguito a somministrazione orale di leflunomide è stata valutata in 73 pazienti pediatrici con artrite reumatoide giovanile a decorso poliarticolare di età compresa tra 3 e 17 anni. I risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione di questi studi clinici hanno dimostrato che i pazienti pediatrici con peso corporeo ≤ 40 kg hanno un'esposizione sistemica a A771726 ridotta (valutata tramite C_{ss}) rispetto ai pazienti adulti con artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

I dati farmacocinetici relativi ai pazienti anziani (> 65 anni) sono limitati ma mostrano una buona corrispondenza con quelli ottenuti in giovani adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità acuta sono stati condotti mediante somministrazione orale ed intraperitoneale di leflunomide nel topo e nel ratto. La somministrazione orale ripetuta di leflunomide a topi (fino a 3 mesi), ratti e cani (fino a 6 mesi) e scimmie (fino ad 1 mese) ha evidenziato che i principali organi bersaglio della tossicità sono il midollo spinale, il sangue, il tratto gastrointestinale, la cute, la milza, il timo ed i linfonodi. Gli effetti principali (rappresentati da anemia, leucopenia, riduzione del numero delle piastrine e panmielopatia) riflettono il meccanismo d'azione di base del farmaco (inibizione della sintesi del DNA). Nel ratto e nel cane sono stati individuati corpuscoli di Heinz e/o corpuscoli di Howell-Jolly. Altri effetti, a carico di cuore, fegato, cornea e tratto respiratorio, possono essere interpretati come infezioni indotte da immunosoppressione. La tossicità negli animali è stata evidenziata con dosi equivalenti alle dosi terapeutiche umane.

La leflunomide non è mutagena. Tuttavia, il metabolita secondario TFMA (4-trifluorometilalanina) ha indotto *in vitro* clastogenicità e mutazioni puntiformi. Attualmente, non sono disponibili sufficienti informazioni sulla sua capacità di espletare analogo effetto *in vivo*.

In uno studio di cancerogenicità nel ratto, la leflunomide si è dimostrata priva di potenziale cancerogeno. In un analogo studio nel topo è stata riscontrata una maggiore frequenza di linfomi maligni nei maschi del gruppo a più elevato dosaggio: tale effetto è stato attribuito all'attività immunosoppressiva della leflunomide. Nel topo femmina è stata osservata un aumento dose-dipendente dell'incidenza di adenomi bronchiolo-alveolari e di carcinomi del polmone. La rilevanza dei risultati degli studi sui ratti nella pratica clinica di leflunomide è dubbia.

Leflunomide non ha presentato proprietà antigeniche nei modelli animali.

Alle dosi proprie dell'ambito terapeutico umano, la leflunomide ha evidenziato proprietà embriotossiche e teratogene se somministrata a ratti e conigli. Inoltre, in studi di tossicità, la somministrazione ripetuta di leflunomide ha indotto effetti avversi a carico degli organi riproduttivi maschili. La fertilità non risultava ridotta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse:

Amido di mais

Povidone (E1201)

Crospovidone (E1202)

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato (E470b)

Lattosio monoidrato.

Rivestimento:

Talco (E553b)

Idrossipropilmetilcellulosa (E464)

Titanio biossido (E171)

Macrogol 8000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister: conservare nella confezione originale.

Flacone: tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister: lamina di alluminio / lamina di alluminio. Confezioni: 30 e 100 compresse rivestite con film.

Flacone: flacone a collo largo da 100 ml in polietilene ad alta densità, dotato di tappo a vite con contenitore per sostanze igroscopiche integrato, contenente o 30 o 100 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/118/001-004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 02 Settembre 1999

Data di ultimo rinnovo: 01 Luglio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arava 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di leflunomide.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 72 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA.

Compressa rivestite con film.

Compressa rivestita con film triangolare, da giallastra a ocra, con impresso ZBO su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La leflunomide è indicata nel trattamento di pazienti adulti affetti da:

- artrite reumatoide attiva, come “farmaco antireumatico in grado di modificare il decorso della malattia” (DMARD, Disease-Modifying Antirheumatic Drug),
- artrite psoriasica attiva.

Un recente o concomitante trattamento con DMARD epatotossici o ematotossici (ad esempio metotrexato) può portare ad un aumentato rischio di reazioni avverse gravi; quindi, prima di iniziare una terapia con leflunomide si deve fare un'attenta valutazione in termini di rischio/beneficio.

Inoltre, il passaggio da leflunomide ad altri DMARD senza seguire la procedura di washout (vedere paragrafo 4.4) può anche aumentare il rischio di reazioni avverse gravi anche per un lungo periodo dopo tale passaggio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da specialisti esperti nel trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica.

Alanina aminotransferasi (ALT) o glutammico piruvico transaminasi sierica (SGPT) e un test ematologico completo, inclusa una formula leucocitaria differenziata e una conta piastrinica, devono essere controllati simultaneamente e con la stessa frequenza:

- prima dell'inizio della terapia con leflunomide,
- ogni 2 settimane durante i primi 6 mesi di terapia, e
- successivamente ogni 8 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

- Artrite reumatoide: la terapia con leflunomide viene di solito iniziata con dose di carico di 100 mg una volta al giorno, per 3 giorni. Evitare di somministrare la dose di carico può diminuire il rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 5.1).

La dose di mantenimento raccomandata va da 10 a 20 mg una volta al giorno in funzione della gravità (attività) della malattia.

- Artrite psoriasica: la terapia con leflunomide inizia con una dose di carico di 100 mg una volta al giorno per 3 giorni.
La dose di mantenimento raccomandata è di 20 mg di leflunomide una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1).

Normalmente l'effetto terapeutico si manifesta dopo 4-6 settimane di trattamento e può ulteriormente incrementare entro 4-6 mesi.

Non è previsto alcun aggiustamento della dose in pazienti affetti da insufficienza renale lieve.

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

Popolazione pediatrica

Arava non è raccomandato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni poiché l'efficacia e la sicurezza nell'artrite reumatoide giovanile (ARJ) non sono state stabilite (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione

Le compresse di Arava sono per uso orale. Le compresse devono essere assunte intere con sufficiente quantità di liquido. Il grado di assorbimento della leflunomide non è influenzato dall'assunzione di cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità (specialmente precedenti di sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica, eritema multiforme) al principio attivo, al metabolita attivo principale teriflunomide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con insufficienza epatica.
- Pazienti affetti da immunodeficienza grave (ad esempio AIDS).
- Pazienti con funzionalità midollare significativamente compromessa o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia gravi, ad eziologia diversa dall'artrite reumatoide o dall'artrite psoriasica.
- Pazienti con infezioni gravi, (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con insufficienza renale da moderata a grave, perché in tale gruppo di pazienti non sono disponibili sufficienti esperienze cliniche.
- Pazienti con ipoproteinemia grave, ad esempio nella sindrome nefrosica.
- Donne in gravidanza o donne in età feconda che non facciano uso di metodi contraccettivi affidabili durante il trattamento con leflunomide. Dopo sospensione del trattamento con leflunomide, la gravidanza è controindicata sino a che le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo risultino superiori a 0,02 mg/L (vedere paragrafo 4.6). Prima di iniziare il trattamento con leflunomide, si raccomanda di escludere una gravidanza.
- Donne che allattano (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La concomitante somministrazione di DMARD, epatotossici o ematotossici (ad esempio metotrexato) non è consigliabile.

Il metabolita attivo della leflunomide, A771726, ha una lunga emivita, solitamente tra 1 e 4 settimane. Si potrebbero avere effetti indesiderati gravi (ad esempio epatotossicità, ematotossicità o reazioni allergiche, vedere sotto), anche se il trattamento con leflunomide è stato interrotto. Quindi, quando dovessero manifestarsi tali reazioni tossiche o se per qualsiasi altra ragione dovesse essere necessario eliminare A771726 rapidamente dal corpo, deve essere seguita la procedura di washout. Tale procedura può essere ripetuta se clinicamente necessario.

Per le procedure di washout e per le altre azioni raccomandate in caso di una gravidanza programmata o inaspettata vedere paragrafo 4.6.

Reazioni epatiche

Rari casi di grave danno epatico, inclusi i casi letali, sono stati riportati in corso di trattamento con leflunomide. Molti di questi casi si sono verificati entro i primi 6 mesi di trattamento. Trattamenti concomitanti con altri farmaci epatotossici erano frequentemente presenti. Si ritiene essenziale che le raccomandazioni di controllo siano attentamente seguite.

I livelli di ALT (SGPT) devono essere controllati prima di iniziare il trattamento con leflunomide e con la stessa frequenza del test ematologico completo (ogni 2 settimane) durante i primi 6 mesi di terapia e successivamente ogni 8 settimane.

Per aumenti dei livelli di ALT (SGPT) da 2 a 3 volte il limite superiore al normale, la riduzione della dose di Arava da 20 a 10 mg deve essere presa in considerazione e deve essere effettuato un monitoraggio settimanale. Se l'aumento dei livelli di ALT (SGPT) maggiore di 2 volte il limite superiore al normale persiste o se l'aumento è maggiore di 3 volte, la leflunomide deve essere sospesa e deve essere iniziata la procedura di washout. Si raccomanda che il monitoraggio degli enzimi epatici sia effettuato dopo l'interruzione del trattamento con leflunomide, fino a che i livelli degli enzimi epatici siano normalizzati.

Data la possibilità di accentuazione degli effetti epatotossici, si raccomanda di astenersi dall'assunzione di bevande alcoliche nel corso del trattamento con leflunomide.

Poiché il metabolita attivo della leflunomide, A771726, presenta un elevato legame con le proteine plasmatiche e viene eliminato attraverso il metabolismo epatico e la secrezione biliare, i livelli plasmatici di A771726 possono aumentare nei pazienti con ipoproteinemia. Arava è controindicato in pazienti con ipoproteinemia o insufficienza epatica gravi (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni ematologiche

Unitamente ai livelli di ALT, un test ematologico completo inclusa la formula leucocitaria e le piastrine, deve essere eseguito prima dell'inizio del trattamento, nonché ogni 2 settimane per i primi 6 mesi di terapia e successivamente ogni 8 settimane.

Nei pazienti con anemia preesistente, leucopenia, e/o trombocitopenia come pure nei pazienti con ridotta funzionalità del midollo osseo o che sono a rischio di soppressione dell'attività del midollo osseo il rischio di alterazioni ematologiche è aumentato. Se dovessero manifestarsi tali effetti, si deve prendere in considerazione un washout (vedere sotto) per ridurre i livelli plasmatici di A771726. In caso di reazioni ematiche gravi, inclusa la pancitopenia, devono essere sospesi Arava e qualunque altro trattamento mielosoppressivo concomitante e si deve iniziare una procedura di washout di Arava.

Associazione con altri trattamenti

L'uso di leflunomide con gli antimalarici utilizzati nelle malattie reumatiche (per esempio cloroquina e idrossicloroquina), l'oro somministrato per via intramuscolare o orale, la D-penicillamina, l'azatioprina ed altri immunosoppressori compresi gli inibitori del TNF-alfa non è stato ancora adeguatamente studiato in studi randomizzati (ad eccezione del metotrexato – vedere paragrafo 4.5). Non si conosce il rischio associato ad una terapia in associazione, in particolare per un trattamento a lungo termine. Poiché tale terapia può causare tossicità additiva o anche sinergica (ad esempio epato- o ematotossicità), l'associazione con un altro DMARD (ad esempio metotrexato) non è consigliabile.

La somministrazione concomitante di teriflunomide con leflunomide non è raccomandata, poiché leflunomide è il composto precursore di teriflunomide.

Passaggio ad altre terapie

Poiché la leflunomide rimane a lungo nel corpo, il passaggio ad un altro DMARD (ad esempio metotrexato) senza praticare la procedura di washout (vedere sotto) può aumentare la possibilità di rischi addittivi anche per un lungo periodo di tempo dopo la sostituzione (cioè interazioni cinetiche, tossicità d'organo).

Analogamente, un recente trattamento con farmaci epatotossici o ematotossici (ad esempio metotrexato) può portare ad un aumento degli effetti indesiderati; quindi, l'inizio di un trattamento con leflunomide deve essere attentamente valutato per quanto riguarda questi aspetti legati al rischio/beneficio e si raccomanda un monitoraggio molto stretto nella fase iniziale dopo il passaggio ad un altro trattamento.

Reazioni cutanee

In caso di stomatite ulcerativa, la somministrazione di leflunomide deve essere sospesa.

Sono stati riportati casi molto rari di sindrome di Stevens-Johnson o di necrolisi epidermica tossica e di reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) nei pazienti in terapia con leflunomide. Appena si dovessero osservare reazioni della cute e/o delle mucose che destino il sospetto di reazioni così gravi, devono essere sospesi Arava ed altri trattamenti potenzialmente associati a tali reazioni e deve essere immediatamente iniziata una procedura di washout della leflunomide dall'organismo. Un washout completo è essenziale in tali casi. La riesposizione a leflunomide è controindicata in tali casi (vedere paragrafo 4.3).

Dopo l'uso di leflunomide sono stati segnalati psoriasi pustolosa e peggioramento della psoriasi. L'interruzione del trattamento può essere presa in considerazione in relazione alla malattia e all'anamnesi del paziente.

Nei pazienti, durante la terapia con leflunomide, si possono verificare ulcere cutanee. Nel caso in cui si sospetti che l'ulcera cutanea sia associata a leflunomide o se le ulcere cutanee persistono nonostante una terapia appropriata, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con leflunomide e una procedura completa di washout. La decisione di riprendere la leflunomide a seguito di ulcere cutanee, si deve basare sul giudizio clinico di un'adeguata guarigione della ferita.

Nei pazienti, durante la terapia con leflunomide, si può verificare compromissione della guarigione di una ferita in seguito ad intervento chirurgico. In base a una valutazione individuale, si può prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con leflunomide nel periodo perichirurgico e la somministrazione di una procedura di washout come descritto di seguito. In caso di interruzione, la decisione di riprendere il trattamento con leflunomide si deve basare sul giudizio clinico di un'adeguata guarigione della ferita.

Infezioni

È noto che i medicinali immunosoppressivi - come leflunomide - possono predisporre i pazienti al pericolo di infezioni, incluse le infezioni opportunistiche. Possono manifestarsi infezioni più gravi in natura e per tale motivo possono richiedere un trattamento precoce e aggressivo. Nel caso in cui insorga una infezione grave e incontrollata, può rendersi necessaria l'interruzione del trattamento con leflunomide e l'attuazione di una procedura di eliminazione accelerata del prodotto come descritto sotto.

Sono stati riportati rari casi di Leucoencefalopatia Multifforme Progressiva (PML) in pazienti che assumono leflunomide in concomitanza ad altri immunosoppressori.

Prima di iniziare il trattamento, in accordo alle raccomandazioni locali, bisogna valutare la tubercolosi attiva o inattiva ("latente") in tutti i pazienti. Ciò può includere l'anamnesi, un possibile precedente contatto con la tubercolosi e/o uno screening appropriato come radiografia polmonare, test della tubercolina e/o il saggio del rilascio di interferone-gamma, se opportuno. Bisogna ricordare ai prescrittori il rischio di risultati falsi negativi del test cutaneo della tubercolina, specialmente nei pazienti che sono gravemente malati o immunocompromessi. I pazienti con precedenti di tubercolosi devono essere attentamente monitorati per la possibile riattivazione dell'infezione.

Reazioni respiratorie

Malattia interstiziale polmonare nonché rari casi di ipertensione polmonare e noduli polmonari sono stati riferiti durante il trattamento con leflunomide (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di malattia interstiziale polmonare e ipertensione polmonare può aumentare in soggetti con un'anamnesi di malattia interstiziale polmonare. La malattia interstiziale polmonare è una patologia potenzialmente fatale, che può manifestarsi in maniera acuta durante la terapia. La presenza di sintomi polmonari come tosse e dispnea può giustificare, se del caso, l'interruzione della terapia e l'avvio di ulteriori indagini.

Neuropatia periferica

In pazienti che ricevono Arava sono stati segnalati casi di neuropatia periferica. La maggior parte dei pazienti è migliorata dopo l'interruzione di Arava. Tuttavia c'è stata un'ampia variabilità nel decorso clinico, cioè in alcuni pazienti la neuropatia si è risolta e alcuni pazienti hanno avuto sintomi persistenti. Età superiore ai 60 anni, farmaci neurotossici concomitanti e diabete possono aumentare il rischio di neuropatia periferica. Se un paziente che riceve Arava sviluppa neuropatia periferica, considerare l'interruzione della terapia di Arava ed effettuare la procedura di eliminazione del farmaco (vedere paragrafo 4.4).

Colite

Colite, inclusa colite microscopica, è stata segnalata in pazienti trattati con leflunomide. Nei pazienti in trattamento con leflunomide che presentino diarrea cronica inspiegabile devono essere eseguite le procedure diagnostiche appropriate.

Pressione arteriosa

La pressione arteriosa deve essere controllata prima dell'inizio della terapia con leflunomide e quindi periodicamente.

Procreazione (raccomandazioni per gli uomini)

I pazienti di sesso maschile devono essere informati della possibile tossicità fetale maschio-mediata. Durante il trattamento con leflunomide deve essere garantita anche una contraccezione affidabile. Non ci sono dati specifici sul rischio di tossicità fetale maschio-mediata. Comunque, non sono state effettuate sperimentazioni animali finalizzate alla valutazione di questo specifico rischio. Per ridurre al minimo qualsiasi possibilità di rischio, il paziente che intende generare deve sospendere l'assunzione

di leflunomide e, al contempo, assumere 8 g di colestiramina 3 volte al giorno per 11 giorni oppure 50 g di carbone attivo in polvere 4 volte al giorno per 11 giorni.

Successivamente, in entrambi i casi, la concentrazione plasmatica di A771726 viene misurata una prima volta. Quindi, la concentrazione plasmatica di A771726 deve essere di nuovo determinata dopo un intervallo di almeno 14 giorni. Se entrambe le concentrazioni plasmatiche sono inferiori a 0,02 mg/l e dopo un ulteriore periodo di attesa di almeno 3 mesi, il rischio di tossicità fetale è molto basso.

Procedura di washout

Si devono somministrare 8 g di colestiramina 3 volte al giorno. In alternativa, si devono somministrare 50 g di carbone attivo in polvere 4 volte al giorno. La durata di un washout completo è solitamente di 11 giorni. La durata può subire variazioni a seconda delle variabili cliniche o di laboratorio.

Lattosio

Arava contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco.

Interferenza nella determinazione dei livelli di calcio ionizzato

La misurazione dei livelli di calcio ionizzato può indicare dei valori falsamente ridotti durante il trattamento con leflunomide e/o teriflunomide (il metabolita attivo di leflunomide) a seconda del tipo di strumento di analisi impiegato (ad es. emogasanalizzatore). Di conseguenza deve essere messa in questione la plausibilità della riduzione dei livelli di calcio ionizzato osservata nei pazienti sottoposti al trattamento con leflunomide o teriflunomide. In caso di misurazioni dubbiose, si raccomanda di determinare la calcemia totale corretta in base all'albumina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Un'aumentata frequenza di effetti indesiderati si può avere nel caso di recente o contemporaneo uso di prodotti medicinali epatotossici o ematotossici o quando il trattamento con leflunomide è seguito dal trattamento con tali prodotti medicinali senza un periodo di washout (vedere anche la condotta da seguire per l'associazione con altri trattamenti, vedere paragrafo 4.4) di effetti indesiderati. Pertanto, si raccomanda un più stretto monitoraggio degli enzimi epatici e dei parametri ematologici nella fase iniziale dopo il passaggio ad un altro trattamento.

Metotrexato

In uno studio effettuato su un numero ridotto di pazienti (n=30), nel corso del quale la somministrazione di leflunomide (10-20 mg/giorno) è stata associata a quella di metotrexato (10-25 mg/settimana), la concentrazione degli enzimi epatici è risultata aumentata di 2-3 volte in 5 pazienti su 30. In tutti i casi questi aumenti sono regrediti continuando l'assunzione di entrambi i prodotti medicinali (2 casi) o sospendendo la somministrazione della leflunomide (3 casi). In altri 5 pazienti è stato osservato un aumento di più di 3 volte: tali aumenti regredivano continuando l'assunzione di entrambi i prodotti medicinali (2 casi) o sospendendo la somministrazione della leflunomide (3 casi).

Nei pazienti con artrite reumatoide non è stata osservata alcuna interazione farmacocinetica fra la leflunomide (10-20 mg/die) ed il metotrexato (10-25 mg/settimana).

Vaccinazioni

Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza delle vaccinazioni durante il trattamento con leflunomide. Tuttavia, non sono consigliate vaccinazioni con vaccini vivi attenuati.

Bisogna considerare la lunga emivita di leflunomide quando si vogliono somministrare vaccini vivi attenuati, dopo avere interrotto Arava.

Warfarin e altri anticoagulanti cumarinici

Ci sono stati casi clinici di aumento del tempo di protrombina quando leflunomide e warfarin sono stati somministrati contemporaneamente. In uno studio di farmacologia clinica (vedere oltre) con A771726 è stata osservata un'interazione farmacodinamica con warfarin. Quindi, in caso di somministrazione concomitante con warfarin e altri anticoagulanti cumarinici si consiglia uno stretto follow-up e monitoraggio dell'International Normalised Ratio (INR).

FANS/Corticosteroidi

La precedente somministrazione di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e/o di corticosteroidi può essere continuata anche dopo aver avviato un trattamento con leflunomide.

Effetto di altri prodotti medicinali su leflunomide:

Colestiramina o carbone attivo

Si raccomanda che i pazienti che ricevono leflunomide non siano trattati con colestiramina o con carbone attivo in polvere, in quanto questo comporta una diminuzione rapida e significativa della concentrazione plasmatica di A771726 (il metabolita attivo della leflunomide; vedere anche paragrafo 5). Si ritiene che il meccanismo responsabile di questo comportamento sia da ricercarsi nell'interruzione del ricircolo enteroepatico e/o nella dialisi gastrointestinale di A771726.

Inibitori e induttori del CYP450

Studi di inibizione *in vitro* su microsomi epatici umani suggeriscono che i citocromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 e 3A4 sono coinvolti nel metabolismo della leflunomide. Uno studio *in vivo* sull'eventuale interazione con leflunomide e cimetidina (sostanza che inibisce debolmente e in modo non specifico il citocromo P450 (CYP)) ha dimostrato assenza di impatto significativo all'esposizione di A771726. Dopo somministrazione concomitante di una dose singola di leflunomide a soggetti che ricevevano dosi multiple di rifampicina (induttore non specifico del citocromo P450) sono stati osservati aumenti delle concentrazioni di picco di A771726 approssimativamente del 40%, senza significative modificazioni dell'area sotto la curva (AUC). Non è ancora noto il meccanismo che determina un tale effetto.

Effetto di leflunomide su altri prodotti medicinali:

Contraccettivi orali

In uno studio condotto su volontarie sane, che prevedeva la somministrazione concomitante di leflunomide e di un contraccettivo trifasico per uso orale contenente 30 µg di etinilestradiolo, non è stata osservata riduzione di sorta della attività contraccettiva del suddetto farmaco; i parametri farmacocinetici di A771726 si sono attestati entro i valori previsti. E' stata osservata con A771726 un'interazione farmacocinetica con i contraccettivi orali (vedere sotto).

Con A771726 (principale metabolita attivo di leflunomide) sono stati condotti i seguenti studi di interazione farmacocinetica e farmacodinamica. Poiché non è possibile escludere interazioni farmaco-farmaco similari per leflunomide, alle dosi consigliate, nei pazienti trattati con leflunomide bisogna considerare i seguenti risultati degli studi e raccomandazioni:

Effetto sulla repaglinide (substrato del CYP2C8)

E' stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC medie di repaglinide (rispettivamente 1,7 e 2,4 volte), in seguito a dosi ripetute di A771726, suggerendo che A771726 sia un inibitore del CYP2C8 *in vivo*. Quindi, si raccomanda il monitoraggio dei pazienti che usano in concomitanza prodotti medicinali

metabolizzati dal CYP2C8, come repaglinide, paclitaxel, pioglitazone o rosaglitazone, poiché possono avere un'esposizione maggiore.

Effetto sulla caffeina (substrato del CYP1A2)

Dosi ripetute di A771726 hanno diminuito le C_{max} e AUC medie di caffeina (substrato del CYP1A2) del 18% e 55% rispettivamente, suggerendo che A771726 possa essere un debole induttore del CYP1A2 *in vivo*. Quindi i prodotti medicinali metabolizzati dal CYP1A2 (come duloxetina, alosetron, teofillina e tianizide) devono essere utilizzati con attenzione durante il trattamento, poiché questo può determinare una riduzione dell'efficacia di questi prodotti.

Effetto sui substrati di OAT3 (Organic Anion Transporter 3)

E' stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC medie di cefaclor (rispettivamente 1,43 e 1,54 volte), in seguito a dosi ripetute di A771726, suggerendo che A771726 sia un inibitore dell'OAT3 *in vivo*. Quindi, si raccomanda attenzione in caso di somministrazione concomitante con substrati di OAT3, come cefaclor, benzilpenicillina, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofene, furosemide, cimetidina, metotrexato, zidovudina.

Effetto sui substrati BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) e/o OATP1B1/B3 (Organic Anion Transporting Polypeptide B1 and B3)

E' stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC medie di rosuvastatina (rispettivamente 2,65 e 2,51 volte), in seguito a dosi ripetute di A771726. Tuttavia non c'è stato nessun apparente impatto di questo aumento nell'esposizione plasmatica della rosuvastatina sull'attività dell'HMG-CoA reduttasi. Se utilizzate insieme, la dose di rosuvastatina non deve superare i 10 mg una volta al giorno. Per altri substrati dei BCRP (per esempio metotrexato, topotecan, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) e degli OATP, specialmente gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (per esempio simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinide, repaglinide, rifampicina) la somministrazione concomitante deve essere effettuata con cautela. I pazienti devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi di un'eccessiva esposizione ai prodotti medicinali e si deve prendere in considerazione una riduzione della dose di questi prodotti medicinali.

Effetto sui contraccettivi orali (etinilestradiolo 0,03 mg e levonorgestrel 0,15 mg)

E' stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC₀₋₂₄ medie di etinilestradiolo (rispettivamente 1,58 e 1,54 volte) e nelle C_{max} e AUC₀₋₂₄ di levonorgestrel (rispettivamente 1,33 e 1,41 volte) in seguito a dosi ripetute di A771726. Sebbene per questa interazione non sia previsto un impatto negativo sull'efficacia dei contraccettivi orali, si deve valutare il tipo di trattamento contraccettivo orale.

Effetto sul warfarin (substrato del CYP2C9)

Dosi ripetute di A771726 non hanno nessun effetto sulla farmacocinetica di S-warfarin, indicando che A771726 non è né un inibitore né un induttore del CYP2C9. Tuttavia è stata osservata una diminuzione del 25% del picco dell'INR (International Normalised Ratio) quando A771726 è stato somministrato contemporaneamente a warfarin, rispetto a warfarin da solo. Quindi nel caso in cui warfarin sia somministrato in concomitanza si raccomanda un attento follow-up e monitoraggio dell'INR.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il metabolita attivo di leflunomide, A771726, si ritiene possa causare gravi anomalie congenite se somministrato durante la gravidanza.

Arava è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante e fino a 2 anni dopo il trattamento (vedere sotto "Periodo di attesa") o fino a 11 giorni dopo il trattamento (vedere sotto "periodo di washout" abbreviato).

La paziente deve essere informata che, in presenza di qualsiasi ritardo del flusso mestruale o di qualsiasi altra ragione che faccia sospettare una gravidanza in atto, deve immediatamente informarne il

medico che provvederà a prescrivere un test di gravidanza. Se questo risulta positivo, il medico e la paziente dovranno discutere i rischi eventualmente connessi con questa situazione. È possibile che la rapida riduzione della concentrazione di metabolita attivo nel sangue (attuando la procedura di eliminazione del farmaco descritta più oltre), realizzata al primo ritardo del flusso mestruale, possa diminuire i rischi per il feto derivanti dalla leflunomide.

In un piccolo studio prospettico in donne (n=64) divenute inavvertitamente gravide durante il trattamento con leflunomide, assunto per non più di tre settimane dopo il concepimento e che attuarono la procedura di eliminazione del farmaco, non sono state osservate differenze significative ($p=0,13$) nel tasso globale di difetti strutturali maggiori (5,4%) rispetto a entrambi i gruppi di confronto (4,2% nel gruppo con la malattia [n=108] e 4,2% nelle volontarie sane [n=78]).

In caso di donne trattate con leflunomide e che desiderano intraprendere una gravidanza, si raccomanda una delle seguenti procedure al fine di assicurare che il feto non sia esposto a concentrazioni tossiche di A771726 (concentrazione di riferimento inferiore a 0,02 mg/L).

Periodo di attesa

I livelli plasmatici di A771726 possono rimanere superiori a 0,02 mg/L per un periodo prolungato. La concentrazione può diminuire al di sotto di 0,02 mg/L dopo circa 2 anni dall'interruzione del trattamento con leflunomide.

Dopo un periodo di attesa di 2 anni, la concentrazione plasmatica di A771726 viene misurata una prima volta. Quindi, la concentrazione plasmatica di A771726 deve essere determinata ancora dopo un intervallo di almeno 14 giorni. Nessun rischio teratogeno è prevedibile se entrambe le concentrazioni plasmatiche sono inferiori a 0,02 mg/L.

Per ulteriori informazioni sui prelievi da analizzare, per favore contattare il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio o il suo rappresentante locale (vedere paragrafo 7).

Procedura di washout

Dopo l'interruzione del trattamento con leflunomide:

- devono essere somministrati 8 g di colestiramina 3 volte al giorno per un periodo di 11 giorni,
- in alternativa, devono essere somministrati 50 g di carbone attivo in polvere 4 volte al giorno per un periodo di 11 giorni.

Tuttavia, a seguito di entrambe le procedure di washout, è richiesta una verifica mediante 2 test separati da un intervallo di almeno 14 giorni ed un periodo di attesa di un mese e mezzo tra la prima volta che si ottiene una concentrazione plasmatica inferiore a 0,02 mg/l e la fecondazione.

Le donne potenzialmente fertili devono essere informate che è richiesto un periodo di attesa di 2 anni dopo l'interruzione del trattamento, prima di decidere una gravidanza. Se non si considera possibile un periodo di attesa di circa 2 anni con attuazione di forme affidabili di contraccezione, si potrà raccomandare l'adozione della procedura di washout.

Sia la colestiramina che il carbone attivo in polvere possono influenzare l'assorbimento degli estrogeni e dei progestinici in modo tale che una contraccezione affidabile con contraccettivi orali potrebbe non essere garantita durante la procedura di washout con colestiramina o carbone attivo in polvere. Si raccomanda l'uso di metodi alternativi di contraccezione.

Allattamento

Studi condotti nell'animale indicano che la leflunomide o i suoi metaboliti passano nel latte materno. Le donne che allattano non devono pertanto assumere leflunomide.

Fertilità

I risultati di studi sulla fertilità animale non hanno mostrato nessun effetto sulla fertilità maschile e femminile, ma sono stati osservati effetti avversi a carico degli organi riproduttivi maschili in studi di tossicità a dosi ripetute (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In caso di effetti indesiderati come capogiri, la capacità del paziente a concentrarsi ed a reagire prontamente può risultare alterata. In questi casi i pazienti devono astenersi dal guidare automobili e dall'usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Di norma, gli effetti indesiderati più frequentemente riportati ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) con leflunomide sono: modesto aumento della pressione arteriosa, leucopenia, parestesia, cefalea, capogiri, diarrea, nausea, vomito, alterazioni della mucosa orale (ad esempio stomatite aftosa, ulcerazioni della bocca), dolore addominale, incremento della perdita dei capelli, eczema, rash (incluso rash maculopapulare), prurito, pelle secca, tenosinovite, incremento dei valori di CPK, anoressia, perdita di peso (generalmente non significativa), astenia, reazioni allergiche lievi ed aumento degli enzimi epatici (transaminasi (specialmente le ALT), meno spesso gamma-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina).

Classificazione dei valori di frequenza attesi:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni

Raro: infezioni gravi, inclusa la sepsi che può essere fatale.

Come altri agenti potenziali immunosoppressori, leflunomide può aumentare la predisposizione alle infezioni, comprese le infezioni opportunistiche (vedere anche paragrafo 4.4). Pertanto, l'incidenza globale delle infezioni può aumentare (in particolare di riniti, bronchiti e polmoniti).

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

L'uso di alcuni agenti immunosoppressori aumenta il rischio di sviluppo di tumori maligni, specialmente di tipo linfoproliferativo.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: leucopenia (leucociti > 2 G/l)

Non comune: anemia, lieve trombocitopenia (piastrine < 100 G/L)

Raro: pancitopenia (probabilmente per un meccanismo antiproliferativo), leucopenia (leucociti < 2 G/L), eosinofilia

Molto raro: agranulocitosi

Un recente, concomitante o consecutivo uso di farmaci potenzialmente mielotossici può essere associato ad un rischio più elevato di effetti ematologici

Disturbi del sistema immunitario

Comune: reazioni allergiche lievi

Molto raro: reazioni anafilattiche/anafilattoidi gravi, vasculite, compresa vasculite cutanea necrotizzante

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: incremento dei valori di CPK
Non comune: ipopotassiemia, iperlipidemia, ipofosfatemia
Raro: incremento dei valori di LDH
Non nota: ipouricemia

Disturbi psichiatrici

Non comune: ansia

Patologie del sistema nervoso

Comune: parestesia, cefalea, capogiri, neuropatia periferica

Patologie cardiache

Comune: modesto aumento della pressione arteriosa
Raro: aumento grave della pressione arteriosa

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: malattia polmonare interstiziale (inclusa la polmonite interstiziale) che può essere fatale
Non nota: ipertensione polmonare, nodulo polmonare

Patologie gastrointestinali

Comune: colite, inclusa colite microscopica, come colite linfocitica, colite collagenosica, diarrea, nausea, vomito, alterazioni della mucosa orale (ad esempio stomatite aftosa, ulcerazioni della bocca), dolore addominale.
Non comune: disturbi del gusto
Molto raro: pancreatite

Patologie epatobiliari

Comune: aumento degli indici di funzionalità epatica (transaminasi [specialmente ALT], meno spesso gamma-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina)
Raro: epatite, ittero/colestasi
Molto raro: gravi danni epatici come insufficienza epatica e necrosi epatica acuta che possono essere fatali

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: incremento della perdita dei capelli, eczema, rash (incluso rash maculopapulare), prurito, pelle secca
Non comune: orticaria
Molto raro: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme
Non nota: Lupus eritematoso cutaneo, psoriasi pustolosa o peggioramento della psoriasi, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), ulcera cutanea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: tenosinovite
Non comune: rottura del tendine

Patologie renali e urinarie

Non nota: insufficienza renale

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: riduzione marginale (reversibile) della concentrazione spermatica, della conta totale degli spermatozoi e della motilità progressiva rapida

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: anoressia, perdita di peso (generalmente non significativa), astenia

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sono stati riportati casi di overdose cronica in pazienti che prendevano Arava a dosi giornaliere fino a cinque volte la dose giornaliera raccomandata e sono stati riportati casi di overdose acuta negli adulti e nei bambini. Non sono stati riportati eventi avversi nella maggior parte dei casi di overdose segnalati. Gli eventi avversi compatibili con il profilo di sicurezza di leflunomide sono stati: dolore addominale, nausea, diarrea, enzimi epatici elevati, anemia, leucopenia, prurito e rash.

Trattamento

Nel caso di un sovradosaggio o tossicità, si raccomanda l'uso di colestiramina o carbone attivo per accelerare l'eliminazione del farmaco. La somministrazione orale di colestiramina a tre volontari sani alla dose di 8 g tre volte al giorno per 24 ore, ha diminuito i livelli plasmatici di A771726 di circa il 40% in 24 ore e dal 49% al 65% in 48 ore.

È stato dimostrato che il carbone attivo (polvere in sospensione), somministrato per via orale o tramite sonda nasogastrica (50 g ogni 6 ore, per 24 ore), è in grado di ridurre le concentrazioni plasmatiche di A771726, il metabolita attivo della leflunomide, del 37% in 24 ore e del 48% in 48 ore.

Se clinicamente necessario, queste procedure di washout possono essere ripetute.

Studi sia con le emodialisi che con la CAPD (dialisi peritoneale ambulatoriale cronica) indicano che A771726, il metabolita primario di leflunomide, non è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva, Codice ATC: L04AK01.

Farmacologia umana

Leflunomide è un agente antireumatico in grado di modificare il decorso della malattia dotato di proprietà antiproliferative.

Farmacologia animale

In modelli sperimentali di artrite reumatoide e di altre malattie autoimmuni e nei trapianti la leflunomide è attiva soprattutto se somministrata durante la fase di sensibilizzazione. La sostanza ha caratteristiche di immunomodulazione / immunosoppressione, ha azione antiproliferativa e presenta proprietà antiinfiammatorie.

La leflunomide mostra i suoi migliori effetti di protezione su modelli di animali con malattie autoimmuni quando somministrata allo stadio iniziale di progressione della malattia.

In vivo, la leflunomide viene metabolizzata rapidamente e quasi completamente in A771726, che è attivo *in vitro* e si presume essere responsabile dell'effetto terapeutico.

Meccanismo di azione

A771726, il metabolita attivo della leflunomide inibisce l'enzima diidroorotato deidrogenasi umano (DHODH) e mostra un'attività antiproliferativa.

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite reumatoide

L'efficacia di Arava nel trattamento dell'artrite reumatoide è stata dimostrata in 4 sperimentazioni controllate (una di fase II e tre di fase III). Nella sperimentazione di fase II, studio YU203, 402 soggetti affetti da artrite reumatoide sono stati randomizzati al trattamento con placebo (n=102), leflunomide 5 mg/die (n=95), 10 mg/die (n=101) o 25 mg/die (n=104). La durata del trattamento è stata di 6 mesi.

Tutti i pazienti che hanno ricevuto leflunomide nelle sperimentazioni di fase III hanno assunto una dose iniziale di 100 mg per 3 giorni.

Lo studio MN301 ha randomizzato 358 soggetti affetti da artrite reumatoide attiva al trattamento con leflunomide 20 mg /die (n=133), sulfasalazina 2 g/die (n=133) o placebo (n=92). La durata del trattamento è stata di 6 mesi.

Lo studio MN303 ha costituito una continuazione facoltativa in cieco per 6 mesi dello studio MN301 senza il gruppo placebo al fine di avere risultati comparativi a 12 mesi tra leflunomide e sulfasalazina. Nello studio MN302, 999 soggetti affetti da artrite reumatoide attiva sono stati randomizzati al trattamento con leflunomide 20 mg/die (n=501) o metotrexato 7,5 mg/settimana, aumentato fino a 15 mg/settimana (n=498). L'aggiunta di folato era facoltativa e veniva utilizzata soltanto nel 10% dei pazienti. La durata del trattamento è stata di 12 mesi.

Nello studio US301, 482 soggetti affetti da artrite reumatoide attiva sono stati randomizzati al trattamento con leflunomide 20 mg/die (n=182), metotrexato 7,5 mg/settimana, aumentato fino a 15 mg/settimana (n=182), o placebo (n=118). Tutti i pazienti hanno assunto folato 1 mg due volte al giorno. La durata del trattamento è stata di 12 mesi.

La leflunomide ad una dose giornaliera di almeno 10 mg (da 10 a 25 mg nello studio YU203, 20 mg negli studi MN301 e US301) è risultata superiore in modo statisticamente significativo rispetto al placebo nel diminuire i segni ed i sintomi dell'artrite reumatoide in tutte e tre le sperimentazioni controllate vs placebo. Le percentuali di risposta secondo l'ACR (American College of Rheumatology) nello studio YU203 sono state 27,7% per il placebo, 31,9% per 5 mg/die, 50,5% per 10 mg/die e 54,5% per 25 mg/die di leflunomide. Nelle sperimentazioni di fase III, le percentuali di risposta secondo l'ACR per leflunomide 20 mg/die versus placebo sono state di 54,6% versus 28,6% (studio MN301) e 49,4% versus 26,3% (studio US301). Dopo 12 mesi di trattamento attivo, le percentuali di risposta secondo l'ACR nei pazienti trattati con leflunomide sono state di 52,3% (studi MN301/303), 50,5% (studio MN302) e 49,4% (studio US301), in confronto al 53,8% (studi MN301/303) nei pazienti trattati con sulfasalazina, e al 64,8% (studio MN302) e 43,9% (studio US301) nei pazienti trattati con metotrexato. Nello studio MN302 la leflunomide è stata significativamente meno efficace del metotrexato. Tuttavia, nello studio US301 non è stata osservata alcuna differenza significativa tra la leflunomide ed il metotrexato nei parametri di efficacia primari. Nessuna differenza è stata osservata tra leflunomide e sulfasalazina (studio MN301). L'effetto del trattamento con leflunomide è risultato evidente dopo 1 mese, si è stabilizzato fra 3 e 6 mesi e si è protratto nel corso del trattamento.

Uno studio di non inferiorità, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, ha confrontato l'efficacia relativa di due diverse dosi giornaliere di mantenimento di leflunomide, 10 mg e 20 mg. Dagli esiti è possibile giungere alla conclusione che i risultati di efficacia della dose di mantenimento di 20 mg sono stati più favorevoli mentre, d'altro canto, i risultati di sicurezza sono più favorevoli alla dose di mantenimento di 10 mg.

Popolazione pediatrica

Leflunomide è stata studiata in uno studio multicentrico, controllato vs farmaco attivo, randomizzato in doppio-cieco, condotto su 94 pazienti (47 per braccio) affetti da artrite reumatoide giovanile a decorso poliarticolare. I pazienti avevano un'età compresa tra 3 e 17 anni con artrite reumatoide giovanile attiva a decorso poliarticolare, indipendentemente dal tipo di inizio e non erano stati trattati in precedenza con metotrexato o leflunomide. In questo studio, la dose di carico e di mantenimento di leflunomide è stata calcolata in base a tre categorie di peso: <20 kg, 20-40 kg e >40 kg. Dopo 16 settimane di trattamento, la differenza nel tasso di risposte secondo la Definizione del miglioramento per l'artrite reumatoide giovanile (DOI $\geq 30\%$) è risultata statisticamente significativa ($p=0,02$) per il gruppo trattato con metotrexato. Nei pazienti che hanno risposto, tale risposta si è mantenuta per 48 settimane (vedere paragrafo 4.2).

Il profilo di effetti indesiderati è apparso simile con leflunomide e con metotrexato; tuttavia la dose utilizzata nei pazienti a più basso peso ha comportato un'esposizione relativamente bassa (vedere paragrafo 5.2). Tali dati non permettono di raccomandare una dose efficace e sicura.

Artrite psoriasica

L'efficacia di Arava è stata dimostrata in uno studio (3L01) controllato, randomizzato, in doppio cieco, in 188 pazienti affetti da artrite psoriasica, trattati con 20 mg al giorno. La durata del trattamento è stata di 6 mesi.

Leflunomide 20 mg al giorno è risultata significativamente superiore al placebo nel ridurre i sintomi dell'artrite nei pazienti con artrite psoriasica: il PsARC (criteri di risposta al trattamento dell'artrite psoriasica) ha messo in evidenza il 59% dei responder nel gruppo trattato con leflunomide nei confronti del 29,7% del gruppo trattato con placebo a 6 mesi ($p < 0,0001$). Gli effetti della leflunomide nel migliorare la funzionalità e nella riduzione delle lesioni cutanee sono risultati modesti.

Studi di post-marketing

Uno studio randomizzato ha valutato l'efficacia clinica del tasso di risposta in nuovi pazienti affetti da DMARD ($n=121$) con AR iniziale, che hanno ricevuto in doppio cieco in due gruppi paralleli o 20 mg o 100 mg di leflunomide durante i primi tre giorni di trattamento. La fase iniziale è stata seguita da un periodo di mantenimento in aperto di tre mesi durante il quale entrambi i gruppi hanno ricevuto 20 mg di leflunomide al giorno. Non è stato osservato nessun aumento del beneficio complessivo nel gruppo di pazienti che ha ricevuto la terapia con la dose di carico. I dati di sicurezza ottenuti da entrambi i gruppi in trattamento sono stati coerenti con il profilo noto di sicurezza della leflunomide, tuttavia, l'incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali e di aumento degli enzimi epatici ha avuto la tendenza ad essere più alta nei pazienti che hanno ricevuto una dose di carico di 100 mg di leflunomide.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La leflunomide viene convertita rapidamente nel suo metabolita attivo, A771726, mediante metabolismo di primo passaggio (apertura dell'anello) che si realizza a livello della parete intestinale e del fegato.

In uno studio condotto su tre volontari sani con leflunomide marcata con ^{14}C non è stata rilevata presenza di leflunomide immodificata nel plasma, nelle urine e nelle feci. In altri studi, il riscontro di leflunomide non modificata nel plasma è stato raro e, comunque, con livelli nell'ordine di grandezza di ng/ml. Il solo metabolita radiomarcato presente nel plasma è stato A771726. Questo metabolita è responsabile essenzialmente di tutta l'attività di Arava *in vivo*.

Assorbimento

I dati di escrezione ottenuti dallo studio con ^{14}C indicano un assorbimento non inferiore allo 82-95% della dose somministrata. Il tempo occorrente perché la concentrazione di A771726 nel plasma raggiunga valori di picco varia molto; i livelli di picco plasmatico possono essere riscontrati fra 1 e 24 ore dopo singola somministrazione. La leflunomide può essere somministrata in concomitanza con l'assunzione di cibo dato che l'entità dell'assorbimento è simile tanto dopo assunzione di cibo che a digiuno. Data l'emivita molto protratta di A771726 (circa 2 settimane) nel corso di studi clinici è stata

impiegata una dose di carico di 100 mg per 3 giorni, in modo da facilitare un rapido raggiungimento dello *steady-state* delle concentrazioni di A771726. In assenza di una dose di carico, si stima che siano necessari quasi 2 mesi di somministrazione per raggiungere lo *steady state* delle concentrazioni plasmatiche. I risultati ottenuti in studi con somministrazione di dosi ripetute a pazienti affetti da artrite reumatoide hanno dimostrato che i parametri farmacocinetici di A771726 presentano un andamento lineare entro l'intervallo di dosi impiegate (5-25 mg). In questi studi, l'effetto clinico era strettamente correlato con le concentrazioni plasmatiche di A771726 e con la dose giornaliera di leflunomide. Con dosi di 20 mg/die, la concentrazione media plasmatica di A771726 allo *steady-state* è di circa 35 µg/ml. Allo *steady-state* le concentrazioni plasmatiche risultano pari a circa 33-35 volte quelle relative alla somministrazione di una singola dose.

Distribuzione

Nel plasma umano, A771726 è legato estesamente alle proteine (albumina). La frazione non legata di A771726 è circa lo 0,62%. Il legame di A771726 risulta lineare alle concentrazioni comprese nell'intervallo terapeutico. Il legame è lievemente inferiore e maggiormente variabile nel plasma dei pazienti con artrite reumatoide o con insufficienza renale cronica. L'esteso legame di A771726 alle proteine potrebbe causare lo spostamento di altri farmaci ad elevato legame proteico. Comunque, studi sull'interazione di legame con le proteine plasmatiche condotti *in vitro* impiegando concentrazioni di warfarina clinicamente significative non hanno dimostrato interazioni. Studi analoghi hanno dimostrato che ibuprofene e diclofenac non spiazzano A771726, mentre la frazione libera di A771726 va incontro ad un aumento di 2-3 volte in presenza di tolbutamide. A771726 è in grado di spostare l'ibuprofene, il diclofenac e la tolbutamide, ma la frazione libera di questi prodotti medicinali è aumentata soltanto del 10-50%. Non vi sono indicazioni che questi effetti siano clinicamente rilevanti. Coerentemente con il suo accentuato legame proteico, A771726 presenta un basso volume di distribuzione apparente (circa 11 litri). Non vi è captazione preferenziale da parte degli eritrociti.

Biotrasformazione

La metabolizzazione di leflunomide dà luogo alla formazione di un metabolita primario (A771726) e di numerosi metaboliti minori, incluso TFMA (4-trifluorometilalanina). La biotrasformazione metabolica della leflunomide in A771726 e la successiva metabolizzazione di A771726 non sono controllate da un singolo enzima ed è stato dimostrato che esse si verificano nelle frazioni cellulari microsomiali e citosoliche. Studi sulle interazioni, condotti con cimetidina (inibitore non specifico del citocromo P450) e rifampicina (induttore non specifico del citocromo P450), hanno evidenziato che, in vivo, gli enzimi CYP non sono coinvolti se non in misura ridotta nel metabolismo della leflunomide.

Eliminazione

L'eliminazione di A771726 ha luogo lentamente ed è caratterizzata da una clearance apparente di circa 31 ml/h. Nei pazienti, l'emivita di eliminazione è approssimativamente di 2 settimane. Dopo somministrazione di una dose di leflunomide radiomarcata, la radioattività risulta escreta in pari misura attraverso le feci (probabilmente attraverso eliminazione biliare) e le urine. A771726 è stato riscontrato nelle feci e nelle urine anche a distanza di 36 giorni da una singola somministrazione. I principali metaboliti urinari sono costituiti da prodotti glucuronidi derivati dalla leflunomide (presenti maggiormente nei campioni prelevati nelle prime 24 ore) e da un derivato dell'acido ossanilico di A771726. Il principale componente reperito nelle feci è lo A771726.

Nell'uomo si è osservato che la somministrazione per os di una sospensione di polvere di carbone attivo o di colestiramina induce un rapido e significativo aumento della velocità di eliminazione di A771726 e del declino della concentrazione plasmatica (vedere paragrafo 4.9). Si pensa che questo sia dovuto ad un meccanismo di dialisi gastrointestinale e/o all'interruzione del ricircolo enteroepatico.

Insufficienza renale

La leflunomide è stata somministrata come dose singola orale (100 mg) a 3 pazienti emodializzati ed a 3 pazienti in dialisi peritoneale continua ambulatoriale (CAPD). La farmacocinetica di A771726 nei soggetti in CAPD è apparsa simile a quella dei volontari sani: Una più rapida eliminazione di

A771726 è stata osservata nei soggetti in emodialisi, tale eliminazione non era causata dall'estrazione del prodotto medicinale nei liquidi di dialisi.

Insufficienza epatica

Non sono disponibili dati sul trattamento di pazienti affetti da insufficienza epatica. Il metabolita attivo, l'A771726, si lega fortemente alle proteine plasmatiche e viene eliminato mediante escrezione biliare previo metabolismo epatico; questi processi possono essere compromessi da una disfunzione epatica.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di A771726 in seguito a somministrazione orale di leflunomide è stata valutata in 73 pazienti pediatrici con artrite reumatoide giovanile a decorso poliarticolare di età compresa tra 3 e 17 anni. I risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione di questi studi clinici hanno dimostrato che i pazienti pediatrici con peso corporeo ≤ 40 kg hanno un'esposizione sistemica a A771726 ridotta (valutata tramite C_{ss}) rispetto ai pazienti adulti con artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

I dati farmacocinetici relativi ai pazienti anziani (> 65 anni) sono limitati ma mostrano una buona corrispondenza con quelli ottenuti in giovani adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità acuta sono stati condotti mediante somministrazione orale ed intraperitoneale di leflunomide nel topo e nel ratto. La somministrazione orale ripetuta di leflunomide a topi (fino a 3 mesi), ratti e cani (fino a 6 mesi) e scimmie (fino ad 1 mese) ha evidenziato che i principali organi bersaglio della tossicità sono il midollo spinale, il sangue, il tratto gastrointestinale, la cute, la milza, il timo ed i linfonodi. Gli effetti principali (rappresentati da anemia, leucopenia, riduzione del numero delle piastrine e panmielopatia) riflettono il meccanismo d'azione di base del farmaco (inibizione della sintesi del DNA). Nel ratto e nel cane sono stati individuati corpuscoli di Heinz e/o corpuscoli di Howell-Jolly. Altri effetti, a carico di cuore, fegato, cornea e tratto respiratorio, possono essere interpretati come infezioni indotte da immunosoppressione. La tossicità negli animali è stata evidenziata con dosi equivalenti alle dosi terapeutiche umane.

La leflunomide non è mutagena. Tuttavia, il metabolita secondario TFMA (4-trifluorometilalanina) ha indotto *in vitro* clastogenicità e mutazioni puntiformi. Attualmente, non sono disponibili sufficienti informazioni sulla sua capacità di espletare analogo effetto *in vivo*.

In uno studio di cancerogenicità nel ratto, la leflunomide si è dimostrata priva di potenziale cancerogeno. In un analogo studio nel topo è stata riscontrata una maggiore frequenza di linfomi maligni nei maschi del gruppo a più elevato dosaggio: tale effetto è stato attribuito all'attività immunosoppressiva della leflunomide. Nel topo femmina è stata osservata un aumento dose-dipendente dell'incidenza di adenomi bronchiolo-alveolari e di carcinomi del polmone. La rilevanza dei risultati degli studi sui ratti nella pratica clinica di leflunomide è dubbia.

Leflunomide non ha presentato proprietà antigeniche nei modelli animali.

Alle dosi proprie dell'ambito terapeutico umano, la leflunomide ha evidenziato proprietà embriotossiche e teratogene se somministrata a ratti e conigli. Inoltre, in studi di tossicità, la somministrazione ripetuta di leflunomide ha indotto effetti avversi a carico degli organi riproduttivi maschili. La fertilità non risultava ridotta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse:

Amido di mais

Povidone (E1201)

Crospovidone (E1202)

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato (E470b)

Lattosio monoidrato

Rivestimento:

Talco (E553)

Idrossipropilmetilcellulosa (E464)

Titanio biossido (E171)

Macrogol 8000

Ossido ferrico giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister: conservare nella confezione originale.

Flacone: tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister: lamina di alluminio / lamina di alluminio. Confezioni: 30 e 100 compresse rivestite con film.

Flacone: flacone a collo largo da 100 ml in polietilene ad alta densità, dotato di tappo a vite con contenitore per sostanze igroscopiche integrato, contenente 30, 50 o 100 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/118/005-008

EU/1/99/118/010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 02 Settembre 1999

Data di ultimo rinnovo: 01 Luglio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arava 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di leflunomide.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 138,42 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film rotonda, da bianca a quasi bianca, con impresso ZBP su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La leflunomide è indicata nel trattamento di pazienti adulti affetti da:

- artrite reumatoide attiva, come “farmaco antireumatico in grado di modificare il decorso della malattia” (DMARD, Disease-Modifying Antirheumatic Drug),
- artrite psoriasica attiva.

Un recente o concomitante trattamento con DMARD epatotossici o ematotossici (ad esempio metotrexato) può portare ad un aumentato rischio di reazioni avverse gravi; quindi, prima di iniziare una terapia con leflunomide si deve fare un'attenta valutazione in termini di rischio/beneficio.

Inoltre, il passaggio da leflunomide ad altri DMARD senza seguire la procedura di washout (vedere paragrafo 4.4) può anche aumentare il rischio di reazioni avverse gravi anche per un lungo periodo dopo tale passaggio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da specialisti esperti nel trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica.

Alanina aminotransferasi (ALT) o glutammico piruvico transaminasi sierica (SGPT) e un test ematologico completo, inclusa una formula leucocitaria differenziata e una conta piastrinica, devono essere controllati simultaneamente e con la stessa frequenza:

- prima dell'inizio della terapia con leflunomide
- ogni 2 settimane durante i primi 6 mesi di terapia, e
- successivamente ogni 8 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

- Artrite reumatoide: la terapia con leflunomide viene di solito iniziata con una dose di carico di 100 mg una volta al giorno, per 3 giorni. Evitare di somministrare la dose di carico può diminuire il rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 5.1).

La dose di mantenimento raccomandata va da 10 a 20 mg una volta al giorno in funzione della gravità (attività) della malattia.

- Artrite psoriasica: la terapia con leflunomide inizia con una dose di carico di 100 mg una volta al giorno per 3 giorni.
La dose di mantenimento raccomandata è di 20 mg di leflunomide una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1).

Normalmente l'effetto terapeutico si manifesta dopo 4-6 settimane di trattamento e può ulteriormente incrementare entro 4-6 mesi.

Non è previsto alcun aggiustamento della dose in pazienti affetti da insufficienza renale lieve.

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

Popolazione pediatrica

Arava non è raccomandato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni poiché l'efficacia e la sicurezza nell'artrite reumatoide giovanile (ARJ) non sono state stabilite (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione

Le compresse di Arava sono per uso orale. Le compresse devono essere assunte intere con sufficiente quantità di liquido. Il grado di assorbimento della leflunomide non è influenzato dall'assunzione di cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità (specialmente precedenti di sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme) al principio attivo, al metabolita attivo principale teriflunomide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con insufficienza epatica.
- Pazienti affetti da immunodeficienza grave (ad esempio AIDS).
- Pazienti con funzionalità midollare significativamente compromessa o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia gravi, ad eziologia diversa dall'artrite reumatoide o dall'artrite psoriasica.
- Pazienti con infezioni gravi (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con insufficienza renale da moderata a grave, perché in tale gruppo di pazienti non sono disponibili sufficienti esperienze cliniche.
- Pazienti con ipoproteinemia grave, ad esempio nella sindrome nefrosica.
- Donne in gravidanza o donne in età feconda che non facciano uso di metodi contraccettivi affidabili durante il trattamento con leflunomide. Dopo sospensione del trattamento con leflunomide, la gravidanza è controindicata sino a che le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo risultino superiori a 0,02 mg/L (vedere paragrafo 4.6). Prima di iniziare il trattamento con leflunomide, si raccomanda di escludere una gravidanza.
- Donne che allattano (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La concomitante somministrazione di DMARD, epatotossici o ematotossici (ad esempio metotrexato) non è consigliabile.

Il metabolita attivo della leflunomide, A771726, ha una lunga emivita, solitamente tra 1 e 4 settimane. Si potrebbero avere effetti indesiderati gravi (ad esempio epatotossicità, ematotossicità o reazioni allergiche, vedere sotto), anche se il trattamento con leflunomide è stato interrotto. Quindi, quando dovessero manifestarsi tali reazioni tossiche o se per qualsiasi altra ragione dovesse essere necessario eliminare A771726 rapidamente dal corpo, deve essere seguita la procedura di washout. Tale procedura può essere ripetuta se clinicamente necessario.

Per le procedure di washout e per le altre azioni raccomandate in caso di una gravidanza programmata o inaspettata vedere paragrafo 4.6.

Reazioni epatiche

Rari casi di grave danno epatico, inclusi i casi letali, sono stati riportati in corso di trattamento con leflunomide. Molti di questi casi si sono verificati entro i primi 6 mesi di trattamento. Trattamenti concomitanti con altri farmaci epatotossici erano frequentemente presenti. Si ritiene essenziale che le raccomandazioni di controllo siano attentamente seguite.

I livelli di ALT (SGPT) devono essere controllati prima di iniziare il trattamento con leflunomide e con la stessa frequenza del test ematologico completo (ogni 2 settimane) durante i primi 6 mesi di terapia e successivamente ogni 8 settimane.

Per aumenti dei livelli di ALT (SGPT) da 2 a 3 volte il limite superiore al normale, la riduzione della dose di Arava da 20 a 10 mg deve essere presa in considerazione e deve essere effettuato un monitoraggio settimanale. Se l'aumento dei livelli di ALT (SGPT) maggiore di 2 volte il limite superiore al normale persiste o se l'aumento è maggiore di 3 volte, la leflunomide deve essere sospesa e deve essere iniziata la procedura di washout. Si raccomanda che il monitoraggio degli enzimi epatici sia effettuato dopo l'interruzione del trattamento con leflunomide, fino a che i livelli degli enzimi epatici siano normalizzati.

Data la possibilità di accentuazione degli effetti epatotossici, si raccomanda di astenersi dall'assunzione di bevande alcoliche nel corso del trattamento con leflunomide.

Poiché il metabolita attivo della leflunomide, A771726, presenta un elevato legame con le proteine plasmatiche e viene eliminato attraverso il metabolismo epatico e la secrezione biliare, i livelli plasmatici di A771726 possono aumentare nei pazienti con ipoproteinemia. Arava è controindicato in pazienti con ipoproteinemia o insufficienza epatica gravi (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni ematologiche

Unitamente ai livelli di ALT, un test ematologico completo inclusa la formula leucocitaria e le piastrine, deve essere eseguito prima dell'inizio del trattamento, nonché ogni 2 settimane per i primi 6 mesi di terapia e successivamente ogni 8 settimane.

Nei pazienti con anemia preesistente, leucopenia, e/o trombocitopenia come pure nei pazienti con ridotta funzionalità del midollo osseo o che sono a rischio di soppressione dell'attività del midollo osseo il rischio di alterazioni ematologiche è aumentato. Se dovessero manifestarsi tali effetti, si deve prendere in considerazione un washout (vedere sotto) per ridurre i livelli plasmatici di A771726. In caso di reazioni ematiche gravi, inclusa la pancytopenia, devono essere sospesi Arava e qualunque altro trattamento mielosoppressivo concomitante e si deve iniziare una procedura di washout di Arava.

Associazione con altri trattamenti

L'uso di leflunomide con gli antimalarici utilizzati nelle malattie reumatiche (per esempio cloroquina e idrossicloroquina), l'oro somministrato per via intramuscolare o orale, la D-penicillamina, l'azatioprina ed altri immunosoppressori compresi gli inibitori del TNF-alfa non è stato ancora adeguatamente studiato in studi randomizzati (ad eccezione del metotrexato – vedere paragrafo 4.5). Non si conosce il rischio associato ad una terapia in associazione, in particolare per un trattamento a lungo termine. Poiché tale terapia può causare tossicità additiva o anche sinergica (ad esempio epato- o ematotossicità), l'associazione con un altro DMARD (ad esempio metotrexato) non è consigliabile.

La somministrazione concomitante di teriflunomide con leflunomide non è raccomandata, poiché leflunomide è il composto precursore di teriflunomide.

Passaggio ad altre terapie

Poiché la leflunomide rimane a lungo nel corpo, il passaggio ad un altro DMARD (ad esempio metotrexato) senza praticare la procedura di washout (vedere sotto) può aumentare la possibilità di rischi addittivi anche per un lungo periodo di tempo dopo la sostituzione (cioè interazioni cinetiche, tossicità d'organo).

Analogamente, un recente trattamento con farmaci epatotossici o ematotossici (ad esempio metotrexato) può portare ad un aumento degli effetti indesiderati; quindi, l'inizio di un trattamento con leflunomide deve essere attentamente valutato per quanto riguarda questi aspetti legati al rischio/beneficio e si raccomanda un monitoraggio molto stretto nella fase iniziale dopo il passaggio ad un altro trattamento.

Reazioni cutanee

In caso di stomatite ulcerativa, la somministrazione di leflunomide deve essere sospesa.

Sono stati riportati casi molto rari di sindrome di Stevens-Johnson o di necrolisi epidermica tossica e di reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) nei pazienti in terapia con leflunomide. Appena si dovessero osservare reazioni della cute e/o delle mucose che destino il sospetto di reazioni così gravi, devono essere sospesi Arava ed altri trattamenti potenzialmente associati a tali reazioni e deve essere immediatamente iniziata una procedura di washout della leflunomide dall'organismo. Un washout completo è essenziale in tali casi. La riesposizione a leflunomide è controindicata in tali casi (vedere paragrafo 4.3).

Dopo l'uso di leflunomide sono stati segnalati psoriasi pustolosa e peggioramento della psoriasi. L'interruzione del trattamento può essere presa in considerazione in relazione alla malattia e all'anamnesi del paziente.

Nei pazienti, durante la terapia con leflunomide, si possono verificare ulcere cutanee. Nel caso in cui si sospetti che l'ulcera cutanea sia associata a leflunomide o se le ulcere cutanee persistono nonostante una terapia appropriata, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con leflunomide e una procedura completa di washout. La decisione di riprendere la leflunomide a seguito di ulcere cutanee, si deve basare sul giudizio clinico di un'adeguata guarigione della ferita.

Nei pazienti, durante la terapia con leflunomide, si può verificare compromissione della guarigione di una ferita in seguito ad intervento chirurgico. In base a una valutazione individuale, si può prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con leflunomide nel periodo perichirurgico e la somministrazione di una procedura di washout come descritto di seguito. In caso di interruzione, la decisione di riprendere il trattamento con leflunomide si deve basare sul giudizio clinico di un'adeguata guarigione della ferita.

Infezioni

È noto che i medicinali immunosoppressivi - come leflunomide - possono predisporre i pazienti al pericolo di infezioni, incluse le infezioni opportunistiche. Possono manifestarsi infezioni più gravi in natura e per tale motivo possono richiedere un trattamento precoce e aggressivo. Nel caso in cui insorga una infezione grave e incontrollata, può rendersi necessaria l'interruzione del trattamento con leflunomide e l'attuazione di una procedura di eliminazione accelerata del medicinale come descritto sotto.

Sono stati riportati rari casi di Leucoencefalopatia Multifforme Progressiva (PML) in pazienti che assumono leflunomide in concomitanza ad altri immunosoppressori.

Prima di iniziare il trattamento, in accordo alle raccomandazioni locali, bisogna valutare la tubercolosi attiva o inattiva ("latente") in tutti i pazienti. Ciò può includere l'anamnesi, un possibile precedente contatto con la tubercolosi e/o uno screening appropriato come radiografia polmonare, test della tubercolina e/o il saggio del rilascio di interferone-gamma, se opportuno. Bisogna ricordare ai prescrittori il rischio di risultati falsi negativi del test cutaneo della tubercolina, specialmente nei pazienti che sono gravemente malati o immunocompromessi. I pazienti con precedenti di tubercolosi devono essere attentamente monitorati per la possibile riattivazione dell'infezione.

Reazioni respiratorie

Malattia interstiziale polmonare nonché rari casi di ipertensione polmonare e noduli polmonari sono stati riferiti durante il trattamento con leflunomide (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di malattia interstiziale polmonare e ipertensione polmonare può aumentare in soggetti con un'anamnesi di malattia interstiziale polmonare. La malattia interstiziale polmonare è una patologia potenzialmente fatale, che può manifestarsi in maniera acuta durante la terapia. La presenza di sintomi polmonari come tosse e dispnea può giustificare, se del caso, l'interruzione della terapia e l'avvio di ulteriori indagini.

Neuropatia periferica

In pazienti che ricevono Arava sono stati segnalati casi di neuropatia periferica. La maggior parte dei pazienti è migliorata dopo l'interruzione di Arava. Tuttavia c'è stata un'ampia variabilità nel decorso clinico, cioè in alcuni pazienti la neuropatia si è risolta e alcuni pazienti hanno avuto sintomi persistenti. Età superiore ai 60 anni, farmaci neurotossici concomitanti e diabete possono aumentare il rischio di neuropatia periferica. Se un paziente che riceve Arava sviluppa neuropatia periferica, considerare l'interruzione della terapia di Arava ed effettuare la procedura di eliminazione del farmaco (vedere paragrafo 4.4).

Colite

Colite, inclusa colite microscopica, è stata segnalata in pazienti trattati con leflunomide. Nei pazienti in trattamento con leflunomide che presentino diarrea cronica inspiegabile devono essere eseguite le procedure diagnostiche appropriate.

Pressione arteriosa

La pressione arteriosa deve essere controllata prima dell'inizio della terapia con leflunomide e quindi periodicamente.

Procreazione (raccomandazioni per gli uomini)

I pazienti di sesso maschile devono essere informati della possibile tossicità fetale maschio-mediata. Durante il trattamento con leflunomide deve essere garantita anche una contraccezione affidabile. Non ci sono dati specifici sul rischio di tossicità fetale maschio-mediata. Comunque, non sono state effettuate sperimentazioni animali finalizzate alla valutazione di questo specifico rischio. Per ridurre al minimo qualsiasi possibilità di rischio, il paziente che intende generare deve sospendere l'assunzione di leflunomide e, al contempo, assumere 8 g di colestiramina 3 volte al giorno per 11 giorni oppure 50 g di carbone attivo in polvere 4 volte al giorno per 11 giorni.

Successivamente, in entrambi i casi, la concentrazione plasmatica di A771726 viene misurata una prima volta. Quindi, la concentrazione plasmatica di A771726 deve essere di nuovo determinata dopo un intervallo di almeno 14 giorni. Se entrambe le concentrazioni plasmatiche sono inferiori a 0,02 mg/L e dopo un ulteriore periodo di attesa di almeno 3 mesi, il rischio di tossicità fetale è molto basso.

Procedura di washout

Si devono somministrare 8 g di colestiramina 3 volte al giorno. In alternativa, si devono somministrare 50 g di carbone attivo in polvere 4 volte al giorno. La durata di un washout completo è solitamente di 11 giorni. La durata può subire variazioni a seconda delle variabili cliniche o di laboratorio.

Lattosio

Arava contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Interferenza nella determinazione dei livelli di calcio ionizzato

La misurazione dei livelli di calcio ionizzato può indicare dei valori falsamente ridotti durante il trattamento con leflunomide e/o teriflunomide (il metabolita attivo di leflunomide) a seconda del tipo di strumento di analisi impiegato (ad es. emogasanalizzatore). Di conseguenza deve essere messa in questione la plausibilità della riduzione dei livelli di calcio ionizzato osservata nei pazienti sottoposti al trattamento con leflunomide o teriflunomide. In caso di misurazioni dubbiose, si raccomanda di determinare la calcemia totale corretta in base all'albumina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Un'aumentata frequenza di effetti indesiderati si può avere nel caso di recente o contemporaneo uso di prodotti medicinali epatotossici o ematotossici o quando il trattamento con leflunomide è seguito dal trattamento con tali prodotti medicinali senza un periodo di washout (vedere anche la condotta da seguire per l'associazione con altri trattamenti, vedere paragrafo 4.4). Pertanto, si raccomanda un più stretto monitoraggio degli enzimi epatici e dei parametri ematologici nella fase iniziale dopo il passaggio ad un altro trattamento.

Metotrexato

In uno studio effettuato su un numero ridotto di pazienti (n=30), nel corso del quale la somministrazione di leflunomide (10-20 mg/giorno) è stata associata a quella di metotrexato (10-25 mg/settimana), la concentrazione degli enzimi epatici è risultata aumentata di 2-3 volte in 5 pazienti su 30. In tutti i casi questi aumenti sono regrediti continuando l'assunzione di entrambi i prodotti medicinali (2 casi) o sospendendo la somministrazione della leflunomide (3 casi). In altri 5 pazienti è stato osservato un aumento di più di 3 volte: tali aumenti regredivano continuando l'assunzione di entrambi i prodotti medicinali (2 casi) o sospendendo la somministrazione della leflunomide (3 casi).

Nei pazienti con artrite reumatoide non è stata osservata alcuna interazione farmacocinetica fra la leflunomide (10-20 mg/die) ed il metotrexato (10-25 mg/settimana).

Vaccinazioni

Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza delle vaccinazioni durante il trattamento con leflunomide. Tuttavia, non sono consigliate vaccinazioni con vaccini vivi attenuati. Bisogna considerare la lunga emivita di leflunomide quando si vogliono somministrare vaccini vivi attenuati, dopo avere interrotto Arava.

Warfarin e altri anticoagulanti cumarinici

Ci sono stati casi clinici di aumento del tempo di protrombina quando leflunomide e warfarin sono stati somministrati contemporaneamente. In uno studio di farmacologia clinica (vedere oltre) con A771726 è stata osservata un'interazione farmacodinamica con warfarin. Quindi, in caso di somministrazione concomitante con warfarin e altri anticoagulanti cumarinici si consiglia uno stretto follow-up e monitoraggio dell'International Normalised Ratio (INR).

FANS/Corticosteroidi

La precedente somministrazione di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e/o di corticosteroidi può essere continuata anche dopo aver avviato un trattamento con leflunomide.

Effetto di altri prodotti medicinali su leflunomide:

Colestiramina o carbone attivo

Si raccomanda che i pazienti che ricevono leflunomide non siano trattati con colestiramina o con carbone attivo in polvere, in quanto questo comporta una diminuzione rapida e significativa della concentrazione plasmatica di A771726 (il metabolita attivo della leflunomide; vedere anche paragrafo 5). Si ritiene che il meccanismo responsabile di questo comportamento sia da ricercarsi nell'interruzione del ricircolo enteroepatico e/o nella dialisi gastrointestinale di A771726.

Inibitori e induttori del CYP450

Studi di inibizione *in vitro* su microsomi epatici umani suggeriscono che i citocromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 e 3A4 sono coinvolti nel metabolismo della leflunomide.

Uno studio *in vivo* sull'eventuale interazione con leflunomide e cimetidina (sostanza che inibisce debolmente e in modo non specifico il citocromo P450 (CYP)) ha dimostrato assenza di impatto significativo all'esposizione di A771726. Dopo somministrazione concomitante di una dose singola di leflunomide a soggetti che ricevevano dosi multiple di rifampicina (induttore non specifico del citocromo P450) sono stati osservati aumenti delle concentrazioni di picco di A771726 approssimativamente del 40%, senza significative modificazioni dell'area sotto la curva (AUC). Non è ancora noto il meccanismo che determina un tale effetto.

Effetto di leflunomide su altri prodotti medicinali:

Contraccettivi orali

In uno studio condotto su volontarie sane, che prevedeva la somministrazione concomitante di leflunomide e di un contraccettivo trifasico per uso orale contenente 30 µg di etinilestradiolo, non è stata osservata riduzione di sorta della attività contraccettiva del suddetto farmaco; i parametri farmacocinetici di A771726 si sono attestati entro i valori previsti. E' stata osservata con A771726 un'interazione farmacocinetica con i contraccettivi orali (vedere sotto).

Con A771726 (principale metabolita attivo di leflunomide) sono stati condotti i seguenti studi di interazione farmacocinetica e farmacodinamica. Poiché non è possibile escludere interazioni farmaco-

farmaco similari per leflunomide, alle dosi consigliate, nei pazienti trattati con leflunomide bisogna considerare i seguenti risultati degli studi e raccomandazioni:

Effetto sulla repaglinide (substrato del CYP2C8)

E' stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC medie di repaglinide (rispettivamente 1,7 e 2,4 volte), in seguito a dosi ripetute di A771726, suggerendo che A771726 sia un inibitore del CYP2C8 *in vivo*. Quindi, si raccomanda il monitoraggio dei pazienti che usano in concomitanza prodotti medicinali metabolizzati dal CYP2C8, come repaglinide, paclitaxel, pioglitazone o rosiglitazone, poiché possono avere un'esposizione maggiore.

Effetto sulla caffeina (substrato del CYP1A2)

Dosi ripetute di A771726 hanno diminuito le C_{max} e AUC medie di caffeina (substrato del CYP1A2) del 18% e 55% rispettivamente, suggerendo che A771726 possa essere un debole induttore del CYP1A2 *in vivo*. Quindi i prodotti medicinali metabolizzati dal CYP1A2 (come duloxetina, alosetron, teofillina e tianizide) devono essere utilizzati con attenzione durante il trattamento, poiché questo può determinare una riduzione dell'efficacia di questi prodotti.

Effetto sui substrati di OAT3 (Organic Anion Transporter 3)

E' stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC medie di cefaclor (rispettivamente 1,43 e 1,54 volte), in seguito a dosi ripetute di A771726, suggerendo che A771726 sia un inibitore dell'OAT3 *in vivo*. Quindi, si raccomanda attenzione in caso di somministrazione concomitante con substrati di OAT3, come cefaclor, benzilpenicillina, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofene, furosemide, cimetidina, metotrexato, zidovudina.

Effetto sui substrati BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) e/o OATP1B1/B3 (Organic Anion Transporting Polypeptide B1 and B3)

E' stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC medie di rosuvastatina (rispettivamente 2,65 e 2,51 volte), in seguito a dosi ripetute di A771726. Tuttavia non c'è stato nessun apparente impatto di questo aumento nell'esposizione plasmatica della rosuvastatina sull'attività dell'HMG-CoA reduttasi. Se utilizzate insieme, la dose di rosuvastatina non deve superare i 10 mg una volta al giorno. Per altri substrati dei BCRP (per esempio metotrexato, topotecan, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) e degli OATP, specialmente gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (per esempio simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinide, repaglinide, rifampicina) la somministrazione concomitante deve essere effettuata con cautela. I pazienti devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi di un'eccessiva esposizione ai prodotti medicinali e si deve prendere in considerazione una riduzione della dose di questi prodotti medicinali.

Effetto sui contraccettivi orali (etinilestradiolo 0,03 mg e levonorgestrel 0,15 mg)

E' stato osservato un aumento nelle C_{max} e AUC₀₋₂₄ medie di etinilestradiolo (rispettivamente 1,58 e 1,54 volte) e nelle C_{max} e AUC₀₋₂₄ di levonorgestrel (rispettivamente 1,33 e 1,41 volte) in seguito a dosi ripetute di A771726. Sebbene per questa interazione non sia previsto un impatto negativo sull'efficacia dei contraccettivi orali, si deve valutare il tipo di trattamento contraccettivo orale.

Effetto sul warfarin (substrato del CYP2C9)

Dosi ripetute di A771726 non hanno nessun effetto sulla farmacocinetica di S-warfarin, indicando che A771726 non è né un inibitore né un induttore del CYP2C9. Tuttavia è stata osservata una diminuzione del 25% del picco dell'INR (International Normalised Ratio) quando A771726 è stato somministrato contemporaneamente a warfarin, rispetto a warfarin da solo. Quindi nel caso in cui warfarin sia somministrato in concomitanza si raccomanda un attento follow-up e monitoraggio dell'INR.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il metabolita attivo di leflunomide, A771726, si ritiene possa causare gravi anomalie congenite se somministrato durante la gravidanza.

Arava è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante e fino a 2 anni dopo il trattamento (vedere sotto “Periodo di attesa”) o fino a 11 giorni dopo il trattamento (vedere sotto “periodo di washout” abbreviato).

La paziente deve essere informata che, in presenza di qualsiasi ritardo del flusso mestruale o di qualsiasi altra ragione che faccia sospettare una gravidanza in atto, deve immediatamente informarne il medico che provvederà a prescriverle un test di gravidanza. Se questo risulta positivo, il medico e la paziente dovranno discutere i rischi eventualmente connessi con questa situazione. È possibile che la rapida riduzione della concentrazione di metabolita attivo nel sangue (attuando la procedura di eliminazione del farmaco descritta più oltre), realizzata al primo ritardo del flusso mestruale, possa diminuire i rischi per il feto derivanti dalla leflunomide.

In un piccolo studio prospettico in donne (n=64) divenute inavvertitamente gravide durante il trattamento con leflunomide, assunto per non più di tre settimane dopo il concepimento e che attuarono la procedura di eliminazione del farmaco, non sono state osservate differenze significative ($p=0,13$) nel tasso globale di difetti strutturali maggiori (5,4%) rispetto a entrambi i gruppi di confronto (4,2% nel gruppo con la malattia [n=108] e 4,2% nelle volontarie sane [n=78]).

In caso di donne trattate con leflunomide e che desiderano intraprendere una gravidanza, si raccomanda una delle seguenti procedure al fine di assicurare che il feto non sia esposto a concentrazioni tossiche di A771726 (concentrazione di riferimento inferiore a 0,02 mg/L).

Periodo di attesa

I livelli plasmatici di A771726 possono rimanere superiori a 0,02 mg/L per un periodo prolungato. La concentrazione può diminuire al di sotto di 0,02 mg/L dopo circa 2 anni dall'interruzione del trattamento con leflunomide.

Dopo un periodo di attesa di 2 anni, la concentrazione plasmatica di A771726 viene misurata una prima volta. Quindi, la concentrazione plasmatica di A771726 deve essere determinata ancora dopo un intervallo di almeno 14 giorni. Nessun rischio teratogeno è prevedibile se entrambe le concentrazioni plasmatiche sono inferiori a 0,02 mg/L.

Per ulteriori informazioni sui prelievi da analizzare, per favore contattare il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio o il suo rappresentante locale (vedere paragrafo 7).

Procedura di washout

Dopo l'interruzione del trattamento con leflunomide:

- devono essere somministrati 8 g di colestiramina 3 volte al giorno per un periodo di 11 giorni,
- in alternativa, devono essere somministrati 50 g di carbone attivo in polvere 4 volte al giorno per un periodo di 11 giorni.

Tuttavia, a seguito di entrambe le procedure di washout, è richiesta una verifica mediante 2 test separati da un intervallo di almeno 14 giorni ed un periodo di attesa di un mese e mezzo tra la prima volta che si ottiene una concentrazione plasmatica inferiore a 0,02 mg/L e la fecondazione.

Le donne potenzialmente fertili devono essere informate che è richiesto un periodo di attesa di 2 anni dopo l'interruzione del trattamento, prima di decidere una gravidanza. Se non si considera possibile un periodo di attesa di circa 2 anni con attuazione di forme affidabili di contraccezione, si potrà raccomandare l'adozione della procedura di washout.

Sia la colestiramina che il carbone attivo in polvere possono influenzare l'assorbimento degli estrogeni e dei progestinici in modo tale che una contraccezione affidabile con contraccettivi orali potrebbe non

essere garantita durante la procedura di washout con colestiramina o carbone attivo in polvere. Si raccomanda l'uso di metodi alternativi di contraccezione.

Allattamento

Studi condotti nell'animale indicano che la leflunomide o i suoi metaboliti passano nel latte materno. Le donne che allattano non devono pertanto assumere leflunomide.

Fertilità

I risultati di studi sulla fertilità animale non hanno mostrato nessun effetto sulla fertilità maschile e femminile, ma sono stati osservati effetti avversi a carico degli organi riproduttivi maschili in studi di tossicità a dosi ripetute (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In caso di effetti indesiderati come capogiri, la capacità del paziente a concentrarsi ed a reagire prontamente può risultare alterata. In questi casi i pazienti devono astenersi dal guidare automobili e dall'usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Di norma, gli effetti indesiderati più frequentemente riportati ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) con leflunomide sono: modesto aumento della pressione arteriosa, leucopenia, parestesia, cefalea, capogiri, diarrea, nausea, vomito, alterazioni della mucosa orale (ad esempio stomatite aftosa, ulcerazioni della bocca), dolore addominale, incremento della perdita dei capelli, eczema, rash (incluso rash maculopapulare), prurito, pelle secca, tenosinovite, incremento dei valori di CPK, anoressia, perdita di peso (generalmente non significativa), astenia, reazioni allergiche lievi ed aumento degli enzimi epatici (transaminasi (specialmente le ALT), meno spesso gamma-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina).

Classificazione dei valori di frequenza attesi:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni

Raro: infezioni gravi, inclusa la sepsi che può essere fatale.

Come altri agenti potenziali immunosoppressori, leflunomide può aumentare la predisposizione alle infezioni, comprese le infezioni opportunistiche (vedere anche paragrafo 4.4). Pertanto, l'incidenza globale delle infezioni può aumentare (in particolare di riniti, bronchiti e polmoniti).

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

L'uso di alcuni agenti immunosoppressori aumenta il rischio di sviluppo di tumori maligni, specialmente di tipo linfoproliferativo.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: leucopenia (leucociti > 2 G/L)

Non comune: anemia, lieve trombocitopenia (piastrine < 100 G/L)

Raro: pancitopenia (probabilmente per un meccanismo antiproliferativo), leucopenia (leucociti < 2 G/L), eosinofilia

Molto raro: agranulocitosi

Un recente, concomitante o consecutivo uso di farmaci potenzialmente mielotossici può essere associato ad un rischio più elevato di effetti ematologici

Disturbi del sistema immunitario

Comune: reazioni allergiche lievi
Molto raro: reazioni anafilattiche/anafilattoidi gravi, vasculite, compresa vasculite cutanea necrotizzante

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: incremento dei valori di CPK
Non comune: ipopotassiemia, iperlipidemia, ipofosfatemia
Raro: incremento dei valori di LDH
Non nota: ipouricemia

Disturbi psichiatrici

Non comune: ansia

Patologie del sistema nervoso

Comune: parestesia, cefalea, capogiri, neuropatia periferica

Patologie cardiache

Comune: modesto aumento della pressione arteriosa
Raro: aumento grave della pressione arteriosa

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: malattia polmonare interstiziale (inclusa la polmonite interstiziale) che può essere fatale
Non nota: ipertensione polmonare, nodulo polmonare

Patologie gastrointestinali

Comune: colite, inclusa colite microscopica, come colite linfocitica, colite collagenosica, diarrea, nausea, vomito, alterazioni della mucosa orale (ad esempio stomatite aftosa, ulcerazioni della bocca), dolore addominale.
Non comune: disturbi del gusto
Molto raro: pancreatite

Patologie epatobiliari

Comune: aumento degli indici di funzionalità epatica (transaminasi [specialmente ALT], meno spesso gamma-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina)
Raro: epatite, ittero/colestasi
Molto raro: gravi danni epatici come insufficienza epatica e necrosi epatica acuta che possono essere fatali

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: incremento della perdita dei capelli, eczema, rash (incluso rash maculopapulare), prurito, pelle secca
Non comune: orticaria
Molto raro: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme
Non nota: Lupus eritematoso cutaneo, psoriasi pustolosa o peggioramento della psoriasi, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), ulcera cutanea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: tenosinovite
Non comune: rottura del tendine

Patologie renali e urinarie

Non nota: insufficienza renale

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: riduzione marginale (reversibile) della concentrazione spermatica, della conta totale degli spermatozoi e della motilità progressiva rapida

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: anoressia, perdita di peso (generalmente non significativa), astenia

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sono stati riportati casi di overdose cronica in pazienti che prendevano Arava a dosi giornaliere fino a cinque volte la dose giornaliera raccomandata e sono stati riportati casi di overdose acuta negli adulti e nei bambini. Non sono stati riportati eventi avversi nella maggior parte dei casi di overdose segnalati. Gli eventi avversi compatibili con il profilo di sicurezza di leflunomide sono stati: dolore addominale, nausea, diarrea, enzimi epatici elevati, anemia, leucopenia, prurito e rash.

Trattamento

Nel caso di un sovradosaggio o tossicità, si raccomanda l'uso di colestiramina o carbone attivo per accelerare l'eliminazione del farmaco. La somministrazione orale di colestiramina a tre volontari sani alla dose di 8 g tre volte al giorno per 24 ore, ha diminuito i livelli plasmatici di A771726 di circa il 40% in 24 ore e dal 49% al 65% in 48 ore.

È stato dimostrato che il carbone attivo (polvere in sospensione), somministrato per via orale o tramite sonda nasogastrica (50 g ogni 6 ore, per 24 ore), è in grado di ridurre le concentrazioni plasmatiche di A771726, il metabolita attivo della leflunomide, del 37% in 24 ore e del 48% in 48 ore.

Se clinicamente necessario, queste procedure di washout possono essere ripetute.

Studi sia con le emodialisi che con la CAPD (dialisi peritoneale ambulatoriale cronica) indicano che A771726, il metabolita primario di leflunomide, non è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva, Codice ATC: L04AK01.

Farmacologia umana

Leflunomide è un agente antireumatico in grado di modificare il decorso della malattia dotato di proprietà antiproliferative.

Farmacologia animale

In modelli sperimentali di artrite reumatoide e di altre malattie autoimmuni e nei trapianti la leflunomide è attiva soprattutto se somministrata durante la fase di sensibilizzazione. La sostanza ha caratteristiche di immunomodulazione / immunosoppressione, ha azione antiproliferativa e presenta proprietà antiinfiammatorie.

La leflunomide mostra i suoi migliori effetti di protezione su modelli di animali con malattie autoimmuni quando somministrata allo stadio iniziale di progressione della malattia.

In vivo, la leflunomide viene metabolizzata rapidamente e quasi completamente in A771726, che è attivo *in vitro* e si presume essere responsabile dell'effetto terapeutico.

Meccanismo di azione

A771726, il metabolita attivo della leflunomide inibisce l'enzima diidroorotato deidrogenasi umano (DHODH) e mostra un'attività antiproliferativa.

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite reumatoide

L'efficacia di Arava nel trattamento dell'artrite reumatoide è stata dimostrata in 4 sperimentazioni controllate (una di fase II e tre di fase III). Nella sperimentazione di fase II, studio YU203, 402 soggetti affetti da artrite reumatoide sono stati randomizzati al trattamento con placebo (n=102), leflunomide 5 mg/die (n=95), 10 mg/die (n=101) o 25 mg/die (n=104). La durata del trattamento è stata di 6 mesi.

Tutti i pazienti che hanno ricevuto leflunomide nelle sperimentazioni di fase III hanno assunto una dose iniziale di 100 mg per 3 giorni.

Lo studio MN301 ha randomizzato 358 soggetti affetti da artrite reumatoide attiva al trattamento con leflunomide 20 mg /die (n=133), sulfasalazina 2 g/die (n=133) o placebo (n=92). La durata del trattamento è stata di 6 mesi.

Lo studio MN303 ha costituito una continuazione facoltativa in cieco per 6 mesi dello studio MN301 senza il gruppo placebo al fine di avere risultati comparativi a 12 mesi tra leflunomide e sulfasalazina. Nello studio MN302, 999 soggetti affetti da artrite reumatoide attiva sono stati randomizzati al trattamento con leflunomide 20 mg/die (n=501) o metotrexato 7,5 mg/settimana, aumentato fino a 15 mg/settimana (n=498). L'aggiunta di folato era facoltativa e veniva utilizzata soltanto nel 10% dei pazienti. La durata del trattamento è stata di 12 mesi.

Nello studio US301, 482 soggetti affetti da artrite reumatoide attiva sono stati randomizzati al trattamento con leflunomide 20 mg/die (n=182), metotrexato 7,5 mg/settimana, aumentato fino a 15 mg/settimana (n=182), o placebo (n=118). Tutti i pazienti hanno assunto folato 1 mg due volte al giorno. La durata del trattamento è stata di 12 mesi.

La leflunomide ad una dose giornaliera di almeno 10 mg (da 10 a 25 mg nello studio YU203, 20 mg negli studi MN301 e US301) è risultata superiore in modo statisticamente significativo rispetto al placebo nel diminuire i segni ed i sintomi dell'artrite reumatoide in tutte e tre le sperimentazioni controllate vs placebo. Le percentuali di risposta secondo l'ACR (American College of Rheumatology) nello studio YU203 sono state 27,7% per il placebo, 31,9% per 5 mg/die, 50,5% per 10 mg/die e 54,5% per 25 mg/die di leflunomide. Nelle sperimentazioni di fase III, le percentuali di risposta secondo l'ACR per leflunomide 20 mg/die versus placebo sono state di 54,6% versus 28,6% (studio MN301) e 49,4% versus 26,3% (studio US301). Dopo 12 mesi di trattamento attivo, le percentuali di risposta secondo l'ACR nei pazienti trattati con leflunomide sono state di 52,3% (studi MN301/303), 50,5% (studio MN302) e 49,4% (studio US301), in confronto al 53,8% (studi MN301/303) nei pazienti trattati con sulfasalazina, e al 64,8% (studio MN302) e 43,9% (studio US301) nei pazienti trattati con metotrexato. Nello studio MN302 la leflunomide è stata significativamente meno efficace del metotrexato. Tuttavia, nello studio US301 non è stata osservata alcuna differenza significativa tra la leflunomide ed il metotrexato nei parametri di efficacia primari. Nessuna differenza è stata osservata tra leflunomide e sulfasalazina (studio MN301). L'effetto del trattamento con leflunomide è risultato evidente dopo 1 mese, si è stabilizzato fra 3 e 6 mesi e si è protratto nel corso del trattamento.

Uno studio di non inferiorità, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, ha confrontato l'efficacia relativa di due diverse dosi giornaliere di mantenimento di leflunomide, 10 mg e 20 mg.

Dagli esiti è possibile giungere alla conclusione che i risultati di efficacia della dose di mantenimento di 20 mg sono stati più favorevoli mentre, d'altro canto, i risultati di sicurezza sono più favorevoli alla dose di mantenimento di 10 mg.

Popolazione pediatrica

Leflunomide è stata studiata in uno studio multicentrico, controllato vs farmaco attivo, randomizzato in doppio-cieco, condotto su 94 pazienti (47 per braccio) affetti da artrite reumatoide giovanile a decorso poliarticolare. I pazienti avevano un'età compresa tra 3 e 17 anni con artrite reumatoide giovanile attiva a decorso poliarticolare, indipendentemente dal tipo di inizio e non erano stati trattati in precedenza con metotrexato o leflunomide. In questo studio, la dose di carico e di mantenimento di leflunomide è stata calcolata in base a tre categorie di peso: <20 kg, 20-40 kg e >40 kg. Dopo 16 settimane di trattamento, la differenza nel tasso di risposte secondo la Definizione del miglioramento per l'artrite reumatoide giovanile (DOI $\geq 30\%$) è risultata statisticamente significativa ($p=0,02$) per il gruppo trattato con metotrexato. Nei pazienti che hanno risposto, tale risposta si è mantenuta per 48 settimane (vedere paragrafo 4.2).

Il profilo di effetti indesiderati è apparso simile con leflunomide e con metotrexato; tuttavia la dose utilizzata nei pazienti a più basso peso ha comportato un'esposizione relativamente bassa (vedere paragrafo 5.2). Tali dati non permettono di raccomandare una dose efficace e sicura.

Artrite psoriasica

L'efficacia di Arava è stata dimostrata in uno studio (3L01) controllato, randomizzato, in doppio cieco, in 188 pazienti affetti da artrite psoriasica, trattati con 20 mg al giorno. La durata del trattamento è stata di 6 mesi.

Leflunomide 20 mg al giorno è risultata significativamente superiore al placebo nel ridurre i sintomi dell'artrite nei pazienti con artrite psoriasica: il PsARC (criteri di risposta al trattamento dell'artrite psoriasica) ha messo in evidenza il 59% dei responder nel gruppo trattato con leflunomide nei confronti del 29,7% del gruppo trattato con placebo a 6 mesi ($p < 0,0001$). Gli effetti della leflunomide nel migliorare la funzionalità e nella riduzione delle lesioni cutanee sono risultati modesti.

Studi di post-marketing

Uno studio randomizzato ha valutato l'efficacia clinica del tasso di risposta in nuovi pazienti affetti da DMARD (n=121) con AR iniziale, che hanno ricevuto in doppio cieco in due gruppi paralleli o 20 mg o 100 mg di leflunomide durante i primi tre giorni di trattamento. La fase iniziale è stata seguita da un periodo di mantenimento in aperto di tre mesi durante il quale entrambi i gruppi hanno ricevuto 20 mg di leflunomide al giorno. Non è stato osservato nessun aumento del beneficio complessivo nel gruppo di pazienti che ha ricevuto la terapia con la dose di carico. I dati di sicurezza ottenuti da entrambi i gruppi in trattamento sono stati coerenti con il profilo noto di sicurezza della leflunomide, tuttavia, l'incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali e di aumento degli enzimi epatici ha avuto la tendenza ad essere più alta nei pazienti che hanno ricevuto una dose di carico di 100 mg di leflunomide.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La leflunomide viene convertita rapidamente nel suo metabolita attivo, A771726, mediante metabolismo di primo passaggio (apertura dell'anello) che si realizza a livello della parete intestinale e del fegato.

In uno studio condotto su tre volontari sani con leflunomide marcata con ^{14}C non è stata rilevata presenza di leflunomide immodificata nel plasma, nelle urine e nelle feci. In altri studi, il riscontro di leflunomide non modificata nel plasma è stato raro e, comunque, con livelli nell'ordine di grandezza di ng/ml. Il solo metabolita radiomarcato presente nel plasma è stato A771726. Questo metabolita è responsabile essenzialmente di tutta l'attività di Arava *in vivo*.

Assorbimento

I dati di escrezione ottenuti dallo studio con ^{14}C indicano un assorbimento non inferiore allo 82-95% della dose somministrata. Il tempo occorrente perché la concentrazione di A771726 nel plasma

raggiunga valori di picco varia molto; i livelli di picco plasmatico possono essere riscontrati fra 1 e 24 ore dopo singola somministrazione. La leflunomide può essere somministrata in concomitanza con l'assunzione di cibo dato che l'entità dell'assorbimento è simile tanto dopo assunzione di cibo che a digiuno. Data l'emivita molto protratta di A771726 (circa 2 settimane) nel corso di studi clinici è stata impiegata una dose di carico di 100 mg per 3 giorni, in modo da facilitare un rapido raggiungimento dello *steady-state* delle concentrazioni di A771726. In assenza di una dose di carico, si stima che siano necessari quasi 2 mesi di somministrazione per raggiungere lo *steady state* delle concentrazioni plasmatiche. I risultati ottenuti in studi con somministrazione di dosi ripetute a pazienti affetti da artrite reumatoide hanno dimostrato che i parametri farmacocinetici di A771726 presentano un andamento lineare entro l'intervallo di dosi impiegate (5-25 mg). In questi studi, l'effetto clinico era strettamente correlato con le concentrazioni plasmatiche di A771726 e con la dose giornaliera di leflunomide. Con dosi di 20 mg/die, la concentrazione media plasmatica di A771726 allo *steady-state* è di circa 35 µg/ml. Allo *steady-state* le concentrazioni plasmatiche risultano pari a circa 33-35 volte quelle relative alla somministrazione di una singola dose.

Distribuzione

Nel plasma umano, A771726 è legato estesamente alle proteine (albumina). La frazione non legata di A771726 è circa lo 0,62%. Il legame di A771726 risulta lineare alle concentrazioni comprese nell'intervallo terapeutico. Il legame è lievemente inferiore e maggiormente variabile nel plasma dei pazienti con artrite reumatoide o con insufficienza renale cronica. L'esteso legame di A771726 alle proteine potrebbe causare lo spostamento di altri farmaci ad elevato legame proteico. Comunque, studi sull'interazione di legame con le proteine plasmatiche condotti *in vitro* impiegando concentrazioni di warfarina clinicamente significative non hanno dimostrato interazioni. Studi analoghi hanno dimostrato che ibuprofene e diclofenac non spiazzano A771726, mentre la frazione libera di A771726 va incontro ad un aumento di 2-3 volte in presenza di tolbutamide. A771726 è in grado di spostare l'ibuprofene, il diclofenac e la tolbutamide, ma la frazione libera di questi prodotti medicinali è aumentata soltanto del 10-50%. Non vi sono indicazioni che questi effetti siano clinicamente rilevanti. Coerentemente con il suo accentuato legame proteico, A771726 presenta un basso volume di distribuzione apparente (circa 11 litri). Non vi è captazione preferenziale da parte degli eritrociti.

Biotrasformazione

La metabolizzazione di leflunomide dà luogo alla formazione di un metabolita primario (A771726) e di numerosi metaboliti minori, incluso TFMA (4-trifluorometilalanina). La biotrasformazione metabolica della leflunomide in A771726 e la successiva metabolizzazione di A771726 non sono controllate da un singolo enzima ed è stato dimostrato che esse si verificano nelle frazioni cellulari microsomiali e citosoliche. Studi sulle interazioni, condotti con cimetidina (inibitore non specifico del citocromo P450) e rifampicina (induttore non specifico del citocromo P450), hanno evidenziato che, in vivo, gli enzimi CYP non sono coinvolti se non in misura ridotta nel metabolismo della leflunomide.

Eliminazione

L'eliminazione di A771726 ha luogo lentamente ed è caratterizzata da una clearance apparente di circa 31 ml/h. Nei pazienti, l'emivita di eliminazione è approssimativamente di 2 settimane. Dopo somministrazione di una dose di leflunomide radiomarcata, la radioattività risulta escreta in pari misura attraverso le feci (probabilmente attraverso eliminazione biliare) e le urine. A771726 è stato riscontrato nelle feci e nelle urine anche a distanza di 36 giorni da una singola somministrazione. I principali metaboliti urinari sono costituiti da prodotti glucuronidi derivati dalla leflunomide (presenti maggiormente nei campioni prelevati nelle prime 24 ore) e da un derivato dell'acido ossanilico di A771726. Il principale componente reperito nelle feci è lo A771726.

Nell'uomo si è osservato che la somministrazione per os di una sospensione di polvere di carbone attivo o di colestiramina induce un rapido e significativo aumento della velocità di eliminazione di A771726 e del declino della concentrazione plasmatica (vedere paragrafo 4.9). Si pensa che questo sia dovuto ad un meccanismo di dialisi gastrointestinale e/o all'interruzione del ricircolo enteroepatico.

Insufficienza renale

La leflunomide è stata somministrata come dose singola orale (100 mg) a 3 pazienti emodializzati ed a 3 pazienti in dialisi peritoneale continua ambulatoriale (CAPD). La farmacocinetica di A771726 nei soggetti in CAPD è apparsa simile a quella dei volontari sani: Una più rapida eliminazione di A771726 è stata osservata nei soggetti in emodialisi, tale eliminazione non era causata dall'estrazione del prodotto medicinale nei liquidi di dialisi.

Insufficienza epatica

Non sono disponibili dati sul trattamento di pazienti affetti da insufficienza epatica. Il metabolita attivo, l'A771726, si lega fortemente alle proteine plasmatiche e viene eliminato mediante escrezione biliare previo metabolismo epatico; questi processi possono essere compromessi da una disfunzione epatica.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di A771726 in seguito a somministrazione orale di leflunomide è stata valutata in 73 pazienti pediatrici con artrite reumatoide giovanile a decorso poliarticolare di età compresa tra 3 e 17 anni. I risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione di questi studi clinici hanno dimostrato che i pazienti pediatrici con peso corporeo ≤ 40 kg hanno un'esposizione sistemica a A771726 ridotta (valutata tramite C_{ss}) rispetto ai pazienti adulti con artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

I dati farmacocinetici relativi ai pazienti anziani (> 65 anni) sono limitati ma mostrano una buona corrispondenza con quelli ottenuti in giovani adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità acuta sono stati condotti mediante somministrazione orale ed intraperitoneale di leflunomide nel topo e nel ratto. La somministrazione orale ripetuta di leflunomide a topi (fino a 3 mesi), ratti e cani (fino a 6 mesi) e scimmie (fino ad 1 mese) ha evidenziato che i principali organi bersaglio della tossicità sono il midollo spinale, il sangue, il tratto gastrointestinale, la cute, la milza, il timo ed i linfonodi. Gli effetti principali (rappresentati da anemia, leucopenia, riduzione del numero delle piastrine e panmielopatia) riflettono il meccanismo d'azione di base del farmaco (inibizione della sintesi del DNA). Nel ratto e nel cane sono stati individuati corpuscoli di Heinz e/o corpuscoli di Howell-Jolly. Altri effetti, a carico di cuore, fegato, cornea e tratto respiratorio, possono essere interpretati come infezioni indotte da immunosoppressione. La tossicità negli animali è stata evidenziata con dosi equivalenti alle dosi terapeutiche umane.

La leflunomide non è mutagena. Tuttavia, il metabolita secondario TFMA (4-trifluorometilalanina) ha indotto *in vitro* clastogenicità e mutazioni puntiformi. Attualmente, non sono disponibili sufficienti informazioni sulla sua capacità di espletare analogo effetto *in vivo*.

In uno studio di cancerogenicità nel ratto, la leflunomide si è dimostrata priva di potenziale cancerogeno. In un analogo studio nel topo è stata riscontrata una maggiore frequenza di linfomi maligni nei maschi del gruppo a più elevato dosaggio: tale effetto è stato attribuito all'attività immunosoppressiva della leflunomide. Nel topo femmina è stata osservata un aumento dose-dipendente dell'incidenza di adenomi bronchiolo-alveolari e di carcinomi del polmone. La rilevanza dei risultati degli studi sui ratti nella pratica clinica di leflunomide è dubbia.

Leflunomide non ha presentato proprietà antigeniche nei modelli animali.

Alle dosi proprie dell'ambito terapeutico umano, la leflunomide ha evidenziato proprietà embriotossiche e teratogene se somministrata a ratti e conigli. Inoltre, in studi di tossicità, la

somministrazione ripetuta di leflunomide ha indotto effetti avversi a carico degli organi riproduttivi maschili. La fertilità non risultava ridotta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse:

Amido di mais

Povidone (E1201)

Crospovidone (E1202)

Talco

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato (E470b)

Lattosio monoidrato

Rivestimento:

Talco (E553b)

Idrossipropilmetilcellulosa (E464)

Titanio biossido (E171)

Macrogol 8000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Lamina di alluminio / lamina di alluminio. Confezione: 3 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH D-65926 Frankfurt am Main Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/118/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 02 Settembre 1999

Data di ultimo rinnovo: 01 Luglio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio assicurerà che tutti i medici che potrebbero prescrivere o usare Arava siano forniti di materiale educativo per il medico consistente in:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Il Foglio informativo per il medico

Il Foglio informativo per il medico deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Esiste un rischio di gravi danni epatici e quindi è importante la misurazione regolare dei livelli di ALT (SGPT) per monitorare la funzionalità epatica. Le informazioni fornite nel Foglio informativo per il medico devono dare informazioni sulla riduzione, interruzione della dose e sulle procedure di wash out.

- Il rischio identificato di epatotossicità o ematotossicità sinergica associata a terapia di associazione con altri Disease-Modifying Antirheumatic Drug (per es. metotrexato)
- Esiste un rischio di teratogenicità e quindi si deve evitare la gravidanza fino a che i livelli plasmatici di leflunomide siano ad un appropriato livello. Medici e pazienti devono essere messi a conoscenza che è disponibile un servizio di consulenza specifica per fornire informazioni sui test di laboratorio dei livelli plasmatici di leflunomide
- Il rischio di infezioni, incluse le infezioni opportunistiche, e la controindicazione relativa all'utilizzo nei pazienti immunocompromessi.
- La necessità di consigliare i pazienti sui gravi rischi associati alla terapia con Leflunomide e sulle appropriate precauzioni mentre utilizzano il medicinale.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO ESTERNO / CONFEZIONE IN BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Arava 10 mg compresse rivestite con film
leflunomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di leflunomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo medicinale contiene lattosio (vedere foglio illustrativo per altre informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/118/001 30 compresse
EU/1/99/118/002 100 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Arava 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Arava 10 mg compresse rivestite con film
leflunomide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO ESTERNO / CONFEZIONE IN FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Arava 10 mg compresse rivestite con film
leflunomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di leflunomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo medicinale contiene lattosio (vedere foglio illustrativo per altre informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Mantenere il flacone ben chiuso

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/118/003 30 compresse
EU/1/99/118/004 100 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Arava 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA INTERNA / CONFEZIONE IN FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Arava 10 mg compresse rivestite con film
leflunomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di leflunomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Mantenere il flacone ben chiuso

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/118/003 30 compresse
EU/1/99/118/004 100 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO ESTERNO / CONFEZIONE IN BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Arava 20 mg compresse rivestite con film
leflunomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di leflunomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo medicinale contiene lattosio (vedere foglio illustrativo per altre informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/118/005 30 compresse
EU/1/99/118/006 100 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Arava 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Arava 20 mg compresse rivestite con film
leflunomide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO ESTERNO / CONFEZIONE IN FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Arava 20 mg compresse rivestite con film
leflunomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di leflunomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo medicinale contiene lattosio (vedere foglio illustrativo per altre informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Mantenere il flacone ben chiuso

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/118/007 30 compresse
EU/1/99/118/010 50 compresse
EU/1/99/118/008 100 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Arava 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA INTERNA / CONFEZIONE IN FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Arava 20 mg compresse rivestite con film
leflunomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 20 mg di leflunomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Mantenere il flacone ben chiuso

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/118/007 30 compresse
EU/1/99/118/010 50 compresse
EU/1/99/118/008 100 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO ESTERNO / CONFEZIONE IN BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Arava 100 mg compresse rivestite con film
leflunomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di leflunomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo medicinale contiene lattosio (vedere foglio illustrativo per altre informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

3 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/118/009 3 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Arava 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Arava 100 mg compresse rivestite con film
leflunomide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Arava 10 mg compresse rivestite con film leflunomide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Arava e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Arava
3. Come prendere Arava
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Arava
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Arava e a che cosa serve

Arava appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati medicinali antireumatici. Contiene la sostanza attiva leflunomide.

Arava è utilizzato per trattare pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva o da artrite psoriasica attiva.

I sintomi dell'artrite reumatoide includono infiammazione delle giunture, gonfiore, difficoltà di movimento e dolore. Altri sintomi che possono influire sull'intero organismo includono mancanza di appetito, febbre, perdita della forza e anemia (riduzione del numero di globuli rossi).

I sintomi dell'artrite psoriasica attiva includono infiammazione delle giunture, gonfiore, difficoltà di movimento, dolore e chiazze di pelle rossa e squamosa (lesioni della pelle).

2. Cosa deve sapere prima di prendere Arava

Non prenda Arava:

- se lei ha già manifestato una reazione **allergica** a leflunomide (specialmente una grave reazione cutanea, spesso accompagnata da febbre, dolore delle giunture, macchie rosse della pelle o bolle ad esempio la sindrome di Stevens-Johnson) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6), o se lei è allergico a teriflunomide (usata per trattare la sclerosi multipla),
- se lei ha un qualsiasi **problema al fegato**,
- se lei ha **problemi** gravi o moderati **ai reni**,
- se lei ha un numero di **proteine nel sangue** estremamente basso (ipoproteinemia),
- se lei soffre di un qualsiasi problema che influisce sul suo **sistema immunitario** (ad esempio l'AIDS),
- se lei ha un qualsiasi problema del **midollo osseo** oppure se il numero dei globuli rossi o dei globuli bianchi è basso o se il numero delle piastrine nel sangue è ridotto,
- se lei soffre di una **grave infezione**,
- se lei è in **gravidanza**, desidera una gravidanza o sta allattando.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Arava

- se ha mai sofferto di **infiammazione del polmone** (malattia interstiziale del polmone).
- se ha mai avuto la **tubercolosi** o se è stato in stretto contatto con qualcuno che ha o ha avuto la tubercolosi. Il medico può effettuare dei test per vedere se lei ha la tubercolosi.
- se lei è di **sexo maschile** e intende generare un bambino. Poiché non può essere escluso che Arava passi nel liquido seminale, durante il trattamento con Arava deve essere utilizzato un metodo contraccettivo affidabile. ,

Uomini che intendono generare un bambino devono contattare il medico, il quale potrà consigliare di sospendere il trattamento con Arava e di assumere determinati farmaci per rimuovere Arava rapidamente ed in modo sufficiente dall' organismo. Dopo di che dovrà effettuare un esame del sangue per assicurarsi che Arava è stato rimosso in maniera sufficiente dal corpo, e infine dovrà attendere almeno altri 3 mesi prima di procreare.

- se deve sottoporsi a uno specifico esame del sangue (livello di calcio). È possibile riscontrare dei livelli di calcio falsamente bassi.
- se si sottoporrà o si è sottoposto di recente ad un intervento chirurgico maggiore o se ha ancora una ferita non guarita in seguito ad un intervento chirurgico. ARAVA può compromettere la guarigione della ferita.

Raramente Arava può causare problemi a carico del sangue, del fegato, dei polmoni o dei nervi delle braccia o delle gambe. Arava può anche causare alcune reazioni allergiche gravi (inclusa la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici [DRESS]), o aumentare l'incidenza di infezioni gravi. Per ulteriori informazioni, leggere il paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati).

La sindrome DRESS si manifesta inizialmente con sintomi simil-influenzali e rash sul viso, poi rash esteso con febbre, aumento dei livelli degli enzimi epatici e di un tipo di globuli bianchi (eosinofilia) negli esami del sangue e linfonodi ingrossati.

Prima di iniziare ad assumere Arava e durante il trattamento il medico le prescriverà ad intervalli regolari degli **esami del sangue** per monitorare le cellule del sangue ed il fegato. Il medico verificherà anche la sua pressione sanguigna regolarmente poiché Arava può causare un aumento della pressione stessa.

Informi il medico se ha diarrea cronica inspiegabile. Il medico può eseguire esami supplementari per la diagnosi differenziale.

Informi il medico se compare un'ulcera cutanea durante il trattamento con Arava (vedere anche il paragrafo 4).

Bambini e adolescenti

L'uso di Arava non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni.

Altri medicinali e Arava

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Ciò comprende i medicinali acquistati senza ricetta medica.

Queste informazioni sono particolarmente importanti se sta prendendo:

- altri medicinali per il trattamento **dell'artrite reumatoide** come gli antimalarici (ad es. cloroquina e idrossicloroquina), sali d'oro somministrati per via intramuscolare o per via orale, D-penicillamina, azatioprina e altri medicinali immunosoppressori (ad es. metotrexato) poiché queste associazioni non sono consigliate,
- warfarin e altri medicinali orali usati per diluire il sangue, poiché è necessario un monitoraggio per ridurre il rischio di effetti collaterali di questo medicinale
- teriflunomide per la sclerosi multipla
- repaglinide, pioglitazone, nateglinide o rosiglitazone per il diabete
- daunorubicina, doxorubicina, paclitaxel, o topotecan per il cancro
- duloxetina per la depressione, incontinenza urinaria o malattia renale nei diabetici

- alosetron per la gestione della diarrea grave
- teofillina per l'asma
- tizanidina, per rilassare i muscoli
- contraccettivi orali (contenenti etinilestradiolo e levonorgestrel)
- cefaclor, benzilpenicillina (penicillina G), ciprofloxacina per le infezioni
- indometacina, ketoprofene per il dolore o per le infiammazioni
- furosemide per la malattia cardiaca (diuretico, pillola per urinare)
- zidovudina per l'infezione HIV
- rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina per l'ipercolesterolemia (colesterolo alto)
- sulfasalazina per la malattia infiammatoria dell'intestino o per l'artrite reumatoide
- un farmaco chiamato colestiramina (che viene utilizzata per abbassare il colesterolo) o il carbone attivo poiché questi medicinali possono diminuire la quantità di Arava assorbita dal corpo,

Se sta già prendendo farmaci **antiinfiammatori** non steroidei (FANS) e/o **corticosteroidi** può continuare a prenderli dopo aver iniziato la terapia con Arava.

Vaccinazioni

Se lei deve essere vaccinato chiedi consiglio al medico. Certe vaccinazioni non devono essere praticate mentre si sta prendendo Arava, e per un certo periodo di tempo dopo la sospensione del trattamento.

Arava con cibi, bevande e alcol

Arava può essere preso con o senza cibo.

Si raccomanda di non bere alcool durante il trattamento con Arava. Bere alcool mentre assume Arava potrebbe aumentare la probabilità di danni al fegato.

Gravidanza e allattamento

Non prenda Arava se è **in gravidanza** o se pensa di esserlo. Se è in gravidanza o inizia una gravidanza durante trattamento con Arava, il rischio di avere un bambino con gravi difetti alla nascita è aumentato. Le donne non devono assumere Arava senza utilizzare misure contraccettive affidabili quando sono in età fertile.

Se ha intenzione di iniziare una gravidanza dopo l'interruzione del trattamento con Arava, è importante informare anticipatamente il medico, poiché deve essere sicura che ogni traccia di Arava sia stata eliminata dal suo corpo prima di tentare di rimanere grvida. L'eliminazione di Arava può durare due anni. Questo periodo può essere ridotto a poche settimane assumendo alcuni medicinali che accelerano la rimozione di Arava dal suo organismo.

In entrambi i casi, prima che lei rimanga in stato di gravidanza, gli esami del sangue devono confermare che Arava è stato eliminato dal suo organismo in misura sufficiente edopo di ciò lei deve attendere almeno un altro mese.

Per ulteriori informazioni sugli esami di laboratorio, contatti il medico.

Nel caso in cui lei sospetti di essere in gravidanza durante il trattamento con Arava o nei due anni successivi all'interruzione del trattamento, lei deve informare **immediatamente** il medico che provvederà a farle effettuare un test di gravidanza. Se questo confermerà che lei è in gravidanza, il medico le consiglierà un trattamento con alcuni farmaci per rimuovere Arava rapidamente ed in modo sufficiente dal suo organismo, riducendo così il rischio per il suo bambino.

Non assuma Arava durante l'**allattamento** poiché la leflunomide passa nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Arava può farla sentire instabile e questa sensazione può alterare la sua capacità di concentrazione e di reazione. In questo caso, non guidi e non utilizzi macchinari.

Arava contiene lattosio

Se lei è stato informato dal medico che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Arava

Prenda sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose iniziale di Arava è usualmente di 100 mg di leflunomide una volta al giorno per i primi tre giorni. Successivamente, la maggior parte dei pazienti necessita di:

- per l'artrite reumatoide: una dose giornaliera di 10 o 20 mg di Arava in funzione della gravità della malattia.
- per l'artrite psoriasica: una dose giornaliera di 20 mg di Arava.

Prenda la compressa intera e con abbondante acqua.

Possono essere necessarie circa 4 settimane o più prima che lei possa iniziare ad avvertire un miglioramento delle sue condizioni. Alcuni pazienti possono avvertire ulteriori miglioramenti anche dopo 4-6 mesi di trattamento.

Generalmente, Arava viene assunto per lunghi periodi di tempo.

Se usa più Arava di quanto deve

Se lei prende una quantità di Arava superiore a quanto dovrebbe contatti il medico o cerchi di ottenere qualche altro tipo di consulenza medica. Se possibile, porti con sé le compresse o la confezione per mostrarle al medico.

Se dimentica di prendere Arava

Se lei dimentica di assumere una dose, la assuma non appena se ne sarà ricordato, a meno che non sia quasi giunto il momento di assumere la dose successiva. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa il trattamento con Arava e si rivolga **immediatamente** al medico:

- se ha avvertito una sensazione di **debolezza**, di leggerezza alla testa o di vertigine o se ha avuto **difficoltà a respirare** poiché questi segni possono indicare una reazione allergica grave,
- se ha manifestato **arrossamento cutaneo** o **ulcerazioni alla bocca** poiché questi segni possono indicare gravi reazioni allergiche a volte anche fatali (ad es. sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici [DRESS]), vedere paragrafo 2.

Si rivolga **immediatamente** al medico se si manifestano:

- **pallore, stanchezza** o **ecchimosi** poiché questi possono indicare disturbi del sangue causati da uno squilibrio tra i diversi tipi di cellule che costituiscono il sangue,
- **stanchezza, dolore addominale** o **ittero** (colorazione gialla degli occhi o della pelle) poiché queste manifestazioni possono indicare patologie gravi come l'insufficienza epatica che può essere fatale,
- qualsiasi sintomo di **infezione** come **febbre, mal di gola** o **tosse** poiché questo medicinale può aumentare l'incidenza di infezioni gravi che possono causare pericolo di vita,

tosse o disturbi respiratori poiché questi possono indicare problemi a carico dei polmoni (malattia interstiziale polmonare o ipertensione polmonare o nodule polmonare),

- formicolio, debolezza o dolore inusuali alle mani o ai piedi poiché possono indicare problemi ai nervi (neuropatia periferica).

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- una lieve diminuzione del numero dei globuli bianchi (leucopenia),
- moderate reazioni allergiche,
- perdita di appetito, diminuzione del peso corporeo (solitamente non significativa),
- stanchezza (astenia),
- mal di testa, capogiri,
- sensazioni cutanee anomale come il formicolio (parestesie),
- moderato aumento della pressione arteriosa,
- colite,
- diarrea,
- nausea, vomito,
- infiammazione della bocca o ulcerazioni della bocca,
- dolori addominali,
- un aumento dei valori in alcuni test della funzionalità epatica,
- incremento della perdita dei capelli,
- eczema, cute secca, arrossamento, prurito,
- tendinite (dolore causato dall'infiammazione della guaina che ricopre i tendini in genere di piedi o mani),
- un aumento di alcuni enzimi del sangue (creatinfosfochinasi),
- problemi ai nervi delle braccia o delle gambe (neuropatia periferica).

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- una diminuzione del numero dei globuli rossi (anemia) e una diminuzione del numero delle piastrine (trombocitopenia),
- una diminuzione dei livelli di potassio nel sangue,
- ansia,
- disturbi del gusto,
- orticaria (arrossamento con prurito),
- rottura del tendine,
- un aumento dei livelli di grassi nel sangue (colesterolo e trigliceridi),
- una diminuzione dei livelli di fosfato nel sangue.

Effetti indesiderati rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1.000)

- un aumento del numero delle cellule del sangue denominate eosinofili (eosinofilia); una lieve diminuzione del numero dei globuli bianchi (leucopenia); una riduzione del numero di tutte le cellule del sangue (pancitopenia),
- aumento della pressione arteriosa,
- infiammazione del polmone (malattia interstiziale del polmone)
- un aumento in alcuni valori della funzione epatica che possono portare a condizioni cliniche gravi quali epatite e ittero,
- gravi infezioni denominate sepsi che possono essere fatali,
- un aumento di alcuni enzimi nel sangue (lattato deidrogenasi).

Effetti indesiderati molto rari (possono riguardare fino a 1 persona su 10.000)

- una marcata diminuzione di alcuni globuli bianchi (agranulocitosi),
- reazioni allergiche gravi e potenzialmente severe,
- infiammazione dei vasi sanguigni (vasculite, compresa vasculite cutanea necrotizzante),
- infiammazione del pancreas (pancreatite),
- danni epatici gravi quali insufficienza epatica o necrosi che possono essere fatali,
- reazioni gravi, talvolta fatali (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme).

Possono inoltre verificarsi, con frequenza non nota, altri effetti indesiderati quali insufficienza renale, diminuzione dei livelli di acido urico nel sangue, ipertensione polmonare, sterilità maschile (che è reversibile quando il trattamento con questo medicinale viene interrotto), lupus cutaneo (caratterizzato da rash/eritema delle aree della pelle esposte alla luce), psoriasi (insorgenza o peggioramento), DRESS e ulcera della pelle (una lesione rotonda e aperta nella pelle attraverso la quale è possibile vedere i tessuti sottostanti).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Arava

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul confezionamento esterno. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Blister: conservare nel confezionamento originale.

Flacone: mantenere il flacone ben chiuso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Arava

- Il principio attivo è leflunomide. Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di leflunomide.
- Gli altri componenti sono: amido di mais, povidone (E1201), crospovidone (E1202), silice colloidale anidra, magnesio stearato (E470b) e lattosio monoidrato nel nucleo della compressa, così come talco (E553b), ipromellosa (E464), titanio biossido (E171) e macrogol 8000 nel rivestimento.

Descrizione dell'aspetto di Arava e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Arava 10 mg sono di colore bianco o quasi bianco e rotonde. Impresso su un lato: ZBN.

Le compresse sono confezionate in blister o flaconi. Sono disponibili confezioni da 30 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sanofi-aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main, Germania

Produttore

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne

Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Questo foglio è stato aggiornato il:

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Foglio Illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Arava 20 mg compresse rivestite con film leflunomide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Arava e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Arava
3. Come prendere Arava
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Arava
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Arava e a che cosa serve

Arava appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati medicinali antireumatici.

Arava è utilizzato per trattare pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva o da artrite psoriasica attiva.

I sintomi dell'artrite reumatoide includono infiammazione delle giunture, gonfiore, difficoltà di movimento e dolore. Altri sintomi che possono influire sull'intero organismo includono mancanza di appetito, febbre, perdita della forza e anemia (riduzione del numero di globuli rossi).

I sintomi dell'artrite psoriasica attiva includono infiammazione delle giunture, gonfiore, difficoltà di movimento, dolore e chiazze di pelle rossa e squamosa (lesioni della pelle).

2. Cosa deve sapere prima di prendere Arava

Non prenda Arava

- se lei ha già manifestato una reazione **allergica** a leflunomide (specialmente una grave reazione cutanea, spesso accompagnata da febbre, dolore delle giunture, macchie rosse della pelle o bolle ad esempio sindrome di Stevens-Johnson) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6), o se lei è allergico a teriflunomide (usata per trattare la sclerosi multipla),
- se lei ha un qualsiasi **problema al fegato**
- se lei ha **problemi** gravi o moderati **ai reni**,
- se lei ha un numero di **proteine nel sangue** estremamente basso (ipoproteinemia),
- se lei soffre di un qualsiasi problema che influisce sul suo **sistema immunitario** (ad esempio l'AIDS),
- se lei ha un qualsiasi problema del **midollo osseo** oppure se il numero dei globuli rossi o dei globuli bianchi è basso o se il numero delle piastrine nel sangue è ridotto,
- se lei soffre di una **grave infezione**,
- se lei è in **gravidanza**, desidera una gravidanza o sta allattando.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Arava

- se ha mai sofferto di **infiammazione del polmone** (malattia interstiziale del polmone).
- se ha mai avuto la **tubercolosi** o se è stato in stretto contatto con qualcuno che ha o ha avuto la tubercolosi. Il medico può effettuare dei test per vedere se lei ha la tubercolosi.
- se lei è di **sexo maschile** e intende generare un bambino. Poiché non può essere escluso che Arava passi nel liquido seminale, durante il trattamento con Arava deve essere utilizzato un metodo contraccettivo affidabile.

Uomini che intendono generare un bambino devono contattare il medico, il quale potrà consigliarle di sospendere il trattamento con Arava e di assumere determinati farmaci per rimuovere Arava velocemente ed in modo sufficiente dall'organismo. Dopo di che dovrà effettuare un esame del sangue per assicurarsi che Arava è stato rimosso in maniera sufficiente dall'organismo, e infine dovrà attendere almeno altri 3 mesi prima di procreare.

- se deve sottoporsi a uno specifico esame del sangue (livello di calcio). È possibile riscontrare dei livelli di calcio falsamente bassi.
- se si sottoporrà o si è sottoposto di recente ad un intervento chirurgico maggiore o se ha ancora una ferita non guarita in seguito ad un intervento chirurgico. ARAVA può compromettere la guarigione della ferita.

Raramente Arava può causare problemi a carico del sangue, del fegato, dei polmoni o dei nervi delle braccia o delle gambe. Arava può anche causare alcune reazioni allergiche gravi (inclusa la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici [DRESS]), o aumentare l'incidenza di infezioni gravi. Per ulteriori informazioni, leggere il paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati).

La sindrome DRESS si manifesta inizialmente con sintomi simil-influenzali e rash sul viso, poi rash esteso con febbre, aumento dei livelli degli enzimi epatici e di un tipo di globuli bianchi (eosinofilia) negli esami del sangue e linfonodi ingrossati.

Prima di iniziare ad assumere Arava e durante il trattamento il medico le prescriverà ad intervalli regolari degli **esami del sangue** per monitorare le cellule del sangue ed il fegato. Il medico verificherà anche la sua pressione sanguigna regolarmente poiché Arava può causare un aumento della pressione stessa.

Informi il medico se ha diarrea cronica inspiegabile. Il medico può eseguire esami supplementari per la diagnosi differenziale.

Informi il medico se compare un'ulcera cutanea durante il trattamento con Arava (vedere anche il paragrafo 4).

Bambini e adolescenti

L'uso di Arava non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni.

Altri medicinali e Arava

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Ciò comprende i medicinali acquistati senza ricetta medica.

Queste informazioni sono particolarmente importanti se sta prendendo:

- altri medicinali per il trattamento **dell'artrite reumatoide** come gli antimalarici (ad es. cloroquina e idrossicloroquina), sali d'oro somministrati per via intramuscolare o per via orale, D-penicillamina, azatioprina e altri medicinali immunosoppressori (ad es. metotrexato) poiché queste associazioni non sono consigliate,
- warfarin e altri medicinali orali usati per diluire il sangue, poiché è necessario un monitoraggio per ridurre il rischio di effetti collaterali di questo medicinale
- teriflunomide per la sclerosi multipla
- repaglinide, pioglitazone, nateglinide o rosiglitazone per il diabete
- daunorubicina, doxorubicina, paclitaxel, o topotecan per il cancro
- duloxetina per la depressione, incontinenza urinaria o malattia renale nei diabetici

- alosetron per la gestione della diarrea grave
- teofillina per l'asma
- tizanidina, per rilassare i muscoli
- contraccettivi orali (contenenti etinilestradiolo e levonorgestrel)
- cefaclor, benzilpenicillina (penicillina G), ciprofloxacina per le infezioni
- indometacina, ketoprofene per il dolore o per le infiammazioni
- furosemide per la malattia cardiaca (diuretico, pillola per urinare)
- zidovudina per l'infezione HIV
- rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina per l'ipercolesterolemia (colesterolo alto)
- sulfasalazina per la malattia infiammatoria dell'intestino o per l'artrite reumatoide
- un farmaco chiamato colestiramina (che viene utilizzata per abbassare il colesterolo) o il carbone attivo poiché questi medicinali possono diminuire la quantità di Arava assorbita dal corpo,

Se sta già prendendo farmaci **antiinfiammatori** non steroidei (FANS) e/o **corticosteroidi** può continuare a prenderli dopo aver iniziato la terapia con Arava.

Vaccinazioni

Se lei deve essere vaccinato chiedi consiglio al medico. Certe vaccinazioni non devono essere praticate mentre si sta prendendo Arava, e per un certo periodo di tempo dopo la sospensione del trattamento.

Arava con cibi, bevande e alcol

Arava può essere preso con o senza cibo.

Si raccomanda di non bere alcool durante il trattamento con Arava. Bere alcool mentre assume Arava potrebbe aumentare la probabilità di danni al fegato.

Gravidanza ed allattamento

Non prenda Arava se è **in gravidanza** o se pensa di esserlo. Se è in gravidanza o inizia una gravidanza durante il trattamento con Arava, il rischio di avere un bambino con gravi difetti alla nascita è aumentato. Le donne non devono assumere Arava senza utilizzare misure contraccettive affidabili quando sono in età fertile.

Se ha intenzione di iniziare una gravidanza dopo l'interruzione del trattamento con Arava, è importante informare anticipatamente il medico, poiché deve essere sicura che ogni traccia di Arava sia stata eliminata dal suo corpo prima di tentare di rimanere grvida. L'eliminazione di Arava può durare due anni. Questo periodo può essere ridotto a poche settimane assumendo alcuni medicinali che accelerano la rimozione di Arava dal suo organismo. In entrambi i casi, prima che lei rimanga in stato di gravidanza, gli esami del sangue devono confermare che Arava è stato eliminato dal suo organismo in misura sufficiente e dopo di ciò lei deve attendere almeno un altro mese. Per ulteriori informazioni sugli esami di laboratorio, contatti il medico.

Nel caso in cui lei sospetti di essere in gravidanza durante il trattamento con Arava o nei due anni successivi all'interruzione del trattamento, lei deve informare **immediatamente** il medico che provvederà a farle effettuare un test di gravidanza. Se questo confermerà che lei è in gravidanza, il medico le consiglierà un trattamento con alcuni farmaci per rimuovere Arava rapidamente ed in modo sufficiente dal suo organismo, riducendo così il rischio per il suo bambino.

Non assuma Arava durante **l'allattamento** poiché la leflunomide passa nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Arava può farla sentire instabile e questa sensazione può alterare la sua capacità di concentrazione e di reazione. In questo caso, non guidi e non utilizzi macchinari.

Arava contiene lattosio

Se lei è stato informato dal medico che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Arava

Prenda sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose iniziale di Arava è usualmente di 100 mg di leflunomide una volta al giorno per i primi tre giorni. Successivamente, la maggior parte dei pazienti necessita di:

- per l'artrite reumatoide: una dose giornaliera di 10 o 20 mg di Arava in funzione della gravità della malattia,
- per l'artrite psoriasica: una dose giornaliera di 20 mg di Arava

Prenda la compressa intera e con abbondante acqua.

Possono essere necessarie circa 4 settimane o più prima che lei possa iniziare ad avvertire un miglioramento delle sue condizioni. Alcuni pazienti possono avvertire ulteriori miglioramenti anche dopo 4-6 mesi di trattamento.

Generalmente, Arava viene assunto per lunghi periodi di tempo.

Se usa più Arava di quanto deve

Se lei prende una quantità di Arava superiore a quanto dovrebbe contatti il medico o cerchi di ottenere qualche altro tipo di consulenza medica. Se possibile, porti con sé le compresse o la confezione per mostrarle al medico.

Se dimentica di prendere Arava

Se lei dimentica di assumere una dose, la assuma non appena se ne sarà ricordato, a meno che non sia quasi giunto il momento di assumere la dose successiva. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa il trattamento con Arava e si rivolga **immediatamente** al medico:

- se ha avvertito una sensazione di **debolezza**, di leggerezza alla testa o di vertigine o se ha avuto **difficoltà a respirare** poiché questi segni possono indicare una reazione allergica grave,
- se ha manifestato **arrossamento cutaneo o ulcerazioni alla bocca** poiché questi segni possono indicare gravi reazioni allergiche a volte anche fatali (ad es. sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici [DRESS]), vedere paragrafo 2.

Si rivolga **immediatamente** al medico se si manifestano:

- **pallore, stanchezza o ecchimosi** poiché questi possono indicare disturbi del sangue causati da uno squilibrio tra i diversi tipi di cellule che costituiscono il sangue,
- **stanchezza, dolore addominale o ittero** (colorazione gialla degli occhi o della pelle) poiché queste manifestazioni possono indicare patologie gravi come l'insufficienza epatica che può essere fatale,
- qualsiasi sintomo di **infezione** come **febbre, mal di gola o tosse** poiché questo medicinale può aumentare l'incidenza di infezioni gravi che possono causare pericolo di vita,
- **tosse o disturbi respiratori** poiché questi possono indicare problemi a carico dei polmoni (malattia interstiziale polmonare o ipertensione polmonare o nodulo polmonare),

- formicolio, debolezza o dolore inusuali alle mani o ai piedi poiché possono indicare problemi ai nervi (neuropatia periferica).

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- una lieve diminuzione del numero dei globuli bianchi (leucopenia),
- moderate reazioni allergiche,
- perdita di appetito, diminuzione del peso corporeo (solitamente non significativa),
- stanchezza (astenia),
- mal di testa, capogiri,
- sensazioni cutanee anomale come il formicolio (parestesie),
- moderato aumento della pressione arteriosa,
- colite,
- diarrea,
- nausea, vomito,
- infiammazione della bocca o ulcerazioni della bocca,
- dolori addominali,
- un aumento dei valori in alcuni test della funzionalità epatica,
- incremento della perdita dei capelli,
- eczema, cute secca, arrossamento e prurito,
- tendinite (dolore causato dall'infiammazione della guaina che ricopre i tendini in genere di piedi o mani),
- un aumento di alcuni enzimi del sangue (creatinfosfochinasi),
- problemi ai nervi delle braccia o delle gambe (neuropatia periferica).

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- una diminuzione del numero dei globuli rossi (anemia) e una diminuzione del numero delle piastrine (trombocitopenia),
- una diminuzione dei livelli di potassio nel sangue,
- ansia,
- disturbi del gusto,
- orticaria (arrossamento con prurito),
- rottura del tendine
- un aumento dei livelli di grassi nel sangue (colesterolo e trigliceridi),
- una diminuzione dei livelli di fosfato nel sangue.

Effetti indesiderati rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1.000)

- un aumento del numero delle cellule del sangue denominate eosinofili (eosinofilia); una lieve diminuzione del numero dei globuli bianchi (leucopenia); una riduzione del numero di tutte le cellule del sangue (pancitopenia),
- aumento della pressione arteriosa,
- infiammazione del polmone (malattia interstiziale del polmone),
- un aumento in alcuni valori della funzione epatica che possono portare a condizioni cliniche gravi quali epatite e ittero,
- gravi infezioni denominate sepsi che possono essere fatali,
- un aumento di alcuni enzimi nel sangue (lattato deidrogenasi)

Effetti indesiderati molto rari (possono riguardare fino a 1 persona su 10.000)

- una marcata diminuzione di alcuni globuli bianchi (agranulocitosi),
- reazioni allergiche gravi e potenzialmente severe,
- infiammazione dei vasi sanguigni (vasculite, compresa vasculite cutanea necrotizzante),
- infiammazione del pancreas (pancreatite),
- danni epatici gravi quali insufficienza epatica o necrosi che possono essere fatali,
- reazioni gravi, talvolta fatali (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme).

Possono inoltre verificarsi, con frequenza non nota, altri effetti indesiderati quali insufficienza renale, diminuzione dei livelli di acido urico nel sangue, ipertensione polmonare, sterilità maschile (che è

reversibile quando il trattamento con questo medicinale viene interrotto), lupus cutaneo (caratterizzato da rash/eritema delle aree della pelle esposte alla luce), psoriasi (insorgenza o peggioramento), DRESS e ulcera della pelle (una lesione rotonda e aperta nella pelle attraverso la quale è possibile vedere i tessuti sottostanti).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Arava

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul confezionamento esterno. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Blister: conservare nel confezionamento originale.

Flacone: mantenere il flacone ben chiuso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Arava

- Il principio attivo è leflunomide. Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di leflunomide.
- Gli altri componenti sono: amido di mais, povidone (E1201), crospovidone (E1202), silice colloidale anidra, magnesio stearato (E470b) e lattosio monoidrato nel nucleo della compressa, così come talco (E553b), ipromellosa (E464), titanio biossido (E171), macrogol 8000 e ossido di ferro giallo (E172) nel rivestimento.

Descrizione dell'aspetto di Arava e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Arava 20 mg sono da giallastre a ocra e triangolari. Impresso su un lato: ZBO.

Le compresse sono confezionate in blister o flaconi.

Sono disponibili confezioni da 30, 50 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main, Germania

Produttore

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contattati il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Questo foglio è stato aggiornato il:

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Foglio Illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Arava 100 mg compresse rivestite con film leflunomide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Arava e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Arava
3. Come prendere Arava
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Arava
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Arava e a che cosa serve

Arava appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati medicinali antireumatici.

Arava è utilizzato per trattare pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva o da artrite psoriasica attiva.

I sintomi dell'artrite reumatoide includono infiammazione delle giunture, gonfiore, difficoltà di movimento e dolore. Altri sintomi che possono influire sull'intero organismo includono mancanza di appetito, febbre, perdita della forza e anemia (riduzione del numero di globuli rossi).

I sintomi dell'artrite psoriasica attiva includono infiammazione delle giunture, gonfiore, difficoltà di movimento, dolore e chiazze di pelle rossa e squamosa (lesioni della pelle).

2. Cosa deve sapere prima di prendere Arava

Non prenda Arava:

- se lei ha già manifestato una reazione **allergica** a leflunomide (specialmente una grave reazione cutanea, spesso accompagnata da febbre, dolore delle giunture, macchie rosse della pelle o bolle ad esempio sindrome di Stevens-Johnson) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6), o se lei è allergico a teriflunomide (usata per trattare la sclerosi multipla),
- se lei ha un qualsiasi **problema al fegato**
- se lei ha **problemi** gravi o moderati **ai reni**,
- se lei ha un numero di **proteine nel sangue** estremamente basso (ipoproteinemia),
- se lei soffre di un qualsiasi problema che influisce sul suo **sistema immunitario** (ad esempio l'AIDS),
- se lei ha un qualsiasi problema del **midollo osseo** oppure se il numero dei globuli rossi o dei globuli bianchi è basso o se il numero delle piastrine nel sangue è ridotto,
- se lei soffre di una **grave infezione**,
- se lei è in **gravidanza**, desidera una gravidanza o sta allattando.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Arava

- se ha mai sofferto di **infiammazione del polmone** (malattia interstiziale del polmone).
- se ha mai avuto la **tubercolosi** o se è stato in stretto contatto con qualcuno che ha o ha avuto la tubercolosi. Il medico può effettuare dei test per vedere se lei ha la tubercolosi.
- se lei è di **sexso maschile** e intende generare un bambino. Poiché non può essere escluso che Arava passi nel liquido seminale, durante il trattamento con Arava deve essere utilizzato un metodo contraccettivo affidabile.

Uomini che intendono generare un bambino devono contattare il medico, il quale potrà consigliarle di sospendere il trattamento con Arava e di assumere determinati farmaci per rimuovere Arava rapidamente ed in modo sufficiente dal suo organismo. Dopo di che dovrà effettuare un esame del sangue per assicurarsi che Arava è stato rimosso in maniera sufficiente dal corpo, e infine dovrà attendere almeno altri 3 mesi prima di procreare.

- se deve sottoporsi a uno specifico esame del sangue (livello di calcio). È possibile riscontrare dei livelli di calcio falsamente bassi.
- se si sottoporrà o si è sottoposto di recente ad un intervento chirurgico maggiore o se ha ancora una ferita non guarita in seguito ad un intervento chirurgico. ARAVA può compromettere la guarigione della ferita.

Raramente Arava può causare problemi a carico del sangue, del fegato, dei polmoni o dei nervi delle braccia o delle gambe. Arava può anche causare alcune reazioni allergiche gravi (inclusa la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici [DRESS]), o aumentare l'incidenza di infezioni gravi. Per ulteriori informazioni, leggere il paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati).

La sindrome DRESS si manifesta inizialmente con sintomi simil-influenzali e rash sul viso, poi rash esteso con febbre, aumento dei livelli degli enzimi epatici e di un tipo di globuli bianchi (eosinofilia) negli esami del sangue e linfonodi ingrossati.

Prima di iniziare ad assumere Arava e durante il trattamento il medico le prescriverà ad intervalli regolari degli **esami del sangue** per monitorare le cellule del sangue ed il fegato. Il medico verificherà anche la sua pressione sanguigna regolarmente poiché Arava può causare un aumento della pressione stessa.

Informi il medico se ha diarrea cronica inspiegabile. Il medico può eseguire esami supplementari per la diagnosi differenziale.

Informi il medico se compare un'ulcera cutanea durante il trattamento con Arava (vedere anche il paragrafo 4).

Bambini e adolescenti

L'uso di Arava non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni.

Altri medicinali e Arava

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Ciò comprende i medicinali acquistati senza ricetta medica.

Queste informazioni sono particolarmente importanti se sta prendendo:

- altri medicinali per il trattamento **dell'artrite reumatoide** come gli antimalarici (ad es. cloroquina e idrossicloroquina), sali d'oro somministrati per via intramuscolare o per via orale, D-penicillamina, azatioprina e altri medicinali immunosoppressori (ad es. metotrexato) poiché queste associazioni non sono consigliate,
- warfarin e altri medicinali orali usati per diluire il sangue, poiché è necessario un monitoraggio per ridurre il rischio di effetti collaterali di questo medicinale
- teriflunomide per la sclerosi multipla
- repaglinide, pioglitazone, nateglinide o rosiglitazone per il diabete
- daunorubicina, doxorubicina, paclitaxel, o topotecan per il cancro

- duloxetina per la depressione, incontinenza urinaria o malattia renale nei diabetici
- alosetron per la gestione della diarrea grave
- teofillina per l'asma
- tizanidina, per rilassare i muscoli
- contraccettivi orali (contenenti etinilestradiolo e levonorgestrel)
- cefaclor, benzilpenicillina (penicillina G), ciprofloxacina per le infezioni
- indometacina, ketoprofene per il dolore o per le infiammazioni
- furosemide per la malattia cardiaca (diuretico, pillola per urinare)
- zidovudina per l'infezione HIV
- rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina per l'ipercolesterolemia (colesterolo alto)
- sulfasalazina per la malattia infiammatoria dell'intestino o per l'artrite reumatoide
- un farmaco chiamato colestiramina (che viene utilizzata per abbassare il colesterolo) o il carbone attivo poiché questi medicinali possono diminuire la quantità di Arava assorbita dal corpo,

Se sta già prendendo farmaci **antiinfiammatori** non steroidei (FANS) e/o **corticosteroidi** può continuare a prenderli dopo aver iniziato la terapia con Arava.

Vaccinazioni

Se lei deve essere vaccinato chiedi consiglio al medico. Certe vaccinazioni non devono essere praticate mentre si sta prendendo Arava, e per un certo periodo di tempo dopo la sospensione del trattamento.

Arava con cibi, bevande e alcol

Arava può essere preso con o senza cibo.

Si raccomanda di non bere alcool durante il trattamento con Arava. Bere alcool mentre assume Arava potrebbe aumentare la probabilità di danni al fegato.

Gravidanza e allattamento

Non prenda Arava se è **in gravidanza** o pensa di esserlo. Se è in gravidanza o inizia una gravidanza durante trattamento con Arava, il rischio di avere un bambino con gravi difetti alla nascita è aumentato. Le donne non devono assumere Arava senza utilizzare misure contraccettive affidabili quando sono in età fertile.

Se ha intenzione di iniziare una gravidanza dopo l'interruzione del trattamento con Arava, è importante informare anticipatamente il medico, poiché deve essere sicura che ogni traccia di Arava sia stata eliminata dal suo corpo prima di tentare di rimanere grvida. L'eliminazione di Arava può durare due anni. Questo periodo può essere ridotto a poche settimane assumendo alcuni medicinali che accelerano la rimozione di Arava dal suo organismo. In entrambi i casi, prima che lei rimanga in stato di gravidanza, gli esami del sangue devono confermare che Arava è stato eliminato dal suo organismo in misura sufficiente e dopo di ciò lei deve attendere almeno un altro mese. Per ulteriori informazioni sugli esami di laboratorio, contatti il medico.

Nel caso in cui lei sospetti di essere in gravidanza durante il trattamento con Arava o nei due anni successivi all'interruzione del trattamento, lei deve informare **immediatamente** il medico che provvederà a farle effettuare un test di gravidanza. Se questo confermerà che lei è in gravidanza, il medico le consiglierà un trattamento con alcuni farmaci per rimuovere Arava rapidamente ed in modo sufficiente dal suo organismo, riducendo così il rischio per il suo bambino.

Non assuma Arava durante l'**allattamento** poiché la leflunomide passa nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Arava può farla sentire instabile e questa sensazione può alterare la sua capacità di concentrazione e di reazione. In questo caso, non guidi e non utilizzi macchinari.

Arava contiene lattosio

Se lei è stato informato dal medico che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Arava

Prenda sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose iniziale di Arava è usualmente di 100 mg di leflunomide una volta al giorno per i primi tre giorni. Successivamente, la maggior parte dei pazienti necessita di:

- per l'artrite reumatoide: una dose giornaliera di 10 o 20 mg di Arava in funzione della gravità della malattia.
- Per l'artrite psoriasica: una dose giornaliera di 20 mg di Arava.

Prenda la compressa intera e con abbondante acqua.

Possono essere necessarie circa 4 settimane o più prima che lei possa iniziare ad avvertire un miglioramento delle sue condizioni. Alcuni pazienti possono avvertire ulteriori miglioramenti anche dopo 4-6 mesi di trattamento.

Generalmente, Arava viene assunto per lunghi periodi di tempo.

Se usa più Arava di quanto deve

Se lei prende una quantità di Arava superiore a quanto dovrebbe contatti il medico o cerchi di ottenere qualche altro tipo di consulenza medica. Se possibile, porti con sé le compresse o la confezione per mostrarle al medico.

Se dimentica di prendere Arava

Se lei dimentica di assumere una dose, la assuma non appena se ne sarà ricordato, a meno che non sia quasi giunto il momento di assumere la dose successiva. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa il trattamento con Arava e si rivolga **immediatamente** al medico:

- se ha avvertito una sensazione di **debolezza**, di leggerezza alla testa o di vertigine o se ha avuto **difficoltà a respirare** poiché questi segni possono indicare una reazione allergica grave,
- se ha manifestato **arrossamento cutaneo** o **ulcerazioni alla bocca** poiché questi segni possono indicare gravi reazioni allergiche a volte anche fatali (ad es. sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica, eritema multiforme, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici [DRESS]), vedere paragrafo 2.

Si rivolga **immediatamente** al medico se si manifestano:

- **pallore, stanchezza** o **ecchimosi** poiché questi possono indicare disturbi del sangue causati da uno squilibrio tra i diversi tipi di cellule che costituiscono il sangue,
- **stanchezza, dolore addominale** o **ittero** (colorazione gialla degli occhi o della pelle) poiché queste manifestazioni possono indicare patologie gravi come l'insufficienza epatica che può essere fatale,
- qualsiasi sintomo di **infezione** come **febbre, mal di gola** o **tosse** poiché questo medicinale può aumentare l'incidenza di infezioni gravi che possono causare pericolo di vita,

- **tosse o disturbi respiratori** poiché questi possono indicare problemi a carico dei polmoni (malattia interstiziale polmonare o ipertensione polmonare o nodulo polmonare),
- formicolio, debolezza o dolore inusuali alle mani o ai piedi poiché possono indicare problemi ai nervi (neuropatia periferica).

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- una lieve diminuzione del numero dei globuli bianchi (leucopenia),
- moderate reazioni allergiche,
- perdita di appetito, diminuzione del peso corporeo (solitamente non significativa),
- stanchezza (astenia),
- mal di testa, capogiri,
- sensazioni cutanee anomale come il formicolio (parestesie),
- moderato aumento della pressione arteriosa,
- colite,
- diarrea,
- nausea, vomito,
- infiammazione della bocca o ulcerazioni della bocca,
- dolori addominali,
- un aumento dei valori in alcuni test della funzionalità epatica,
- incremento della perdita dei capelli,
- eczema, cute secca, arrossamento e prurito,
- tendinite (dolore causato dall'infiammazione della guaina che ricopre i tendini in genere di piedi o mani),
- un aumento di alcuni enzimi del sangue (creatinfosfochinasi),
- problemi ai nervi delle braccia o delle gambe (neuropatia periferica).

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- una diminuzione del numero dei globuli rossi (anemia) e una diminuzione del numero delle piastrine (trombocitopenia),
- una diminuzione dei livelli di potassio nel sangue,
- ansia,
- disturbi del gusto,
- orticaria (arrossamento con prurito),
- rottura del tendine,
- un aumento dei livelli di grassi nel sangue (colesterolo e trigliceridi),
- una diminuzione dei livelli di fosfato nel sangue.

Effetti indesiderati rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1.000)

- un aumento del numero delle cellule del sangue denominate eosinofili (eosinofilia); una lieve diminuzione del numero dei globuli bianchi (leucopenia); una riduzione del numero di tutte le cellule del sangue (pancitopenia),
- aumento della pressione arteriosa,
- infiammazione del polmone (malattia interstiziale del polmone),
- un aumento in alcuni valori della funzione epatica che possono portare a condizioni cliniche gravi quali epatite e ittero,
- gravi infezioni denominate sepsi che possono essere fatali,
- un aumento di alcuni enzimi nel sangue (lattato deidrogenasi).

Effetti indesiderati molto rari (possono riguardare fino a 1 persona su 10.000)

- una marcata diminuzione di alcuni globuli bianchi (agranulocitosi),
- reazioni allergiche gravi e potenzialmente severe,
- infiammazione dei vasi sanguigni (vasculite, compresa vasculite cutanea necrotizzante),
- infiammazione del pancreas (pancreatite),
- danni epatici gravi quali insufficienza epatica o necrosi che possono essere fatali,
- reazioni gravi, talvolta fatali (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme).

Possono inoltre verificarsi, con frequenza non nota, altri effetti indesiderati quali insufficienza renale, diminuzione dei livelli di acido urico nel sangue, ipertensione polmonare, sterilità maschile (che è reversibile quando il trattamento con questo medicinale viene interrotto), lupus cutaneo (caratterizzato da rash/eritema delle aree della pelle esposte alla luce), psoriasi (insorgenza o peggioramento), DRESS e ulcera della pelle (una lesione rotonda e aperta nella pelle attraverso la quale è possibile vedere i tessuti sottostanti).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Arava

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul confezionamento esterno. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare nel confezionamento originale.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Arava

- Il principio attivo è leflunomide. Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di leflunomide.
- Gli altri componenti sono: amido di mais, povidone (E1201), crospovidone (E1202), talco (E553b), silice colloidale anidra, magnesio stearato (E470b) e lattosio monoidrato nel nucleo della compressa, così come talco (E553b), ipromellosa (E464), titanio biossido (E171) e macrogol 8000 nel rivestimento.

Descrizione dell'aspetto di Arava e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Arava 100 mg sono di colore bianco o quasi bianco e rotonde.

Impresso su un lato: ZBP.

Le compresse sono confezionate in blister.

E' disponibile una confezione da 3 compresse.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main, Germania

Produttore

Opella Healthcare International SAS

56, Route de Choisy

60200 Compiègne

Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contattati il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Questo foglio è stato aggiornato il:

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.