Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għall-Arava, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwat l-informazzjoni dwar il-prodott (PSUSA/00001837/202309) qed jiġu immarkati.

Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Arava

**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Arava 10 mg pilloli miksija b’rita.

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola fiha 10 mg ta’ leflunomide.

Eċċipjenti b’effett magħruf

Kull pillola fiha 78 mg ta’ lactose monohydrate.

Għal-lista kompluta ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b’rita.

Pillola miksija b’rita, bajda jew kważi bajda, stampata b’ZBN fuq faċċata waħda.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Leflunomide huwa indikat għall-kura ta’ pazjenti adulti li jbatu minn:

* artrite attiva, tat-tip rewmatojde bħala “mediċina antirewmatika li timmodifika l-marda” (DMARD),
* artrite psorjatika attiva.

Kura reċenti, jew flimkien ma’ mediċini tat-tip DMARD, li huma tossiċi għall-fwied jew għad-demm (e.g. methotrexate), tista’ żżid ir-riskju li jkun hemm reazzjonijiet avversi serji; għalhekk, qabel ma wieħed jibda l-kura b’leflunomide, wieħed għandu jiżen sew l-aspetti ta’ benefiċċji kontra r-riskji.

Barra minn dan, il-bidla minn leflunomide għal DMARD ieħor, mingħajr ma tkun segwita l-proċedura biex l-ewwel titneħħa din is-sustanza mill-ġisem (ara sezzjoni 4.4), tista’ żżid ir-riskju li jkun hemm reazzjonijiet avversi serji, anke wara żmien twil mill-bidla.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

It-trattament għandu jkun mibdi u ssorveljat minn speċjalisti li għandhom esperjenza fil-kura ta’ l-artrite rewmatika u l-artrite psorjatika.

Alanine aminotransferase (ALT) jew serum glutamopyruvate transferase (SGPT) u test komplut tad-demm, fejn jingħaddu ċ-ċelluli kollha, inklużi t-tipi diversi kollha taċ-ċelluli bojod u l-plejtlits, iridu jsiru simultanjament u bl-istess frekwenza:

* qabel ma jinbeda leflunomide,
* kull ġimgħatejn fl-ewwel sitt xhur tal-kura, u
* kull 8 ġimgħat minn hemm ’il quddiem (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

• Fl-artrite rewmatika: normalment, it-terapija b’leflunomide tibda b’doża ta’ kkargar ta’ 100 mg darba kuljum għal tlitt ijiem. Ir-riskju ta’ avvenimenti avversi jista’ jonqos jekk ma tintużax doża ta’ kkargar (ara sezzjoni 5.1). Id-doża irrakkomandata ta` manteniment hija ta’ 10 mg sa 20 mg ta’ leflunomide, skont is-severità (l-attività) tal-marda.

* + Fl-artrite psorjatika: it-terapija b’leflunomide tibda b’doża ta’ kkargar ta’ 100 mg darba kuljum għal tlitt ijiem.

Id-doża irrakkomandata ta’ manteniment hija ta’ 20 mg ta’ leflunomide darba kuljum (ara sezzjoni 5.1).

L-effett terapewtiku normalment jibda minn 4 sa 6 ġimgħat wara li tinbeda l-kura u tista’ tkompli titjieb minn 4 sa 6 xhur wara.

M’hemmx bżonn ta’ tibdil fid-doża f’pazjenti li għandhom insuffiċjenza ħafifa tal-kliewi.

M’hemmx bżonn ta’ tibdil fid-doża f’pazjenti ta’età ’l fuq minn 65 sena.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Arava mhux irrakkomandat għall-użu f’pazjenti taħt it-18-il sena għax l-effikaċja u s-sigurtà fl-artrite rewmatika fiż-żgħażagħ (JRA) mhumiex stabbiliti (ara sezzjoni 5.1 u 5.2).

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Il-pilloli Arava huma għall-użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ b’ammont adegwat ta’ likwidu. L-ammont ta’ leflunomide li jiġi assorbit ma jiġix affetwat jekk jittieħed ma’ l-ikel.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

* Sensitività eċċessiva (speċjalment jekk kellhom preċedentement is-sindromu Stevens-Johnson, in-nekrożi tossika u esfoljattiva tal-ġilda, l-eritema multiforme) għas-sustanza attiva, għall-prodott metaboliku attiv prinċipali teriflunomide jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
* Pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied,
* Pazjenti li għandhom stat ta’ defiċjenza immunoloġika e.g. l-AIDS,
* Pazjenti li għandhom indeboliment sinifikanti fil-funzjoni tal-mudullun, jew anemija sinifikanti, lewkopenja, newtropenja jew tromboċitopenja u dawn jekk dovuti għal kwalunkwe kawża, għajr dik ta’ l-artrite rewmatika jew psorjatika,
* Pazjenti b’infezzjonijiet severi, (ara sezzjoni 4.4),
* Pazjenti b’indeboliment moderat jew sever tal-kliewi, għax m’hemmx esperjenza klinika biżżejjed f’dawn il-pazjenti,
* Pazjenti li għandhom livelli baxxi ħafna tal-proteini fid-demm, e.g. is-sindromu nefrotiku,
* Nisa tqal b’tarbija, jew dawk in-nisa li għadhom fl-età li jkollhom it-tfal u mhux qegħdin jużaw kontraċettivi effettivi waqt il-kura b’leflunomide, u wara, sakemm il-livelli fil-plażma tal-prodott metaboliku attiv ikunu ’l fuq minn 0.02 mg/L (ara sezzjoni 4.6). It-tqala trid tkun eskluża qabel tinbeda l-kura b’lefunomide,
  + Nisa li qed ireddgħu. (ara wkoll sezzjoni 4.6).

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

It-teħid flimkien ta’ mediċini tal-klassi tad-DMARD li huma tossiċi għall-fwied u għad-demm (e.g. methotrexate) mhux irrakkomandat.

Il-prodott metaboliku attiv ta’ leflunomide, A771726, għandu *half-life* twila, ġeneralment 1 sa 4 ġimgħat. Jista` jkun hemm effetti mhux mixtieqa u serji (e.g. tossiċità għall-fwied jew għad-demm u reazzjonijiet allerġiċi, ara hawn taħt), anke meta l-kura b’leflunomide titwaqqaf. Għalhekk, meta jkun hemm dawn l-effetti tossiċi, jew jekk għal xi raġuni oħra A771726 għandu jiġi mneħħi malajr mill-ġisem, il-proċedura li tneħħi din ta’ l-aħħar mill-ġisem trid tkun segwita. Il-proċedura tista’ tiġi rrepetuta kif klinikament meħtieġa.

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

Reazzjonijiet fil-fwied

Każijiet rari ta’ ħsara severa fil-fwied, inklużi dawk fatali, kienu rrapportati waqt il-kura b’leflunomide. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ġraw fl-ewwel 6 xhur tal-kura. Fil-biċċa l-kbira ta` dawn il-każijiet, it-trattament kien qed jittieħed flimkien ma’ prodotti mediċinali oħra, li huma tossiċi għall-fwied. Huwa meqjus essenzjali li l-osservazzjoni, skont ir-rakkomandazzjonijiet, tkun segwita mill-qrib.

Il-livell ta’ l-ALT (SGPT) għandu jiġi ċċekjat qabel tibda l-kura b’leflunomide, u għandu jsir bl-istess frekwenza tat-testijiet ta’ l-għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demm (kull ġimgħatejn) matul l-ewwel sitt xhur ta’ kura, u wara dan, kull 8 ġimgħat.

F’każ li l-livelli ta’ l-ALT (SGPT) ikunu għoljin minn darbtejn sa 3 darbiet l-ogħola limitu tan-normal, trid titqies jekk għandiex titnaqqas id-doża minn 20 mg għal 10 mg, u l-osservazzjoni għandha ssir kull ġimgħa. Jekk il-livelli ta’ l-ALT (SGPT) huma għoljin aktar minn darbtejn l-ogħla livell tan-normal u jippersistu, jew jekk l-ALT elevat ikun akbar minn 3 darbiet l-ogħla livell tan-normal, leflunomide irid jitwaqqaf u l-proċeduri biex jitneħħa mill-ġisem jinbdew. Huwa irrakkomandat li tibqa’ ssir l-osservazzjoni ta` l-enżimi tal-fwied wara li titwaqqaf il-kura b’leflunomide, sakemm il-livelli ta’ l-enżimi tal-fwied jinnormaliżżaw.

Minħabba r-riskju ta` effetti addittivi u tossiċi fuq il-fwied, huwa irrakkomandat li l-konsum ta’ l-alkoħol, waqt il-kura b’leflunomide, jieqaf.

Peress li l-prodott metaboliku attiv ta` leflunomide, A771726, jintrabat sew mal-proteina fid-demm u jitneħħa permezz tal-metaboliżmu tal-fwied u s-sekrezzjoni biljari, il-livelli ta’ A771726 fil-plażma mistennija li jiżdiedu f’pazjenti li għandhom livelli baxxi ta’ proteini fid-demm. Arava huwa kontra‑indikat f’pazjenti li għandhom livelli baxxi ħafna ta’ proteini fid-demm jew indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Reazzjonijiet ematoloġiċi

Flimkien ma’ l-ALT, il-għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demm, inklużi t-tipi diversi taċ-ċelluli bojod, kif ukoll il-plejtlits, għandu jsir qabel ma tinbeda l-kura b’leflunomide, kif ukoll kull ġimgħatejn fl-ewwel 6 xhur tal-kura, u wara dan kull 8 ġimgħat.

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

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

Użu flimkien ma’ trattamenti oħra

S’issa, l-użu ta` leflunomide flimkien mal-mediċini kontra l-malarja użati fir-rewmatiżmu, (e.g. chloroquine u hydroxychloroquine), deheb li jingħata sew fil-muskoli kif ukoll mill-ħalq, D-penicillamine, azathioprine u sustanzi oħra li jrażżnu l-istat immuni inklużi l-inibituri alfa tal-Fattur ta’ Nekrosi Tumurali, għadu ma ġiex studjat biżżejjed f’studji magħmulin b’mod arbitrarju (bl-eċċezzjoni ta’ methotrexate, ara sezzjoni 4.5). Ir-riskju assoċjat ma’ terapija konkomittanti, speċjalment għal tul ta` żmien, għadu mhux magħruf. Peress li terapija bħal din tista’ tkun addizjonali jew anke sinerġika fir-rigward tat-tossiċità (e.g. tossiċità għall-fwied u għad-demm), it-teħid flimkien ma’ prodott ieħor tal-klassi tad-DMARD (e.g. methotrexate) mhux ta’ min jirrakkomandah.

Mhux irrakkomandat it-teħid flimkien ta’ teriflunomide u leflunomide, peress li leflunomide huwa l-kompost oriġinali ta’ teriflunomide.

Meta ssir il-bidla għal kuri oħra

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

L-istess jista’ jingħad għal kura li tkun ittieħdet reċentement b’prodotti mediċinali li jagħmlu effett tossiku fil-fwied u fid-demm (eż. methotrexate). Dawn jistgħu jikkawżaw aktar effetti mhux mixtieqa; għalhekk, l-kura b’ leflunomide għandha tkun ikkonsidrata skont l-aspetti ta’ benefiċji kontra r-riskji u huwa irrakkomandat li jkun hemm osservazzjoni aktar mill-qrib fil-fażi inizjali wara li ssir il-bidla fil-mediċina.

Reazzjonijiet fil-ġilda

F’każ ta’ stomatite bl-ulċeri, leflunomide għandu jitwaqqaf.

Każjiet rari ħafna tas-sindrome ta’ Stevens-Johnson jew in-nekrożi tossika u esfoljattiva tal-ġilda u Reazzjoni għall-Mediċina b’Eosinofilja u Sintomi Sistemiċi (DRESS) kienu rrapportati f’pazjenti fuq leflunomide. Hekk kif wieħed jinduna b’reazzjonijiet tal-ġilda u/jew tal-mukoża li jistgħu jqajmu suspett ta’ dawn ir-reazzjonijiet severi, Arava u kwalunkwe trattament ieħor assoċjat miegħu, għandhom jitwaqqfu kompletament, u l-proċedura biex jitneħħa leflunomide kollu mill-ġisem tinbeda minnufih. Huwa essenzjali li din issir bir-reqqa kollha f’dawn il-każijiet. F’każijiet bħal dawn, l-użu mill-ġdid ta’ leflunomide huwa kontra‑indikat (ara sezzjoni 4.3).

Wara l-użu ta’ leflunomide, ġew irrapportati psorijażi pustulari u li l-psorijażi tmur għall-agħar. Wieħed jista’ jikkunsidra jwaqqaf il-kura meta titqies il-marda tal-pazjent u l-passat mediku tiegħu.

Jistgħu jseħħu ulċeri fil-ġilda f’pazjenti waqt it-terapija b’leflunomide. Jekk jiġi ssuspettat li l-ulċeri fil-ġilda huma assoċjati ma’ leflunomide jew jekk l-ulċeri fil-ġilda jippersistu minkejja terapija xierqa, wieħed għandu jikkunsidra jwaqqaf leflunomide u ssir proċedura kompluta ta’ *washout*. Id-deċiżjoni sabiex jerġa’ jinbeda leflunomide wara l-ulċeri fil-ġilda għandha tkun ibbażata fuq il-ġudizzju kliniku ta’ fejqan adegwat tal-feriti.

Jista’ jkun hemm dewmien fil-fejqan tal-ferita wara operazzjoni kirurġika f’pazjenti fuq terapija b’leflunomide. Abbażi ta’ evalwazzjoni individwali, jista’ jiġi kkunsidrat li t-trattament b’leflunomide jiġi sospiż fil-perjodu madwar l-operazzjoni kirurġika u ssir proċedura ta’ *washout* kif deskritt aktar ’l isfel. F’każ ta’ sospensjoni, id-deċiżjoni sabiex jerġa’ jinbeda leflunomide għandha tkun ibbażata fuq il-ġudizzju kliniku ta’ fejqan adegwat tal-ferita.

Infezzjonijiet

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

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

Qabel ma tinbeda l-kura, il-pazjenti kollha għandhom jiġu evalwati għal tuberkulosi attiva jew inattiva (“rieqda”), skont ir-rakkomandazzjonijiet lokali. Dan jista’ jinkludi l-passat mediku, il-possibbiltà ta’ kuntatt preċedenti mat-tuberkulosi u/jew skreening xieraq bħal x-ray tal-pulmun, test ta’ reazzjoni għat-tuberkulin u/jew analiżi permezz ta’ *interferon-gamma release*, skont il-bżonn. Dawk kollha li jistgħu jiktbu riċetta għal leflunomide, ma jridux jinsew ir-riskju ta’ riżultati negattivi falzi fit-test tar-reazzjoni għat-tuberculin f’pazjenti morda b’mod serju jew b’defiċjenza fis-sistema immuni. Pazjenti b’passat mediku ta’ tubekulosi għandhom jiġu mħarsa mill-viċin minħabba l-possibbiltà tar-reattivazzjoni tal-infezzjoni.

Reazzjonijiet respiratorji

Disturbi ta’ l-*interstitium* tal-pulmun, kif ukoll każijiet rari ta’ ipertensjoni pulmonari u noduli pulmonari ġew irrapportati waqt it-trattament b’leflunomide (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskju ta’ mard tal-*interstitium* tal-pulmun u ta’ ipertensjoni pulmonari jista’ jiżdied f’pazjenti bi storja ta’ disturbi ta’ l-*interstitium* tal-pulmun. Disturbi ta’ l-*interstitium* tal-pulmun huwa potenzjalment fatali, li jista’ jiġri b’mod akut waqt it-terapija. Is-sintomi pulmonari, bħas-sogħla u l-qtugħ ta’ nifs, jistgħu jiġġustifikaw il-waqfien tat-terapija u jirrikjedu investigazzjoni ulterjuri, kif inhu xieraq.

Newropatija periferika

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

Kolite

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

Pressjoni tad-demm

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

Prokreazzjoni (rakkomandazzjonijiet għall-irġiel)

Il-pazjenti maskili għandhom ikunu konxji tal-possibbiltà ta’ tossiċità fuq il-fetu, ikkawżata mill-missier. Miżuri kontraċettivi ta’ min jorbot fuqhom waqt it-trattament b’leflunomide għandhom ukoll ikunu garantiti.

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

Fiż-żewġ każijiet, il-livelli ta’ A771726 fil-plażma jridu jitkejjlu fil-bidu. Aktar tard, il-livell ta’ A771726 fil-plażma jrid jerġa’ jitkejjel wara perijodu ta’ mhux anqas minn 14-il jum. Jekk il-livelli fil-plażma jkunu inqas minn 0.02 mg/l, u wara stennija ta’ mhux anqas minn 3 xhur, ir-riskju ta’ tossiċità għall-fetu huwa żgħir ħafna.

Il-proċedura biex jitneħħa leflunomide mill-ġisem

Għandu jingħata 8 g colestyramine 3 darbiet kuljum. Minnflok, jista’ jingħata 50 g ta’ charcoal mediċinali attivat 4 darbiet kuljum. Il-proċedura tat-tneħħija sħiħa hija normalment ta’ 11-il jum. It-tul ta’ żmien jista’ jkun modifikat skont ir-reperti kliniċi u dawk tal-laboratorju.

Lactose

Arava fih il lactose. Pazjenti bi problemi rari u ereditarji t’intolleranza għall-galaktosju, id-defiċjenza ta’ l-enżima *lactase* tat-tip Lapp, jew il-malassorbiment tal-glukusju-galaktosju, m’għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Interferenza b'determinazzjoni taʼ livelli taʼ kalċju jonizzat

Il-kejl tal-livelli taʼ kalċju jonizzat jistaʼ juri tnaqqis falz fil-valuri taħt il-kura bʼleflunomid u/jew teriflunomid (il-metabolit attiv taʼ leflunomid) skont it-tip taʼ analizzatur taʼ kalċju jonizzat użat (pereżempju analizzatur bil-gass tad-demm). Għaldaqstant, il-plawsibbiltà taʼ tnaqqis osservat fil-livelli taʼ kalċju jonizzat jeħtieġ li jiġi indirizzat fʼpazjenti taħt il-kura bʼleflunomid jew teriflunomid. Fʼkaż taʼ kejl dubjuż, huwa rakkomandat li tiġi determinata l-konċentrazzjoni totali tal-kalċju fis-serum aġġustat għall-albumina.

* 1. **Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Studji ta’ interazzjoni twettqu biss f’adulti

Żieda fl-effetti mhux mixtieqa jistgħu jokkorru f`każ ta’ użu reċenti jew konkomittanti ta’ prodotti mediċinali epatotossiċi jew ematotossiċi jew meta l-kura b’leflunomide tkun segwita bl-użu ta’ dawn il-prodotti mediċinali, mingħajr perijodu tat-tneħħija (ara wkoll il-gwida li tikkonċerna l-użu ta’ trattamenti b’sustanzi konkomittanti, sezzjoni 4.4). Għalhekk, l-osservazzjoni mill-qrib tal-parametri ta’ l-enżimi tal-fwied u dawk tad-demm hija irrakkomandata li ssir fil-fażi tal-bidu wara l-bidla.

Methotrexate

Fi studju żgħir (n = 30) fejn leflunomide (10 sa 20 mg kuljum) ingħata ma’ methotrexate (10 sa 25 mg fil-ġimgħa), il-livelli ta’ l-enżimi tal-fwied żdiedu minn darbtejn sa 3 darbiet aktar f’5 minn 30 pazjent. Dawn il-livelli għoljin niżlu kollha, 2 minnhom meta tkomplew jingħataw iż-żewġ prodotti mediċinali, fil-waqt li fit-3 l-oħra wara li twaqqaf leflunomide. Kien hemm żieda ta’ aktar minn 3 darbiet f’ 5 pazjenti oħra. Anke dawn kienu riżolti, 2 bit-tkomplija tal-kura biż-żewġ prodotti mediċinali, waqt li fi 3 wara li twaqqaf leflunomide.

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

Tilqim

M’hemmx tagħrif kliniku dwar l-effikaċja u s-sigurtà tat-tilqim waqt il-kura b’leflunomide. It-tilqim b’vaċċini ħajjin u attenwati, madanakollu, mhux irrakkomandat. Wieħed għandu jżomm f’moħħu l-*half-life* twila ta`leflunomide, meta jkun qed jikkunsidra li jingħata vaċċin ħaj u attenwat wara li jkun twaqqaf it-teħid ta’ Leflunomide Winthrop.

Warfarin u antikoagulanti coumarine oħra

Kien hemm rapporti ta’ każijiet ta’ żieda fil-ħin ta’ prothrombin, meta leflunomide u warfarin jittieħdu flimkien. Kienet osservata interazzjoni farmakodinamika bejn warfarin u A771726 f’studju ta’ farmakoloġija klinika (ara aktar ’l isfel). Għalhekk, meta jkun hemm ukoll it-teħid ta’ warfarin, huwa rrakkomandat li l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) jiġi segwit u mmonitorjat mill-viċin.

NSAIDS/ Kortikosterojdi

Jekk il-pazjent diġà qiegħed fuq is-sustanzi mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni (NSAIDs), u/jew l-kortikosterojdi, dawn jistgħu jitkomplew wara li jinbeda leflunomide.

L-effett ta’ prodotti mediċinali oħra fuq leflunomide:

*Cholestyramine jew charcoal attivat*

Huwa rrakkomandat li l-pazjenti li qed jirċievu leflunomide m’għandhomx ikunu ikkurati b’ colestyramine jew bit-trab ta’ charcoal mediċinali attivat , għax dan iwassal għal tnaqqis mgħaġġel u sinifikanti fil-livell ta’ l-A771726 fil-plażma (il-prodott attiv tal-metaboliżmu ta` leflunomide; ara wkoll sezzjoni 5). Il-mekkaniżmu nvolut huwa maħsub li jinterrompi ir-reċiklaġġ enteroepatiku u/jew id-dijaliżi gastro-intestinali ta’ A771726.

*Inibituri u stimulaturi ta’ CYP450*

Studji ta’ inibizzjoni *in vitro* f’mikrosomi umani tal-fwied jissuġġerixxu li ċ-ċitokromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 u 3A4 huma involuti fil-metaboliżmu ta’ leflunomide. Studju *in vivo* dwar l-interazzjoni leflunomide u cimetidine (inibitur dgħajjef u mhux speċifiku taċ-ċitokromju P450 (CYP)) wera li ma kellux impatt sinifikanti fuq l-espożizzjoni ta’ A771726. Wara t-teħid konkomittanti ta’ doża waħda ta’ leflunomide, f’pazjenti li kienu qed jieħdu dożi multipli ta` rifampicin (stimulatur mhux speċifiku taċ-ċitokromju P450), il-livelli l-aktar għoljin ta’ A771726 żdiedu b’madwar 40%, fil-waqt li l-AUC ma nbidlitx b’mod sinifikanti. Il-mekkaniżmu ta’ dan l-effett mhux ċar.

L-effett ta’ leflunomide fuq prodotti mediċinali oħra:

*Kontraċettivi orali*

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

L-istudji ta’ interazzjoni farmakokinetika u farmakodinamika li ġejjin saru b’ A771726 (il-prodott metaboliku attiv prinċipali ta’ leflunomide). Peress li fid-dożi rakkomandati interazzjonijiet simili bejn mediċina u oħra ma tistax tiġi eskluża għal leflunomide, ir-riżultati tal-istudji u r-rakkomandazzjonijiet li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati f’pazjenti kkurati b’leflunomide:

Effett fuq repaglinide (substrat ta’ CYP2C8)

Kien hemm żieda fil-medja tas-Cmax u tal-AUC (1.7 u 2.4 darbiet rispettivament) ta' repaglinide, wara l-għoti ta' dożi ripetuti ta' A771726 u dan jissuġġerixxi li A771726 hu inibitur ta' CYP2C8 *in vivo*. Għalhekk,huwa rrakkomandat li bl-użu fl-istess ħin ta’ prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati minn CYP2C8, bħal repaglinide, paclitaxel, pioglitazone jew rosiglitazone, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għax jista’ jkollhom espożizzjonijiet aktar għolja.

Effett fuq il-kaffeina (substrat ta’ CYP1A2)

Dożi ripetuti ta' A771726 naqqsu l-medja tas-Cmax u l-AUC ta' kaffeina (substrat ta' CYP1A2) bi 18% u 55%, rispettivament, u dan jissuġġerixxi li A771726 jista' jkun stimulatur dgħajjef ta' CYP1A2 *in vivo*. Għalhekk, prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati minn CYP1A2 (bħal duloxetin, alosetron, theophylline u tizanidine) għandhom jintużaw b'kawtela matul il-kura għax jista’ jkun hemm tnaqqis fl-effikaċja ta’ dawn il-prodotti.

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

Kien hemm żieda fil-medja tas-Cmax u tal-AUC (1.43 u 1.54 darbiet rispettivament) ta' cefaclor, wara l-għoti ta' dożi ripetuti ta' A771726, u dan jissuġġerixxi li A771726 hu inibitur ta' OAT3 *in vivo*. Għalhekk, meta jingħata flimkien ma' substrati ta' OAT3, bħal cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexate u zidovudine, il-kawtela hi rrakkomandata.

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

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

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

Kien hemm żieda fil-medja tas-Cmax u l-AUC0-24 (1.58 u 1.54 darbiet, rispettivament) ta' ethinylestradiol, u fis-Cmax u l-AUC0-24 (1.33 u 1.41 darbiet, rispettivament) ta' levonorgestrel, wara l-għoti ta' dożi ripetuti ta' A771726. Filwaqt li din l-interazzjoni mhix mistennija li taffettwa b'mod avvers l-effikaċja ta' kontraċettivi orali, wieħed għandu jagħti każ tat-tip ta’kura ta’ kontraċettiv orali li tingħata.

L-effett fuq warfarin (substrat ta’ CYP2C9)

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

* 1. **Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

Il-prodott metaboliku attiv ta’ leflunomide A771726 kien huwa maħsub li jista’ jagħmel difetti serji tat-twelid meta jingħata waqt it-tqala. Arava m’għandux jingħata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa sentejn wara it-trattament (ara “perijodu ta’ stennija” hawn isfel), jew sa 11-il jum wara it-trattament (ara “ż-żmien imqassar biex jitneħħa leflunomide”, hawn isfel).

Il-pazjenta għandha tingħata l-parir li jekk jittardjalha l-pirjid, jew għal xi raġuni oħra tissusspetta li hija tqila, għandha tavża lit-tabib immedjatament biex isirilha test tat-tqala, u jekk dan ikun pożittiv, it-tabib u l-pazjent għandhom jiddiskutu r-riskju għat-tqala. Huwa possibbli li meta jitniżżel malajr il-livell tal-prodott metaboliku attiv, billi tintuża l-proċedura tat-tneħħija deskritta hawn taħt, hekk kif mill-ewwel jittardja l-pirjid, jista’ jitnaqqas ir-riskju għall-fetu b’leflunomide.

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

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

*Żmien ta’ stennija*

Il-livelli fil-plażma ta’ A771726 huma mistennija li jkunu ’l fuq minn 0.02 mg/L għal żmien twil. Il-livell mistenni jonqos taħt dak ta’ 0.02 mg/L wara madwar sentejn li titwaqqaf il-kura b’leflunomide.

Wara perijodu ta’ stennija ta’ sentejn, il-livell ta’ A771726 fil-plażma għandu jitkejjel għall-ewwel darba. Wara, il-livell ta’ A771726 fil-plażma għandu jerġa’ jkun iċċekkjat mhux inqas minn 14-il jum wara. Jekk il-livelli fil-plażma taż-żewġ kampjuni huma inqas minn 0.02 mg/L, mhux mistenni li jkun hemm riskju teratoġeniku.

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

*Il-proċedura biex jitneħħa leflunomide mill-ġisem*

Wara li jitwaqqaf it-trattament ta’ leflunomide

* jingħata 8 g colestyramine 3 darbiet kuljum għall-perijodu ta’ 11-il jum
* inkella, 50 g ta’ trab ta’ charcoal mediċinali attivat li jittieħed 4 darbiet kuljum għall-perijodu ta’ 11-il jum.

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

Nisa li jistgħu jkollhom it-tfal, għandhom ikunu avżati li ż-żmien ta’ stennija huwa ta’ sentejn wara li l-kura titwaqqaf u qabel ma jistgħu joħorġu tqal. Jekk il-perijodu ta’ stennija ta-’ madwar sentejn, b’metodu kontraċettiv ta’ min jorbot fuqu, mhux prattikabbli, il-profilassi bil-proċedura tat-tneħħija tista’ tkun irrakkomandata.

Kemm colestyramine, kif ukoll t-trab ta’ charcoal mediċinali attivat, jistgħu jeffetwaw l-assorbiment ta’ l-estroġeni u l-proġestoġeni. Dan jista’ ma jiżgurax kontraċezzjoni ta’ min jorbot fuqha, bil-kontraċettivi orali, waqt il-proċedura tat-tneħħija bil-colestyramine u trab ta’ charcoal mediċinali attivat . L-użu ta’ metodi oħra ta’ kontraċezzjoni huwa irrakkomandat.

Treddigħ

Studji fl-annimali wrew li leflunomide, jew il-prodotti metaboliċi tiegħu, jgħaddu fil-ħalib tas-sider. Għalhekk, nisa li qegħdin ireddgħu m’għandhomx jieħdu leflunomide.

Fertilità

Ir-riżultati ta’ studji dwar il-fertilità fl-annimali ma wrew ebda effett fuq il-fertilità kemm maskili u kemm femminili iżda ġew osservati effetti avversi fuq l-organi riproduttivi maskili f’studji ta’ tossiċità b’dożaġġ ripetut (ara sezzjoni 5.3).

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

F’każ ta’ effetti mhux mixtieqa, bħal sturdament, il-ħila tal-pazjent biex jikkonċentra u jirreaġixxi kif xieraq, tista’ tonqos. F’każijiet bħal dawn il-pazjenti għandhom jieqfu milli jsuqu vetturi u jużaw il-magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar) irrapportati bi leflunomide huma: żieda ħafifa fil-pressjoni tad-demm, lewkopenja, parasteżija, uġigħ ta’ ras, sturdament, dijarrea, tqalligħ, rimettar, disturbi tal-mukuża fil-ħalq (e.g. stomatite bl-afte, ulċeri tal-ħalq), uġigħ addominali, twaqqigħ tax-xagħar aktar minn normal, ekżema, raxx (jinkludi raxx ikkaratteriżżat minn titbigħ u ponot), ħakk, ġilda xotta, tenosynovitis, żieda fi CPK, anoreksja, telf fil-piż (normalment mhux sinifikanti), astenja, reazzjonijiet allerġiċi ħfief u livelli għoljin tal-parametri tal-fwied (l-enżimi *transaminases* [speċjalment ALT], anqas spiss gamma-GT, *alkaline phosphatase*, bilirubin).

Klassifika tal-frekwenzi mistennija:

Komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100); rari (≥1/10,000 sa <1/1,000); rari ħafna (<1/10,000); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

F’kull sezzjoni ta’ frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjeta’ tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

*Infezzjonijiet u infestazzjonijiet*

Rari: infezzjonijiet severi, inkluż sepsis li tista’ tkun fatali

Bħal sustanzi oħra li għandhom potenzjal immunosoppressiv, leflunomide jista’ jżid is-suxxettibbiltà għall-infezzjonijiet, inklużi dawk opportunistiċi (ara wkoll sezzjoni 4.4). Għalhekk, l-inċidenza totali ta’ infezzjonijiet tista’ tiżdied (partikolarment ir-rinite, il-bronkite u l-pulmonite).

*Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)*

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

*Disturbi tad demm u tas-sistema limfatika*

Komuni: lewkopenja (lewkoċiti >2 G/L)

Mhux komuni: anemija, tromboċitopenja ħafifa (plejtlets <100 G/L)

Rari: panċitopenja (probabilment minn mekkaniżmu anti-proliferattiv), lewkopenja (lewkoċiti <2 G/L), esinofilja,

Rari ħafna: għadd baxx ħafna tal-granuloċiti

L-użu reċenti, konkomittanti jew konsekuttiv, ta’ sustanzi potenzjalment tossiċi għall-mudullun, jistgħu jkunu assoċjati ma’ riskju akbar ta’ effetti avversi ematoloġiċi.

*Disturbi fis-sistema immuni*

Komuni: reazzjonijiet allerġiċi ħfief

Rari ħafna: reazzjonijiet severi anafilattiċi jew reazzjonijiet anafilattojdi, vaskulite, li tinkludi l-vaskulite nekrotika tal-ġilda

*Disturbi fil- metaboliżmu u n-nutrizzjoni*

Komuni: żieda fi CPK

Mhux komuni: livell baxx ta’ potassju fid-demm, iperlipidemja, ipofosfatimja

Rari: żieda f’LDH

Mhux magħruf: ipojuriċimja

*Disturbi psikjatriċi*

Mhux komuni: anzjetà

*Disturbi fis-sistema nervuża*

Komuni: parasteżija, uġigħ ta’ ras, sturdament, newropatija periferika

*Disturbi fil-qalb*

Komuni: żieda ħafifa fil-pressjoni tad-demm

Rari: żieda qawwija fil-pressjoni tad-demm

*Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali*

Rari: disturbi ta’ l-*interstitium* tal-pulmun (inkluża l-pulmonite interztizjali), li tista’ tkun fatali

Mhux magħruf: ipertensjoni pulmonari, nodulu pulmonari

*Disturbi gastro-intestinali*

Komuni: kolite inkluż kolite mikroskopika bħal kolite limfoċitika, kolite kollaġenuża, dijarea, tqalligħ, rimettar, disturbi tal-mukuża fil-ħalq (e.g. stomatite bl-afte, ulċeri tal-ħalq), uġigħ addominali

Mhux komuni: disturbi tat-tegħim

Rari ħafna: pankrejatite

*Disturbi fil-fwied u fil-marrara*

Komuni: livelli għoljin tal-parametri tal-fwied (l-enżimi *transaminases* [speċjalment ALT], anqas spiss gamma-GT, *alkaline phosphatase*, bilirubin

Rari: epatite, suffejra/kolestażi

Rari ħafna ħsara severa tal-fwied bħal insuffiċjenza tal-fwied u nekrosi akuta tal-fwied, li jistgħu jkunu fatali.

*Disturbi fil-ġilda u fil-tessuti ta’ taħt il-ġilda*

Komuni: twaqqigħ tax-xagħar aktar minn normal, ekżema, raxx (jinkludi raxx ikkaratteriżżat minn titbigħ u ponot), ħakk, ġilda xotta,

Mhux komuni: urtikarja

Rari ħafna: in-nekroliżi tossika tal-ġilda, is-sindrome ta’ Stevens-Johnson, eritema multiforme

Mhux magħruf lupus eritematożu kutanju, psorijażi pustulari jew il-psorijażi tmur għall-agħar, Reazzjoni għall-Mediċina b’Eosinofilja u Sintomi Sistemiċi (DRESS), ulċeri fil-ġilda

*Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue*

Komuni: tenosinovite

Mhux komuni: qtugħ ta’ l-għerq tal-muskolu

*Distrubi fil-kliewi u fis-sistema urinarja*

Mhux magħruf: insuffiċjenza renali

*Disturbi fis-sistema reproduttiva u fis-sider*

Mhux magħruf tnaqqis marġinali (u riversibbli) fil-konċentrazzjoni ta’ l-isperma, l-għadd sħiħ ta’ l-ispermi, u ċ-ċaqlieq mgħaġġel u progressiv

*Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata*

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

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Sintomi

Kien hemm rapporti ta’ pazjenti li kienu qegħdin jieħdu dożi eċċessivi u fit-tul ta’ Arava, b’dożaġġ sa ħames darbiet akbar kuljum minn dak irrakkomandat, kif ukoll rapporti ta’ dożi eċċessivi u akuti, fl-adulti u fit-tfal. Fil-maġġoranza tal-każjiet fejn kienu qegħdin jittieħdu dożi eċċessivi, ma kienx hemm rapporti ta’ effetti avversi. L-effetti avversi konsistenti mal-profil ta’ sigurtà ta’ leflunomide kienu: uġigħ addominali, dardir, dijarrea, livelli għoljin ta’ l-enżimi tal-fwied, anemija, lewkopenja, ħakk u raxx.

Trattament

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

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

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

Studji fuq id-dijaliżi tad-demm u pazjenti CAPD (dawk fuq saqajhom li qegħdin jagħmlu dijaliżi kronika mill-peritonew) juru li l-A771726, il-prodott metaboliku ewlieni ta’ leflunomide, mhux dijaliżżabbli.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi selettivi li jbaxxu l-immunità, kodiċi ATC: L04AK01.

Farmakoloġija fil-bniedem

Leflunomide huwa sustanza b’karatteristiċi anti-proliferattivi li taġixxi bħala prodott anti-rewmatoloġiku.

Farmakoloġija fl-annimali

Leflunomide huwa effettiv f’mudelli ibbażati fuq annimali bl-artrite, u mard ieħor awto‑immunoloġiku u t-trapjanti, l-aktar meta jingħata waqt il-fażi ta’ sensitiżazzjoni. Għandu karatteristiċi immunosuppressivi u li jikkontrollaw r-reazzjonijiet immunoloġiċi, jaġixxi bħala sustanza anti‑proliferattiva, u juri karatteristiċi anti-infjammatorji. Leflunomide użat f’mudell ta’annimali b’mard awto-immunoloġiku, juri l-aħjar effett protettiv meta jingħata fil-fażi bikrija ta’ mard progressiv.

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

Mekkaniżmu ta’azzjoni

A771726, li huwa il-prodott metaboliku attiv ta’ leflunomide, jinibixxi l-enżima *dihydroorotate* *dehydrogenase* (DHODH) fil-bniedem, u juri attività anti‑proliferattiva.

Effikaċja klinika u sigurtà

## *Artrite rewmatika*

L-effikaċja ta’ Arava fil-kura ta’ l-artrite rewmatika ntweriet f’ 4 provi ikkontrollati (1 fil-fażi II u 3 fil-fażi III). Fl-istudju tal-fażi II, YU203, 402 pazjenti li kellhom l-artrite rewmatika attiva kienu mqassmin, mingħajr għażla, f’erba’ gruppi: dawk bil-plaċebo (n = 102) u dawk b’5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) jew 25 mg (n = 104) leflunomide kuljum. It-tul tal-kura kien ta’ 6 xhur.

Il-pazjenti kollha fuq leflunomide fil-provi tal-fażi III inbdew fuq doża inizjali ta’ 100 mg għal tlett ijiem.

L-istudju MN301 kien fih 358 pazjent li kellhom l-artrite rewmatika attiva. Dawn kienu mqassmin, mingħajr għazla, fi tlett gruppi: dawk li ngħataw 20 mg leflunomide kuljum (n = 133), dawk li ngħataw 2 g sulphasalazine kuljum (n = 133) jew il-plaċebo (n = 92). It-tul tal-kura kien ta’ 6 xhur.

L-istudju MN303, li kien *blinded* ma kienx obbligatorju u kien twil 6 xhur; u sar bħala kontinwazzjoni tal-MN301, mingħar ma kien ikkontrollat bil-plaċebo. Hawnhekk, kien ikkomparat l-effett ta’ leflunomide ma’ sulphasalazine f’medda ta’ 12-il xahar.

Fl-istudju MN302 999 pazjent bl-artrite rewmatika attiva tqassmu f’żewġ gruppi, wieħed fejn ingħataw 20 mg leflunomide kuljum (n = 501), u l-ieħor fejn ingħataw 7.5 mg methotrexate fil-ġimgħa, b’żieda għall-15 mg fil-ġimgħa (n = 498). It-teħid addizzjonali ta’ folate ma kienx obbligatorju u ntuża biss minn 10% tal-pazjenti. Il-kura damet 12-il xahar.

Fl-istudju US301, tqassmu, mingħajr għażla, 482 pazjent bl-artrite rewmatika attiva fi tliet gruppi: dawk li ngħataw 20 mg leflunomide kuljum (n = 182), dawk li ingħataw 7.5 mg methotrexate fil-ġimgħa b’żieda għall-15 mg fil-ġimgħa (n = 182) u dawk bil-plaċebo (n = 118). Il-pazjenti kollha ngħataw 1 mg folate bid. Il-kura damet 12-il xahar.

Leflunomide, f’doża ta’ mhux inqas minn 10 mg kuljum (minn 10 sa 25 mg fl-istudju YU203, 20 mg fl-istudji MN301 u US301), kien superjuri għall-plaċebo, u statistikament sinifikanti, fit-tnaqqis tas-sinjali u s-sintomi ta’ l-artrite rewmatika fit-3 provi kollha ikkontrollati bil-plaċebo. Ir-rati ta’ rispons skont l-ACR (il-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija) fl-istudju YU203 kienu 27.7% bil-plaċebo u 31.9% b’5 mg, 50.5% b’10 mg u 54.5% b’25 mg, kuljum. Fil-provi tal-fażi III, ir-rati ta’ rispons skont l-ACR għal 20 mg leflunomide kuljum kontra l-plaċebo, kienu ta’ 54.6% kontra 28.6% (studju MN301), u 49.4% kontra 26.3% (studju US301). Wara 12-il xahar ta’ kura attiva, ir-rati ta’ rispons skont l-ACR fil-pazjenti fuq leflunomide kienu 52.3% (studji MN301/303), 50.5% (studju MN302) u 49.4% (studju US301), ikkomparati ma’ 53.8% (studji MN301/303) tal-pazjenti fuq sulphasalzine, 64.8% (studju MN302), u 43.9% (studju US301) tal-pazjenti fuq methotrexate. Fl-istudju MN302 leflunomide kien anqas effettiv minn methotrexate b’mod sinifikanti. Madankollu, fl-istudju US301 ma kienx hemm differenzi sinifikanti bejn leflunomide u methotrexate fil-parametri t’effikaċja primarja. Ma ntwerietx differenza bejn leflunomide u sulphasalazine (studju MN301). L-effett tal-kura b’leflunomide deher għeluq ix-xahar, stabiliżża f’perijodu ta’ bejn 3 u 6 xhur u nżamm tul il-kors tal-kura.

Studju *randomised* u *double blind* fejn il-pazjenti nqassmu f’żewġ gruppi paralleli, u li kellhom mard ta’ l-istess grad ta’ severità, qabbel l-effikaċja relattiva ta’ dożi regolari u mantnuti ta’ wara, b’10 mg u 20 mg ta’ leflunomide. Mir-riżultati li ħarġu, wieħed jista’ jikkonkludi li l-effikaċja kienet aħjar fil-grupp li ħa d-doża regolari u mantnuta ta’ wara, ta’ 20 mg, fil-waqt li r-riżultati tas-sigurtà jiffavorixxu d-doża regolari, mantnuta u ta’ wara, ta’ 10 mg.

Popolazzjoni pedjatrika

Leflunomide kien studjat f’diversi ċentri fi prova waħda, tat-tip *randomised, double blind* u *active-controlled*, f’94 pazjent (47 f’kull grupp) li kellhom l-artrite rewmatika taż-żgħażagħ u li nvolviet diversi ġogi tul il-kors tagħha. Il-pazjenti kienu minn 3 snin sa 17-il sena fl-età b’JRA attiva u li involviet diversi ġogi, irrespettivament ta’ kif bdiet, u fejn il-pazjenti qatt ma’ kienu ngħataw methotrexate jew leflunomide. F’din il-prova, d-doża tal-bidu u d-doża regolari u mantnuta ta’ wara, ta’ leflunomide, kienu mfassla għal tliet kategoriji, skont il-piż: <20 kg, 20-40 kg, u >40 kg. Wara 16-il ġimgha trattament, id-differenzi fir-rati tar-rispons kienu statistikament sinifikanti favur methotrexate għall-JRA *Definition of Improvement* (DOI) >30% (p = 0.02). F’dawk li rrispondew, l-effett pożittiv kien mantnut għal 48 ġimgħa. (ara sezzjoni 4.2).

Il-firxa tal-ġrajjiet avversi ta’ leflunomide u methotrexate kienu l-istess, iżda d-doża użata fis-suġġetti ħfief fil-piż wasslet għall-espożizzjoni aktar baxxa (ara sezzjoni 5.2). Din id-data ma tippermettix li ssir rakkomandazzjoni ta’ doża simultanjament effettiva u mhux perikoluża.

*Artrite psorjatika*

L-effikaċja ta’ Arava intwera fi studju wieħed 3L01, li kien ikkontrollat, *randomised* u *double blind* u li sar fuq 188 pazjent bl-artrite psorjatika, ittrattati b’20 mg/jum. It-tul ta’ żmien tat-trattament kien ta’ 6 xhur.

Leflunomide f’doża ta’ 20 mg/jum kien superjuri b’mod sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo fit-tnaqqis tas-sintomi ta’ l-artrite f’pazjenti bl-artrite psorjatika: il-pazjenti li kienu jissodisfaw il-PsARC (*Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria*) kienu 59% għall-grupp ta’ leflunomide u 29.7% għall-grupp tal-plaċebo, fi żmien 6 xhur (p <0.0001). L-effett ta’ leflunomide fuq it-titjib tal-funzjoni u t-tnaqqis tal-leżjonijiet tal-ġilda kien modest.

*Studji wara li l-prodott tqiegħed fis-suq*

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

* 1. **Tagħrif farmakokinetiku**

Leflunomide jiġi mibdul malajr fil-prodott metaboliku attiv, A771726, permezz tal-*first pass* *metabolism* (ftuħ taċ-ċirku) fit-tessut tal-musrana u l-fwied. Fi studju fejn intuża leflunomide, immarkat bl-użu ta’ 14C radjuattiv fil-molekula, fi tliet voluntiera b’saħħithom, ma nstabx leflunomide mhux mibdul fil-plażma, fl-awrina u fl-ippurgar. Fi studji oħrajn, il-livelli ta’ leflunomide mhux mibdul fil-plażma, kienu osservati f’każijiet rari, madankollu, f’livelli ta’ ng/ml tal-plażma. L-uniku prodott metaboliku radjuattiv li deher fil-plażma kien A771726. Dan il-prodott metaboliku huwa essenzjalment responsabbli għall-attivita kollha *in vivo* ta’ Arava.

Assorbiment

Tagħrif dwar it-tneħħija, fl-istudju tal-14C uriet li mhux inqas minn 82 sa 95% tad-doża kienet assorbita. Iż-żmien biex jintlaħaq l-ogħla livelli ta’ A771726 fil-plażma jvarja ħafna; l-ogħla livelli fil-plażma jistgħu jintlaħqu bejn siegħa u 24 siegħa wara t-teħid ta’ darba. Leflunomide jista’ jingħata ma’ l-ikel, għaliex l-ammont li ġie assorbit f’dawk li kielu u f’dawk li kienu sajmin kien komparabbli. Minħabba li A771726 għandu *half-life* twila ħafna (madwar ġimgħatejn), fi studji kliniċi, kienet mgħotija doża għolja tal-bidu ta’ 100 mg, għal 3 ijiem, biex tiffaċilita l-kisba mgħaġġla ta’ livelli, fi stat stabbli, ta’ A771726. Mingħajr id-doża għolja tal-bidu huwa stmat li ż-żmien biex jintlaħaq l-istat stabbli tal-livelli fil-plażma kien idum kważi xaharejn bid-doża normali. Fi studji b’dożi multipli, f’pazjenti li kellhom l-artrite rewmatika, il-parametri farmakokinetiċi ta’ A771726 kienu linejari, f’firxa ta’ dożaġġ ta’ minn 5 sa 25 mg. F’dawn l-istudji, l-effett kliniku kien relatat sew mal-livell ta’ A771726 fil-plażma u mad-doża ta’ kuljum ta’ leflunomide. F’doża ta’ 20 mg kuljum, il-livell medju fil-plażma ta’ A771726 fi stat stabbli kien ta’ madwar 35 μg/ml. Fi stat stabbli, il-livelli fil-plażma ta’ A771726 akkumulaw u żdiedu għal 33 sa 35 darba meta mqabbla ma’ doża waħda.

Distribuzzjoni

Fil-plażma tal-bniedem, A771726 kien marbut sew mal-proteina (l-albumina). Il-parti ta’ A771726 mhux marbuta hija ta’ madwar 0.62%. Ir-rabta ta’ A771726 hija linejari fil-firxa tal-livelli terapewtiċi. Ir-rabta ta’ A771726 deheret li kienet daqxejn imnaqqsa u aktar varjabbli fil-plażma ta’ pazjenti bl-artrite rewmatika jew b’dawk b’insuffiċjenza kronika tal-kliewi. Ir-rabta estensiva ta’ A771726 mal-proteina tista’ twassal għall-ispustjar ta’ mediċini oħra li ukoll jintrabtu sew mal-proteina. Madankollu, studji *in vitro* t’interazzjoni ma’ warfarin, rigward ir-rabta mal-proteina, f’livelli klinikament rilevanti, m’urewx interazzjoni. Studji simili li saru b’ibuprofen u diclofenac, urew li dawn ma spustjawx lil A771726, fil-waqt li l-parti mhux marbuta ta’ A771726 żdiedet minn darbtejn sa 3 darbiet fil-preżenza ta’ tolbutamide. A771726 jisposta lil ibuprofen, lil diclofenac u lil tolbutamide, iżda l-parti mhux marbuta ta’ dawn il-mediċini tiżdied biss b’10% sa 50%. M’hemm l-ebda indikazzjoni li dawn l-effetti għandhom rilevanza klinika. A771726 għandu volum apparenti ta’ distribuzzjoni baxxa (madwar 11-il litru) u dan huwa konsistenti mar-rabta estensiva tiegħu mal-proteina. Iċ-ċelluli ħomor tad-demm ma jtellgħux is-sustanza fihom b’mod preferenzjali.

Bijotrasformazzjoni

Leflunomide huwa metaboliżżat għal sustanza waħda ewlenija (A771726) u ħafna oħrajn minuri inkluż TFMA (4-trifluoromethylaniline). Il-bijotrasformazzjoni metabolika ta’ leflunomide għall-A771726, u l-metaboliżmu sussegwenti ta’ A771726, mhumiex ikkontrollat b’enżima waħda, u ntwera li dan jiġri fil-mikrożomi u l-likwidu taċ-ċitoplażma fil-frazzjonijiet ċellulari. Studji fuq l-interazzjoni ta’ cimetidine (inibitur mhux speċifiku ta’ ċitokromju P450) u rifampicin (induttur mhux speċifiku ta ċitokromju P450) juru li l-involviment ta’ l-enżimi CYP *in vivo* fil-metaboliżmu ta’ leflunomide huwa zgħir ħafna .

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta’ A771726 issir bil-mod u hija ikkaratterizzata bit-tneħħija apparenti ta’ madwar 31 ml fis-siegħa. Il-*half-life* t’eliminazzjoni fil-pazjenti hija ta’ madwar ġimgħatejn. Wara li ngħatat doża ta’ leflunomide radjuattiv, ir-radjuattività kienet imneħħija ugwalment fl-ipurgar, probabbilment minn eliminazzjoni biljari, u fl-awrina. A771726 kien għadu jiġi osservat fl-awrina u fl-ippurgar 36 jum wara t-teħid ta’ doża waħda. Il-prodotti metaboliċi prinċipali li dehru fl-awrina kienu sustanzi glukoronidi derivati minn leflunomide (prinċiplament f’kampjuni meħudin f’0 sa 24 siegħa) u xi derivattiv ta’ A771726 tat-tip oxalinic acid. Il-komponent prinċipali fl-ippurgar kien A771726.

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

Indeboliment renali

Leflunomide ngħata bħal doża waħda orali ta’ 100 mg lil 3 pazjenti fuq id-dijaliżi tad-demm u lil 3 pazjenti oħra fuq id-dijaliżi kontinwa mill-peritonew (CAPD). Il-komportament farmakokinetiku ta’ A771726 fil- pazjenti ta’ CAPD deher simili għal dik f’voluntiera b’saħħithom. Eliminazzjoni aktar mgħaġġla ta’ A771726 intweriet f’pazjenti fuq id-dijaliżi tad-demm, li ma kienx dovut għat-tneħħija tal-prodott mediċinali fil-likwidu tad-dijaliżi.

Indeboliment epatiku

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

Popolazzjoni pedjatrika

Il-komportament farnakokinetiku ta’ A771726 wara t-teħid orali ta’ leflunomide kien studjat f’73 pazjent pedjatriku li kellhom l-Artrite Rewmatika taż-Zgħażagħ (JRA), li effettwat diversi ġogi, u li kellhom minn 3 sa 17-il sena fl-età. Ir-riżultati ta’ l-analiżi farmakokinetika ta’ dan il-grupp ta’ suġġetti, f’dawn il-provi, urew li l-pazjenti pedjatriċi li kellhom piż ta’ ≤40 kg, kellhom espożizzjoni sistemika mnaqqsa (mkejjla permezz ta’ Css) ta’ A771726, meta mqabblin ma’ pazjenti adulti bl-artrite rewmatika (ara sezzjoni 4.2).

L-Anzjani

It-tagħrif farmakokinetiku fl-anzjani (>65 sena) huwa limitat, iżda hija konsistenti mal-komportament farmakokinetiku f’pazjenti adulti ta’ età iżgħar.

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

Leflunomide, li ngħata oralment u fil-kavita tal-peritonew, kien studjat mill-aspett ta’ tossiċità akuta fil-ġrieden u l-firien. It-teħid orali u repetut ta’ leflunomide fil-ġrieden għal perijodu sa 3 xhur, fil-firien u l-klieb għal perijodu sa 6 xhur, u fix-xadini għal-perijodu ta’ xahar, svela li l-organi maġġuri milquta mit-tossiċità kienu l-mudullun, id-demm, il-passaġġ gastro‑intestinali, il-ġilda, il-milsa, it-timu u l-glandoli limfatiċi. L-effetti ewlenin kienu l-anemija, il-lewkopenja, it-tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, u l-ħsara fil-muskoli kollha. Dawn jirriflettu l-mod bażiku ta’ kif taħdem din is-sustanza (inibizzjoni tas-sinteżi tad-DNA). Fil-firien u l-klieb, instabu l-korpi ta’ Heinz u/jew il-korpi ta’ Howell-Jolly. Effetti oħra li seħħew fuq il-qalb, il-fwied, il-kornea u fis-sistema respiratorja setgħu kienu dovuti għall-infezzjonijiet minħabba t-trażżin ta’ l-immunità. It-tossiċità fl-annimali dehret f’dożi ekwivalenti għal dawk terapewtiċi fil-bniedem.

Leflunomide m’huwiex mutaġeniku. Madankollu, *in vitro*, il-prodott metaboliku minuri, TFMA (4‑trifluoromethylaniline) ikkaġuna ksur u tħarbit tal-kromożomi, kif ukoll mutazzjonijiet dovuti għal bidla ta’ par wieħed tan-nuklejtidi tad-DNAfil-waqt li l-informazzjoni ma kienitx biżżejjed biex tixħet dawl fuq il-potenżjal biex ikun eżerċitat dan l-effett *in vivo*.

Fi studju karsinoġeniku fuq il-firien, leflunomide m’uriex potenzjal li jikkaġuna l-kanċer. Fi studju karsinoġeniku fil-ġrieden, kienet osservata żieda fl-inċidenza tal-linfoma malinna f’dawk ta’ sess maskil, li kienu fil-grupp li rċevew l-ogħla doża. Dan kien meqjus li kien minħabba l-attività immunosoppressiva ta’ leflunomide. Fil-ġrieden ta’ sess femminil, kien hemm żieda fl-inċidenza ta’ adenomi u kanċer tal-pulmun tat-tip bronkjolo‑alvejolari, li kienu iddeterminati mid-doża użata Ir-relevanza ta’ dawn ir-reperti fil-ġrieden, relatati ma’ l-użu kliniku ta’ leflunomide, mhux magħruf b’ċertezza.

Leflunomide ma kienx antiġeniku fi provi fuq l-annimali.

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

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

*Il-qalba tal-pillola:*

Maize starch

Povidone (E1201)

Crospovidone (E1202)

Silica colloidal anhydrous

Magnesium stearate (E470b)

Lactose monohydrate

*Ir-rita tal-pillola:*

Talc (E553b)

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 8000

**6.2 Inkompatibbilitajiet**

Mhux applikabbli.

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

3 snin

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għal ħażna**

Folja: Aħżen fil-pakkett oriġinali.

Flixkun: Żomm il-flixkun magħluq sewwa

**6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Folja: Aluminju/fojl ta’ l-aluminju. Daqsijiet tal-pakketti: 30 u 100 pilloli miksija b’rita.

Flixkun: Flixkun tal-HDPE b’għonqu wiesa’ ta’ 100 ml, b’tapp tal-kamin, b’dessikant integrat fil-kontenitur li fih jew 30 jew 100 pilloli miksija b’rita.

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

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

L-ebda ħtiġijiet speċjali għar-rimi.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Il-Ġermanja

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

EU/1/99/118/001-004

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta’ Settembru 1999

Data tal-aħħar tiġdid: 01 ta’ Lulju 2009

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu/.**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Arava 20 mg pilloli miksija b’rita.

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola fiha 20 mg ta’ leflunomide.

Eċċipjenti b’effett magħruf

Kull pillola fiha 72 mg ta’ lactose monohydrate

Għal-lista kompluta ta’ eċċipjenti,, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b’rita.

Pillola miksija b’rita, ta’ kulur safrani sa kulur safrani ċar fil-kannella, għamla trijangulari, stampata b’ZBO fuq faċċata waħda.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Leflunomide huwa indikat għall-kura ta’ pazjenti adulti li jbatu minn:

* artrite attiva, tat-tip rewmatojde bħala “mediċina antirewmatika li timmodifika l-marda” (DMARD),
* artrite psorjatika attiva

Kura reċenti, jew flimkien ma’ mediċini tat-tip DMARD, li huma tossiċi għall-fwied jew għad-demm (e.g. methotrexate), tista’ żżid ir-riskju li jkun hemm reazzjonijiet avversi serji; għalhekk, qabel ma wieħed jibda l-kura b’leflunomide, wieħed għandu jiżen sew l-aspetti ta’ benefiċċji kontra r-riskji.

Barra minn dan, il-bidla minn leflunomide għal DMARD ieħor, mingħajr ma tkun segwita l-proċedura biex l-ewwel titneħħa din is-sustanza mill-ġisem (ara sezzjoni 4.4), tista’ żżid ir-riskju li jkun hemm reazzjonijiet avversi serji, anke wara żmien twil mill-bidla.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

It-trattament għandu jkun mibdi u ssorveljat minn speċjalisti li għandhom esperjenza fil-kura ta’ l-artrite rewmatika u l-artrite psorjatika.

Alanine aminotransferase (ALT) jew serum glutamopyruvate transferase (SGPT) u test komplut tad-demm, fejn jingħaddu ċ-ċelluli kollha, inklużi t-tipi diversi kollha taċ-ċelluli bojod u l-plejtlits, iridu jsiru simultanjament u bl-istess frekwenza:

* qabel ma jinbeda leflunomide,
* kull ġimgħatejn fl-ewwel sitt xhur tal-kura, u
* kull 8 ġimgħat minn hemm ’il quddiem (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

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

* + Fl-artrite psorjatika: It-terapija b’leflunomide tibda b’doża ta’ kkargar ta’ 100 mg darba kuljum għal tlitt ijiem.

Id-doża irrakkomandata ta’ manteniment hija ta’ 20 mg ta’ leflunomide darba kuljum (ara sezzjoni 5.1).

L-effett terapewtiku normalment jibda minn 4 sa 6 ġimgħat wara li tinbeda l-kura u tista’ tkompli titjieb minn 4 sa 6 xhur wara.

M’hemmx bżonn ta’ tibdil fid-doża f’pazjenti li għandhom insuffiċjenza ħafifa tal-kliewi.

M’hemmx bżonn ta’ tibdil fid-doża f’pazjenti ta’età ’l fuq minn 65 sena.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Arava mhux irrakkomandat għall-użu f’pazjenti taħt it-18-il sena għax l-effikaċja u s-sigurtà fl-artrite rewmatika fiż-żgħażagħ (JRA) mhumiex stabbiliti (ara sezzjoni 5.1 u 5.2).

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Il-pilloli Arava huma għall-użu orali biss. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ b’ammont adegwat ta’ likwidu. L-ammont ta’ leflunomide li jiġi assorbit ma jiġix affetwat jekk jittieħed ma’ l-ikel.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

* Sensitività eċċessiva (speċjalment jekk kellhom preċedentement is-sindromu Stevens-Johnson, in-nekrożi tossika u esfoljattiva tal-ġilda, l-eritema multiforme) għas-sustanza attiva, għall-prodott metaboliku attiv prinċipali jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
* Pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied,
* Pazjenti li għandhom stat ta’ defiċjenza immunoloġika e.g. l-AIDS,
* Pazjenti li għandhom indeboliment sinifikanti fil-funzjoni tal-mudullun, jew anemija sinifikanti, lewkopenja, newtropenja jew tromboċitopenja u dawn jekk dovuti għal kwalunkwe kawża, għajr dik ta’ l-artrite rewmatika jew psorjatika,
* Pazjenti b’infezzjonijiet severi, (ara sezzjoni 4.4),
* Pazjenti b’indeboliment moderat jew sever tal-kliewi, għax m’hemmx esperjenza klinika biżżejjed f’dawn il-pazjenti,
* Pazjenti li għandhom livelli baxxi ħafna tal-proteini fid-demm, e.g. is-sindromu nefrotiku,
* Nisa tqal, jew dawk in-nisa li għadhom fl-età li jkollhom it-tfal u mhux qegħdin jużaw kontraċettivi effettivi waqt il-kura b’leflunomide, u wara, sakemm il-livelli fil-plażma tal-prodott metaboliku attiv ikunu ’l fuq minn 0.02 mg/L (ara sezzjoni 4.6). It-tqala trid tkun eskluża qabel tinbeda l-kura b’lefunomide,
* Nisa li qed ireddgħu. (ara sezzjoni 4.6).

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

It-teħid flimkien ta’ mediċini tal-klassitad-DMARD li huma tossiċi għall-fwied u għad-demm (e.g. methotrexate) mhux irrakkomandat.

Il-prodott metaboliku attiv ta’ leflunomide, A771726, għandu *half-life* twila, ġeneralment 1 sa 4 ġimgħat. Jista` jkun hemm effetti mhux mixtieqa u serji (e.g. tossiċità għall-fwied jew għad-demm u reazzjonijiet allerġiċi, ara hawn taħt), anke meta l-kura b’leflunomide titwaqqaf. Għalhekk, meta jkun hemm dawn l-effetti tossiċi, jew jekk għal xi raġuni oħra A771726 għandu jiġi mneħħi malajr mill-ġisem, il-proċedura li tneħħi din ta’ l-aħħar mill-ġisem trid tkun segwita. Il-proċedura tista’ tiġi rrepetuta kif klinikament meħtieġa.

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

Reazzjonijiet fil-fwied

Każijiet rari ta’ ħsara severa fil-fwied, inklużi dawk fatali, kienu rrapportati waqt il-kura b’leflunomide. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ġraw fl-ewwel 6 xhur tal-kura. Fil-biċċa l-kbira ta` dawn il-każijiet, it-trattament kien qed jittieħed flimkien ma’ prodotti mediċinali oħra, li huma tossiċi għall-fwied. Huwa meqjus essenzjali li l-osservazzjoni, skont ir-rakkomandazzjonijiet, tkun segwita mill-qrib.

Il-livell ta’ l-ALT (SGPT) għandu jiġi ċċekjat qabel tibda l-kura b’leflunomide, u għandu jsir bl-istess frekwenza tat-testijiet ta’ l-għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demm (kull ġimgħatejn) matul l-ewwel sitt xhur ta’ kura, u wara dan, kull 8 ġimgħat.

F’każ li l-livelli ta’ l-ALT (SGPT) ikunu għoljin minn darbtejn sa 3 darbiet l-ogħola limitu tan-normal, trid titqies jekk għandiex titnaqqas id-doża minn 20 mg għal 10 mg, u l-osservazzjoni għandha ssir kull ġimgħa. Jekk il-livelli ta’ l-ALT (SGPT) huma għoljin aktar minn darbtejn l-ogħla livell tan-normal u jippersistu, jew jekk l-ALT elevat ikun akbar minn 3 darbiet l-ogħla livell tan-normal, leflunomide irid jitwaqqaf u l-proċeduri biex jitneħħa mill-ġisem jinbdew. Huwa irrakkomandat li tibqa’ ssir l-osservazzjoni ta` l-enżimi tal-fwied wara li titwaqqaf il-kura b’leflunomide, sakemm il-livelli ta’ l-enżimi tal-fwied jinnormaliżżaw.

Minħabba r-riskju ta` effetti addittivi u tossiċi fuq il-fwied, huwa irrakkomandat li l-konsum ta’ l-alkoħol, waqt il-kura b’leflunomide, jieqaf.

Peress li l-prodott metaboliku attiv ta` leflunomide, A771726, jintrabat sew mal-proteina fid-demm u jitneħħa permezz tal-metaboliżmu tal-fwied u s-sekrezzjoni biljari, il-livelli ta’ A771726 fil-plażma mistennija li jiżdiedu f’pazjenti li għandhom livelli baxxi ta’ proteini fid-demm. Arava huwa kontra‑indikat f’pazjenti li għandhom livelli baxxi ħafna ta’ proteini fid-demm jew indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Reazzjonijiet ematoloġiċi

Flimkien ma’ l-ALT, il-għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demm, inklużi t-tipi diversi taċ-ċelluli bojod, kif ukoll il-plejtlits, għandu jsir qabel ma tinbeda l-kura b’leflunomide, kif ukoll kull ġimgħatejn fl-ewwel 6 xhur tal-kura, u wara dan kull 8 ġimgħat.

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

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

Użu flimkien ma’ trattamenti oħra

S’issa, l-użu ta` leflunomide flimkien mal-mediċini kontra l-malarja użati fir-rewmatiżmu, (e.g. chloroquine u hydroxychloroquine), deheb li jingħata sew fil-muskoli kif ukoll mill-ħalq, D-penicillamine, azathioprine u sustanzi oħra li jrażżnu l-istat immuni inklużi l-inibituri alfa tal-Fattur ta’ Nekrosi Tumurali, għadu ma ġiex studjat biżżejjed f’studji magħmulin b’mod arbitrarju (bl-eċċezzjoni ta’ methotrexate, ara sezzjoni 4.5). Ir-riskju assoċjat ma’ terapija konkomittanti, speċjalment għal tul ta` żmien, għadu mhux magħruf. Peress li terapija bħal din tista’ tkun addizjonali jew anke sinerġika fir-rigward tat-tossiċità (e.g. tossiċità għall-fwied u għad-demm), it-teħid flimkien ma’ prodott ieħor tal-klassi tad-DMARD (e.g. methotrexate) mhux ta’ min jirrakkomandah.

Mhux irrakkomandat it-teħid flimkien ta’ teriflunomide u leflunomide, peress li leflunomide huwa l-kompost oriġinali ta’ teriflunomide.

Meta ssir il-bidla għal kuri oħra

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

L-istess jista’ jingħad għal kura li tkun ittieħdet reċentement b’ prodotti mediċinali li jagħmlu effett tossiku fil-fwied u fid-demm (eż. methotrexate). Dawn jistgħu jikkawżaw aktar effetti mhux mixtieqa; għalhekk, l-kura b’ leflunomide għandha tkun ikkonsidrata skont l-aspetti ta’ benefiċji kontra r-riskji u huwa irrakkomandat li jkun hemm osservazzjoni aktar mill-qrib fil-fażi inizjali wara li ssir il-bidla fil-mediċina.

Reazzjonijiet fil-ġilda

F’każ ta’ stomatite bl-ulċeri, leflunomide għandu jitwaqqaf.

Każjiet rari ħafna tas-sindrome ta’ Stevens-Johnson jew in-nekrożi tossika u esfoljattiva tal-ġilda u Reazzjoni għall-Mediċina b’Eosinofilja u Sintomi Sistemiċi (DRESS) kienu rrapportati f’pazjenti fuq leflunomide. Hekk kif wieħed jinduna b’reazzjonijiet tal-ġilda u/jew tal-mukoża li jistgħu jqajmu suspett ta’ dawn ir-reazzjonijiet severi, Arava u kwalunkwe trattament ieħor assoċjat miegħu, għandhom jitwaqqfu kompletament, u l-proċedura biex jitneħħa leflunomide kollu mill-ġisem tinbeda minnufih. Huwa essenzjali li din issir bir-reqqa kollha f’dawn il-każijiet. F’każijiet bħal dawn, l-użu mill-ġdid ta’ leflunomide huwa kontra‑indikat (ara sezzjoni 4.3).

Wara l-użu ta’ leflunomide, ġew irrapportati psorijażi pustulari u li l-psorijażi tmur għall-agħar. Wieħed jista’ jikkunsidra jwaqqaf il-kura meta titqies il-marda tal-pazjent u l-passat mediku tiegħu.

Jistgħu jseħħu ulċeri fil-ġilda f’pazjenti waqt it-terapija b’leflunomide. Jekk jiġi ssuspettat li l-ulċeri fil-ġilda huma assoċjati ma’ leflunomide jew jekk l-ulċeri fil-ġilda jippersistu minkejja terapija xierqa, wieħed għandu jikkunsidra jwaqqaf leflunomide u ssir proċedura kompluta ta’ *washout*. Id-deċiżjoni sabiex jerġa’ jinbeda leflunomide wara l-ulċeri fil-ġilda għandha tkun ibbażata fuq il-ġudizzju kliniku ta’ fejqan adegwat tal-feriti.

Jista’ jkun hemm dewmien fil-fejqan tal-ferita wara operazzjoni kirurġika f’pazjenti fuq terapija b’leflunomide. Abbażi ta’ evalwazzjoni individwali, jista’ jiġi kkunsidrat li t-trattament b’leflunomide jiġi sospiż fil-perjodu madwar l-operazzjoni kirurġika u ssir proċedura ta’ *washout* kif deskritt aktar ’l isfel. F’każ ta’ sospensjoni, id-deċiżjoni sabiex jerġa’ jinbeda leflunomide għandha tkun ibbażata fuq il-ġudizzju kliniku ta’ fejqan adegwat tal-ferita.

Infezzjonijiet

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

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

Qabel ma tinbeda l-kura, il-pazjenti kollha għandhom jiġu evalwati għal tuberkulosi attiva jew inattiva (“rieqda”), skont ir-rakkomandazzjonijiet lokali. Dan jista’ jinkludi l-passat mediku, il-possibbiltà ta’ kuntatt preċedenti mat-tuberkulosi u/jew skreening xieraq bħal x-ray tal-pulmun, test ta’ reazzjoni għat-tuberkulin u/jew analiżi permezz ta’ *interferon-gamma release*, skont il-bżonn. Dawk kollha li jistgħu jiktbu riċetta għal leflunomide, ma jridux jinsew ir-riskju ta’ riżultati negattivi falzi fit-test tar-reazzjoni għat-tuberculin f’pazjenti morda b’mod serju jew b’defiċjenza fis-sistema immuni. Pazjenti b’passat mediku ta’ tubekulosi għandhom jiġu mħarsa mill-viċin minħabba l-possibbiltà tar-reattivazzjoni tal-infezzjoni.

Reazzjonijiet respiratorji

Disturbi ta’ l-*interstitium* tal-pulmun, kif ukoll każijiet rari ta’ ipertensjoni pulmonari u noduli pulmonari ġew irrapportati waqt it-trattament b’leflunomide (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskju ta’ mard tal-*interstitium* tal-pulmun u ta’ ipertensjoni pulmonari jista’ jiżdied f’pazjenti bi storja ta’ disturbi ta’ l-*interstitium* tal-pulmun. Disturbi ta’ l-*interstitium* tal-pulmun huwa potenzjalment fatali, li jista’ jiġri b’mod akut waqt it-terapija. Is-sintomi pulmonari, bħas-sogħla u l-qtugħ ta’ nifs, jistgħu jiġġustifikaw il-waqfien tat-terapija u jirrikjedu investigazzjoni ulterjuri, kif inhu xieraq.

Newropatija periferika

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

Kolite

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

Pressjoni tad-demm

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

Prokreazzjoni (rakkomandazzjonijiet għall-irġiel)

Il-pazjenti maskili għandhom ikunu konxji tal-possibbiltà ta’ tossiċità fuq il-fetu, ikkawżata mill-missier. Miżuri kontraċettivi ta’ min jorbot fuqhom waqt it-trattament b’leflunomide għandhom ukoll ikunu garantiti.

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

Fiż-żewġ każijiet, il-livelli ta’ A771726 fil-plażma jridu jitkejjlu fil-bidu. Aktar tard, il-livell ta’ A771726 fil-plażma jrid jerġa’ jitkejjel wara perijodu ta’ mhux anqas minn 14-il jum. Jekk il-livelli fil-plażma jkunu inqas minn 0.02 mg/l, u wara stennija ta’ mhux anqas minn 3 xhur, ir-riskju ta’ tossiċità għall-fetu huwa żgħir ħafna.

Il-proċedura biex jitneħħa leflunomide mill-ġisem

Għandu jingħata 8 g colestyramine 3 darbiet kuljum. Minnflok, jista’ jingħata 50 g ta’ charcoal mediċinali attivat 4 darbiet kuljum. Il-proċedura tat-tneħħija sħiħa hija normalment ta’ 11-il jum. It-tul ta’ żmien jista’ jkun modifikat skont ir-reperti kliniċi u dawk tal-laboratorju.

Lactose

Arava fih il lactose. Pazjenti bi problemi rari u ereditarji t’intolleranza għall-galaktosju, id-defiċjenza ta’ l-enżima *lactase* tat-tip Lapp, jew il-malassorbiment tal-glukusju-galaktosju, m’għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Interferenza b'determinazzjoni taʼ livelli taʼ kalċju jonizzat

Il-kejl tal-livelli taʼ kalċju jonizzat jistaʼ juri tnaqqis falz fil-valuri taħt il-kura bʼleflunomid u/jew teriflunomid (il-metabolit attiv taʼ leflunomid) skont it-tip taʼ analizzatur taʼ kalċju jonizzat użat (pereżempju analizzatur bil-gass tad-demm). Għaldaqstant, il-plawsibbiltà taʼ tnaqqis osservat fil-livelli taʼ kalċju jonizzat jeħtieġ li jiġi indirizzat fʼpazjenti taħt il-kura bʼleflunomid jew teriflunomid. Fʼkaż taʼ kejl dubjuż, huwa rakkomandat li tiġi determinata l-konċentrazzjoni totali tal-kalċju fis-serum aġġustat għall-albumina.

* 1. **Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Studji ta’ interazzjoni twettqu biss f’adulti

Żieda fl-effetti mhux mixtieqa jistgħu jokkorru f`każ ta’ użu reċenti jew konkomittanti ta’ prodotti mediċinali epatotossiċi jew ematotossiċi jew meta l-kura b’leflunomide tkun segwita bl-użu ta’ dawn il-prodotti mediċinali, mingħajr perijodu tat-tneħħija (ara wkoll il-gwida li tikkonċerna l-użu ta’ trattamenti b’sustanzi konkomittanti, sezzjoni 4.4). Għalhekk, l-osservazzjoni mill-qrib tal-parametri ta’ l-enżimi tal-fwied u dawk tad-demm hija irrakkomandata li ssir fil-fażi tal-bidu wara l-bidla.

Methotrexate

Fi studju żgħir (n = 30) fejn leflunomide (10 sa 20 mg kuljum) ingħata ma’ methotrexate (10 sa 25 mg fil-ġimgħa), il-livelli ta’ l-enżimi tal-fwied żdiedu minn darbtejn sa 3 darbiet aktar f’5 minn 30 pazjent. Dawn il-livelli għoljin niżlu kollha, 2 minnhom meta tkomplew jingħataw iż-żewġ prodotti mediċinali, fil-waqt li fit-3 l-oħra wara li twaqqaf leflunomide. Kien hemm żieda ta’ aktar minn 3 darbiet f’ 5 pazjenti oħra. Anke dawn kienu riżolti, 2 bit-tkomplija tal-kura biż-żewġ prodotti mediċinali, waqt li fi 3 wara li twaqqaf leflunomide.

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

Tilqim

M’hemmx tagħrif kliniku dwar l-effikaċja u s-sigurtà tat-tilqim waqt il-kura b’leflunomide. It-tilqim b’vaċċini ħajjin u attenwati, madanakollu, mhux irrakkomandat. Wieħed għandu jżomm f’moħħu l-*half-life* twila ta`leflunomide, meta jkun qed jikkunsidra li jingħata vaċċin ħaj u attenwat wara li jkun twaqqaf it-teħid ta’ Leflunomide Winthrop.

Warfarin u antikoagulanti coumarine oħra

Kien hemm rapporti ta’ każijiet ta’ żieda fil-ħin ta’ prothrombin, meta leflunomide u warfarin jittieħdu flimkien. Kienet osservata interazzjoni farmakodinamika bejn warfarin u A771726 f’studju ta’ farmakoloġija klinika (ara aktar ’l isfel). Għalhekk, meta jkun hemm ukoll it-teħid ta’ warfarin, huwa rrakkomandat li l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) jiġi segwit u mmonitorjat mill-viċin.

NSAIDS/ Kortikosterojdi

Jekk il-pazjent diġà qiegħed fuq is-sustanzi mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni (NSAIDs), u/jew l-kortikosterojdi, dawn jistgħu jitkomplew wara li jinbeda leflunomide.

L-effett ta’ prodotti mediċinali oħra fuq leflunomide:

*Cholestyramine jew charcoal attivat*

Huwa rrakkomandat li l-pazjenti li qed jirċievu leflunomide m’għandhomx ikunu ikkurati b’ colestyramine jew bit-trab ta’ charcoal mediċinali attivat , għax dan iwassal għal tnaqqis mgħaġġel u sinifikanti fil-livell ta’ l-A771726 fil-plażma (il-prodott attiv tal-metaboliżmu ta` leflunomide; ara wkoll sezzjoni 5). Il-mekkaniżmu nvolut huwa maħsub li jinterrompi ir-reċiklaġġ enteroepatiku u/jew id-dijaliżi gastro-intestinali ta’ A771726.

*Inibituri u stimulaturi ta’ CYP450*

Studji ta’ inibizzjoni *in vitro* f’mikrosomi umani tal-fwied jissuġġerixxu li ċ-ċitokromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 u 3A4 huma involuti fil-metaboliżmu ta’ leflunomide. Studju *in vivo* dwar l-interazzjoni leflunomide u cimetidine (inibitur dgħajjef u mhux speċifiku taċ-ċitokromju P450 (CYP)) wera li ma kellux impatt sinifikanti fuq l-espożizzjoni ta’ A771726. Wara t-teħid konkomittanti ta’ doża waħda ta’ leflunomide, f’pazjenti li kienu qed jieħdu dożi multipli ta` rifampicin (stimulatur mhux speċifiku taċ-ċitokromju P450), il-livelli l-aktar għoljin ta’ A771726 żdiedu b’madwar 40%, fil-waqt li l-AUC ma nbidlitx b’mod sinifikanti. Il-mekkaniżmu ta’ dan l-effett mhux ċar.

L-effett ta’ leflunomide fuq prodotti mediċinali oħra:

*Kontraċettivi orali*

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

L-istudji ta’ interazzjoni farmakokinetika u farmakodinamika li ġejjin saru b’ A771726 (il-prodott metaboliku attiv prinċipali ta’ leflunomide). Peress li fid-dożi rakkomandati interazzjonijiet simili bejn mediċina u oħra ma tistax tiġi eskluża għal leflunomide, ir-riżultati tal-istudji u r-rakkomandazzjonijiet li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati f’pazjenti kkurati b’leflunomide:

Effett fuq repaglinide (substrat ta’ CYP2C8)

Kien hemm żieda fil-medja tas-Cmax u tal-AUC (1.7 u 2.4 darbiet rispettivament) ta' repaglinide, wara l-għoti ta' dożi ripetuti ta' A771726 u dan jissuġġerixxi li A771726 hu inibitur ta' CYP2C8 *in vivo*. Għalhekk,huwa rrakkomandat li bl-użu fl-istess ħin ta’ prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati minn CYP2C8, bħal repaglinide, paclitaxel, pioglitazone jew rosiglitazone, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għax jista’ jkollhom espożizzjonijiet aktar għolja.

Effett fuq il-kaffeina (substrat ta’ CYP1A2)

Dożi ripetuti ta' A771726 naqqsu l-medja tas-Cmax u l-AUC ta' kaffeina (substrat ta' CYP1A2) bi 18% u 55%, rispettivament, u dan jissuġġerixxi li A771726 jista' jkun stimulatur dgħajjef ta' CYP1A2 *in vivo*. Għalhekk, prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati minn CYP1A2 (bħal duloxetin, alosetron, theophylline u tizanidine) għandhom jintużaw b'kawtela matul il-kura għax jista’ jkun hemm tnaqqis fl-effikaċja ta’ dawn il-prodotti.

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

Kien hemm żieda fil-medja tas-Cmax u tal-AUC (1.43 u 1.54 darbiet rispettivament) ta' cefaclor, wara l-għoti ta' dożi ripetuti ta' A771726, u dan jissuġġerixxi li A771726 hu inibitur ta' OAT3 *in vivo*. Għalhekk, meta jingħata flimkien ma' substrati ta' OAT3, bħal cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexate u zidovudine, il-kawtela hi rrakkomandata.

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

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

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

Kien hemm żieda fil-medja tas-Cmax u l-AUC0-24 (1.58 u 1.54 darbiet, rispettivament) ta' ethinylestradiol, u fis-Cmax u l-AUC0-24 (1.33 u 1.41 darbiet, rispettivament) ta' levonorgestrel, wara l-għoti ta' dożi ripetuti ta' A771726. Filwaqt li din l-interazzjoni mhix mistennija li taffettwa b'mod avvers l-effikaċja ta' kontraċettivi orali, wieħed għandu jagħti każ tat-tip ta’kura ta’ kontraċettiv orali li tingħata.

L-effett fuq warfarin (substrat ta’ CYP2C9)

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

* 1. **Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

Il-prodott metaboliku attiv ta’ leflunomide A771726 kien huwa maħsub li jista’ jagħmel difetti serji tat-twelid meta jingħata waqt it-tqala. Arava m’għandux jingħata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa sentejn wara it-trattament (ara “perijodu ta’ stennija” hawn isfel), jew sa 11-il jum wara it-trattament (ara “ż-żmien imqassar biex jitneħħa leflunomide”, hawn isfel).

Il-pazjenta għandha tingħata l-parir li jekk jittardjalha l-pirjid, jew għal xi raġuni oħra tissusspetta li hija tqila, għandha tavża lit-tabib immedjatament biex isirilha test tat-tqala, u jekk dan ikun pożittiv, it-tabib u l-pazjent għandhom jiddiskutu r-riskju għat-tqala. Huwa possibbli li meta jitniżżel malajr il-livell tal-prodott metaboliku attiv, billi tintuża l-proċedura tat-tneħħija deskritta hawn taħt, hekk kif mill-ewwel jittardja l-pirjid, jista’ jitnaqqas ir-riskju għall-fetu b’leflunomide.

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

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

*Żmien ta’ stennija*

Il-livelli fil-plażma ta’ A771726 huma mistennija li jkunu ’l fuq minn 0.02 mg/L għal żmien twil. Il-livell mistenni jonqos taħt dak ta’ 0.02 mg/L wara madwar sentejn li titwaqqaf il-kura b’leflunomide.

Wara perijodu ta’ stennija ta’ sentejn, il-livell ta’ A771726 fil-plażma għandu jitkejjel għall-ewwel darba. Wara, il-livell ta’ A771726 fil-plażma għandu jerġa’ jkun iċċekkjat mhux inqas minn 14-il jum wara. Jekk il-livelli fil-plażma taż-żewġ kampjuni huma inqas minn 0.02 mg/L, mhux mistenni li jkun hemm riskju teratoġeniku.

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

*Il-proċedura biex jitneħħa leflunomide mill-ġisem*

Wara li jitwaqqaf it-trattament ta’ leflunomide

* jingħata 8 g colestyramine 3 darbiet kuljum għall-perijodu ta’ 11-il jum
* inkella, 50 g ta’ trab ta’ charcoal mediċinali attivat li jittieħed 4 darbiet kuljum għall-perijodu ta’ 11-il jum.

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

Nisa li jistgħu jkollhom it-tfal, għandhom ikunu avżati li ż-żmien ta’ stennija huwa ta’ sentejn wara li l-kura titwaqqaf u qabel ma jistgħu joħorġu tqal. Jekk il-perijodu ta’ stennija ta-’ madwar sentejn, b’metodu kontraċettiv ta’ min jorbot fuqu, mhux prattikabbli, il-profilassi bil-proċedura tat-tneħħija tista’ tkun irrakkomandata.

Kemm colestyramine, kif ukoll t-trab ta’ charcoal mediċinali attivat, jistgħu jeffetwaw l-assorbiment ta’ l-estroġeni u l-proġestoġeni. Dan jista’ ma jiżgurax kontraċezzjoni ta’ min jorbot fuqha, bil-kontraċettivi orali, waqt il-proċedura tat-tneħħija bil-colestyramine u trab ta’ charcoal mediċinali attivat . L-użu ta’ metodi oħra ta’ kontraċezzjoni huwa irrakkomandat.

Treddigħ

Studji fl-annimali wrew li leflunomide, jew il-prodotti metaboliċi tiegħu, jgħaddu fil-ħalib tas-sider. Għalhekk, nisa li qegħdin ireddgħu m’għandhomx jieħdu leflunomide.

Fertilità

Ir-riżultati ta’ studji dwar il-fertilità fl-annimali ma wrew ebda effett fuq il-fertilità kemm maskili u kemm femminili iżda ġew osservati effetti avversi fuq l-organi riproduttivi maskili f’studji ta’ tossiċità b’dożaġġ ripetut (ara sezzjoni 5.3).

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

F’każ ta’ effetti mhux mixtieqa, bħal sturdament, il-ħila tal-pazjent biex jikkonċentra u jirreaġixxi kif xieraq, tista’ tonqos. F’każijiet bħal dawn il-pazjenti għandhom jieqfu milli jsuqu vetturi u jużaw il-magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar irrapportati bi leflunomide huma: żieda ħafifa fil-pressjoni tad-demm, lewkopenja, parasteżija, uġigħ ta’ ras, sturdament, dijarrea, tqalligħ, rimettar, disturbi tal-mukuża fil-ħalq (e.g. stomatite bl-afte, ulċeri tal-ħalq), uġigħ addominali, twaqqigħ tax-xagħar aktar minn normal, ekżema, raxx (jinkludi raxx ikkaratteriżżat minn titbigħ u ponot), ħakk, ġilda xotta, tenosynovitis, żieda fi CPK, anoreksja, telf fil-piż (normalment mhux sinifikanti), astenja, reazzjonijiet allerġiċi ħfief u livelli għoljin tal-parametri tal-fwied (l-enżimi *transaminases* [speċjalment ALT], anqas spiss gamma-GT, *alkaline phosphatase*, bilirubin).

Klassifika tal-frekwenzi mistennija:

Komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100); rari (≥1/10,000 sa <1/1,000); rari ħafna (<1/10,000); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

F’kull sezzjoni ta’ frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjeta’ tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

*Infezzjonijiet u infestazzjonijiet*

Rari: infezzjonijiet severi, inkluż sepsis li tista’ tkun fatali

Bħal sustanzi oħra li għandhom potenzjal immunosoppressiv, leflunomide jista’ jżid is-suxxettibbiltà għall-infezzjonijiet, inklużi dawk opportunistiċi (ara wkoll sezzjoni 4.4). Għalhekk, l-inċidenza totali ta’ infezzjonijiet tista’ tiżdied (partikolarment ir-rinite, il-bronkite u l-pulmonite).

*Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)*

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

*Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika*

Komuni: lewkopenja (lewkoċiti >2 G/L)

Mhux komuni: anemija, tromboċitopenja ħafifa (plejtlets <100 G/L)

Rari: panċitopenja (probabilment minn mekkaniżmu anti-proliferattiv), lewkopenja (lewkoċiti <2 G/L), esinofilja,

Rari ħafna: għadd baxx ħafna tal-granuloċiti

L-użu reċenti, konkomittanti jew konsekuttiv, ta’ sustanzi potenzjalment tossiċi għall-mudullun, jistgħu jkunu assoċjati ma’ riskju akbar ta’ effetti avversi ematoloġiċi.

*Disturbi fis-sistema immuni*

Komuni: reazzjonijiet allerġiċi ħfief

Rari ħafna: reazzjonijiet severi anafilattiċi jew reazzjonijiet anafilattojdi, vaskulite, li tinkludi l-vaskulite nekrotika tal-ġilda

*Disturbi fil- metaboliżmu u n-nutrizzjoni*

Komuni: żieda fi CPK

Mhux komuni: livell baxx ta’ potassju fid-demm, iperlipidemja, ipofosfatimja

Rari: żieda f‘LDH

Mhux magħruf: ipojuriċimja

*Disturbi psikjatriċi*

Mhux komuni: anzjetà

*Disturbi fis-sistema nervuża*

Komuni: parasteżija, uġigħ ta’ ras, sturdamen, newropatija periferika

*Disturbi fil-qalb*

Komuni: żieda ħafifa fil-pressjoni tad-demm

Rari: żieda qawwija fil-pressjoni tad-demm

*Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali*

Rari: disturbi ta’ l-*interstitium* tal-pulmun (inkluża l-pulmonite interztizjali), li tista’ tkun fatali

Mhux magħruf: ipertensjoni pulmonari, nodulu pulmonari

*Disturbi gastro-intestinali*

Komuni: kolite inkluż kolite mikroskopika bħal kolite limfoċitika, kolite kollaġenuża, dijarea, tqalligħ, rimettar, disturbi tal-mukuża fil-ħalq (e.g. stomatite bl-afte, ulċeri tal-ħalq), uġigħ addominali

Mhux komuni: disturbi tat-tegħim

Rari ħafna: pankrejatite

*Disturbi fil-fwied u fil-marrara*

Komuni: livelli għoljin tal-parametri tal-fwied (l-enżimi *transaminases* [speċjalment ALT], anqas spiss gamma-GT, *alkaline phosphatase*, bilirubin

Rari: epatite, suffejra/kolestażi

Rari ħafna ħsara severa tal-fwied bħal insuffiċjenza tal-fwied u nekrosi akuta tal-fwied, li jistgħu jkunu fatali.

*Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda*

Komuni: twaqqigħ tax-xagħar aktar minn normal, ekżema, raxx (jinkludi raxx ikkaratteriżżat minn titbigħ u ponot), ħakk, ġilda xotta

Mhux komuni: urtikarja

Rari ħafna: in-nekroliżi tossika tal-ġilda, is-sindrome ta’ Stevens-Johnson, eritema multiforme

Mhux magħruf lupus eritematożu kutanju, psorijażi pustulari jew il-psorijażi tmur għall-agħar, Reazzjoni għall-Mediċina b’Eosinofilja u Sintomi Sistemiċi (DRESS), ulċeri fil-ġilda

*Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue*

Komuni: tenosinovite

Mhux komuni: qtugħ ta’ l-għerq tal-muskolu

*Distrubi fil-kliewi u fis-sistema urinarja*

Mhux magħruf: insuffiċjenza renali

*Disturbi fis-sistema reproduttiva u fis-sider*

Mhux magħruf tnaqqis marġinali (u riversibbli) fil-konċentrazzjoni ta’ l-isperma, l-għadd sħiħ ta’ l-ispermi, u ċ-ċaqlieq mgħaġġel u progressiv

*Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata*

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

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Sintomi

Kien hemm rapporti ta’ pazjenti li kienu qegħdin jieħdu dożi eċċessivi u fit-tul ta’ Arava, b’dożaġġ sa ħames darbiet akbar kuljum minn dak irrakkomandat, kif ukoll rapporti ta’ dożi eċċessivi u akuti, fl-adulti u fit-tfal. Fil-maġġoranza tal-każjiet fejn kienu qegħdin jittieħdu dożi eċċessivi, ma kienx hemm rapporti ta’ effetti avversi. L-effetti avversi konsistenti mal-profil ta’ sigurtà ta’ leflunomide kienu: uġigħ addominali, dardir, dijarrea, livelli għoljin ta’ l-enżimi tal-fwied, anemija, lewkopenja, ħakk u raxx.

Trattament

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

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

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

Studji fuq id-dijaliżi tad-demm u pazjenti CAPD (dawk fuq saqajhom li qegħdin jagħmlu dijaliżi kronika mill-peritonew) juru li l-A771726, il-prodott metaboliku ewlieni ta’ leflunomide, mhux dijaliżżabbli.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi selettivi li jbaxxu l-immunità, kodiċi ATC: L04AK01.

Farmakoloġija fil-bniedem

Leflunomide huwa sustanza b’karatteristiċi anti-proliferattivi li taġixxi bħala prodott anti-rewmatoloġiku.

Farmakoloġija fl-annimali

Leflunomide huwa effettiv f’mudelli ibbażati fuq annimali bl-artrite, u mard ieħor awto‑immunoloġiku u t-trapjanti, l-aktar meta jingħata waqt il-fażi ta’ sensitiżazzjoni. Għandu karatteristiċi immunosuppressivi u li jikkontrollaw r-reazzjonijiet immunoloġiċi, jaġixxi bħala sustanza anti‑proliferattiva, u juri karatteristiċi anti-infjammatorji. Leflunomide użat f’mudell ta’annimali b’mard awto-immunoloġiku, juri l-aħjar effett protettiv meta jingħata fil-fażi bikrija ta’ mard progressiv.

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

Mekkaniżmu ta’azzjoni

A771726, li huwa il-prodott metaboliku attiv ta’ leflunomide, jinibixxi l-enżima *dihydroorotate* *dehydrogenase* (DHODH) fil-bniedem, u juri attività anti‑proliferattiva.

Effikaċja klinika u sigurtà

## *Artrite rewmatika*

L-effikaċja ta’ Arava fil-kura ta’ l-artrite rewmatika ntweriet f’ 4 provi ikkontrollati (1 fil-fażi II u 3 fil-fażi III). Fl-istudju tal-fażi II, YU203, 402 pazjenti li kellhom l-artrite rewmatikaattiva kienu mqassmin, mingħajr għażla, f’erba’ gruppi: dawk bil-plaċebo (n = 102) u dawk b’5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) jew 25 mg (n = 104) leflunomide kuljum. It-tul tal-kura kien ta’ 6 xhur.

Il-pazjenti kollha fuq leflunomide fil-provi tal-fażi III inbdew fuq doża inizjali ta’ 100 mg għal tlett ijiem.

L-istudju MN301 kien fih 358 pazjent li kellhom l-artrite rewmatika attiva. Dawn kienu mqassmin, mingħajr għazla, fi tlett gruppi: dawk li ngħataw 20 mg leflunomide kuljum (n = 133), dawk li ngħataw 2 g sulphasalazine kuljum (n = 133) jew il-plaċebo (n = 92). It-tul tal-kura kien ta’ 6 xhur.

L-istudju MN303, li kien *blinded* ma kienx obbligatorju u kien twil 6 xhur; u sar bħala kontinwazzjoni tal-MN301, mingħar ma kien ikkontrollat bil-plaċebo. Hawnhekk, kien ikkomparat l-effett ta’ leflunomide ma’ sulphasalazine f’medda ta’ 12-il xahar.

Fl-istudju MN302 999 pazjent bl-artrite rewmatika attiva tqassmu f’żewġ gruppi, wieħed fejn ingħataw 20 mg leflunomide kuljum (n = 501), u l-ieħor fejn ingħataw 7.5 mg methotrexate fil-ġimgħa, b’żieda għall-15 mg fil-ġimgħa (n = 498). It-teħid addizzjonali ta’ folate ma kienx obbligatorju u ntuża biss minn 10% tal-pazjenti. Il-kura damet 12-il xahar.

Fl-istudju US301, tqassmu, mingħajr għażla, 482 pazjent bl-artrite rewmatika attiva fi tliet gruppi: dawk li ngħataw 20 mg leflunomide kuljum (n = 182), dawk li ingħataw 7.5 mg methotrexate fil-ġimgħa b’żieda għall-15 mg fil-ġimgħa (n = 182) u dawk bil-plaċebo (n = 118). Il-pazjenti kollha ngħataw 1 mg folate bid. Il-kura damet 12-il xahar.

Leflunomide, f’doża ta’ mhux inqas minn 10 mg kuljum (minn 10 sa 25 mg fl-istudju YU203, 20 mg fl-istudji MN301 u US301), kien superjuri għall-plaċebo, u statistikament sinifikanti, fit-tnaqqis tas-sinjali u s-sintomi ta’ l-artrite rewmatika fit-3 provi kollha ikkontrollati bil-plaċebo. Ir-rati ta’ rispons skont l-ACR (il-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija) fl-istudju YU203 kienu 27.7% bil-plaċebo u 31.9% b’5 mg, 50.5% b’10 mg u 54.5% b’25 mg, kuljum. Fil-provi tal-fażi III, ir-rati ta’ rispons skont l-ACR għal 20 mg leflunomide kuljum kontra il-plaċebo, kienu ta’ 54.6% kontra 28.6% (studju MN301), u 49.4% kontra 26.3% (studju US301). Wara 12-il xahar ta’ kura attiva, ir-rati ta’ rispons skont l-ACR fil-pazjenti fuq leflunomide kienu 52.3% (studji MN301/303), 50.5% (studju MN302) u 49.4% (studju US301), ikkomparati ma’ 53.8% (studji MN301/303) tal-pazjenti fuq sulphasalzine, 64.8% (studju MN302), u 43.9% (studju US301) tal-pazjenti fuq methotrexate. Fl-istudju MN302 leflunomide kien anqas effettiv minn methotrexate b’mod sinifikanti. Madankollu, fl-istudju US301 ma kienx hemm differenzi sinifikanti bejn leflunomide u methotrexate fil-parametri t’effikaċja primarja. Ma ntwerietx differenza bejn leflunomide u sulphasalazine (studju MN301). L-effett tal-kura b’leflunomide deher għeluq ix-xahar, stabiliżża f’perijodu ta’ bejn 3 u 6 xhur u nżamm tul il-kors tal-kura.

Studju *randomised* u *double blind* fejn il-pazjenti nqassmu f’żewġ gruppi paralleli, u li kellhom mard ta’ l-istess grad ta’ severità, qabbel l-effikaċja relattiva ta’ dożi regolari u mantnuti ta’ wara, b’10 mg u 20 mg ta’ leflunomide. Mir-riżultati li ħarġu, wieħed jista’ jikkonkludi li l-effikaċja kienet aħjar fil-grupp li ħa d-doża regolari u mantnuta ta’ wara, ta’ 20 mg, fil-waqt li r-riżultati tas-sigurtà jiffavorixxu d-doża regolari, mantnuta u ta’ wara, ta’ 10 mg.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Leflunomide kien studjat f’diversi ċentri fi prova waħda, tat-tip *randomised, double blind* u *active-controlled*, f’94 pazjent (47 f’kull grupp) li kellhom l-artrite rewmatika taż-żgħażagħ u li nvolviet diversi ġogi tul il-kors tagħha. Il-pazjenti kienu minn 3 snin sa 17-il sena fl-età b’JRA attiva u li involviet diversi ġogi, irrespettivament ta’ kif bdiet, u fejn il-pazjenti qatt ma’ kienu ngħataw methotrexate jew leflunomide. F’din il-prova, d-doża tal-bidu u d-doża regolari u mantnuta ta’ wara, ta’ leflunomide, kienu mfassla għal tliet kategoriji, skont il-piż: <20 kg, 20-40 kg, u >40 kg. Wara 16-il ġimgha trattament, id-differenzi fir-rati tar-rispons kienu statistikament sinifikanti favur methotrexate għall-JRA *Definition of Improvement* (DOI) 30% (p = 0.02). F’dawk li rrispondew, l-effett pożittiv kien mantnut għal 48 ġimgħa. (ara sezzjoni 4.2).

Il-firxa tal-ġrajjiet avversi ta’ leflunomide u methotrexate kienu l-istess, iżda d-doża użata fis-suġġetti ħfief fil-piż wasslet għall-espożizzjoni aktar baxxa (ara sezzjoni 5.2). Din id-data ma tippermettix li ssir rakkomandazzjoni ta’ doża simultanjament effettiva u mhux perikoluża.

*Artrite psorjatika*

L-effikaċja ta’ Arava intwera fi studju wieħed 3L01, li kien ikkontrollat, *randomised* u *double blind* u li sar fuq 188 pazjent bl-artrite psorjatika, ittrattati b’20 mg/jum. It-tul ta’ żmien tat-trattament kien ta’ 6 xhur.

Leflunomide f’doża ta’ 20 mg/jum kien superjuri b’mod sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo fit-tnaqqis tas-sintomi ta’ l-artrite f’pazjenti bl-artrite psorjatika: il-pazjenti li kienu jissodisfaw il-PsARC (*Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria*) kienu 59% għall-grupp ta’ leflunomide u 29.7% għall-grupp tal-plaċebo, fi żmien 6 xhur (p <0.0001). L-effett ta’ leflunomide fuq it-titjib tal-funzjoni u t-tnaqqis tal-leżjonijiet tal-ġilda kien modest.

*Studji wara li l-prodott tqiegħed fis-suq*

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

* 1. **Tagħrif farmakokinetiku**

Leflunomide jiġi mibdul malajr fil-prodott metaboliku attiv, A771726, permezz tal-*first pass* *metabolism* (ftuħ taċ-ċirku) fit-tessut tal-musrana u l-fwied. Fi studju fejn intuża leflunomide, immarkat bl-użu ta’ 14C radjuattiv fil-molekula, fi tliet voluntiera b’saħħithom, ma nstabx leflunomide mhux mibdul fil-plażma, fl-awrina u fl-ippurgar. Fi studji oħrajn, il-livelli ta’ leflunomide mhux mibdul fil-plażma, kienu osservati f’każijiet rari, madankollu, f’livelli ta’ ng/ml tal-plażma. L-uniku prodott metaboliku radjuattiv li deher fil-plażma kien A771726. Dan il-prodott metaboliku huwa essenzjalment responsabbli għall-attivita kollha *in vivo* ta’ Arava.

Assorbiment

Tagħrif dwar it-tneħħija, fl-istudju tal-14C uriet li mhux inqas minn 82 sa 95% tad-doża kienet assorbita. Iż-żmien biex jintlaħaq l-ogħla livelli ta’ A771726 fil-plażma jvarja ħafna; l-ogħla livelli fil-plażma jistgħu jintlaħqu bejn siegħa u 24 siegħa wara t-teħid ta’ darba. Leflunomide jista’ jingħata ma’ l-ikel, għaliex l-ammont li ġie assorbit f’dawk li kielu u f’dawk li kienu sajmin kien komparabbli. Minħabba li A771726 għandu *half-life* twila ħafna (madwar ġimgħatejn), fi studji kliniċi, kienet mgħotija doża għolja tal-bidu ta’ 100 mg, għal 3 ijiem, biex tiffaċilita l-kisba mgħaġġla ta’ livelli, fi stat stabbli, ta’ A771726. Mingħajr id-doża għolja tal-bidu huwa stmat li ż-żmien biex jintlaħaq l-istat stabbli tal-livelli fil-plażma kien idum kważi xaharejn bid-doża normali. Fi studji b’dożi multipli, f’pazjenti li kellhom l-artrite rewmatika, il-parametri farmakokinetiċi ta’ A771726 kienu linejari, f’firxa ta’ dożaġġ ta’ minn 5 sa 25 mg. F’dawn l-istudji, l-effett kliniku kien relatat sew mal-livell ta’ A771726 fil-plażma u mad-doża ta’ kuljum ta’ leflunomide. F’doża ta’ 20 mg kuljum, il-livell medju fil-plażma ta’ A771726 fi stat stabbli kien ta’ madwar 35 μg/ml. Fi stat stabbli, il-livelli fil-plażma ta’ A771726 akkumulaw u żdiedu għal 33 sa 35 darba meta mqabbla ma’ doża waħda.

Distribuzzjoni

Fil-plażma tal-bniedem, A771726 kien marbut sew mal-proteina (l-albumina). Il-parti ta’ A771726 mhux marbuta hija ta’ madwar 0.62%. Ir-rabta ta’ A771726 hija linejari fil-firxa tal-livelli terapewtiċi. Ir-rabta ta’ A771726 deheret li kienet daqxejn imnaqqsa u aktar varjabbli fil-plażma ta’ pazjenti bl-artrite rewmatika jew b’dawk b’insuffiċjenza kronika tal-kliewi. Ir-rabta estensiva ta’ A771726 mal-proteina tista’ twassal għall-ispustjar ta’ mediċini oħra li ukoll jintrabtu sew mal-proteina. Madankollu, studji *in vitro* t’interazzjoni ma’ warfarin, rigward ir-rabta mal-proteina, f’livelli klinikament rilevanti, m’urewx interazzjoni. Studji simili li saru b’ibuprofen u diclofenac, urew li dawn ma spustjawx lil A771726, fil-waqt li l-parti mhux marbuta ta’ A771726 żdiedet minn darbtejn sa 3 darbiet fil-preżenza ta’ tolbutamide. A771726 jisposta lil ibuprofen, lil diclofenac u lil tolbutamide, iżda l-parti mhux marbuta ta’ dawn il-prodotti mediċinali tiżdied biss b’10% sa 50%. M’hemm l-ebda indikazzjoni li dawn l-effetti għandhom rilevanza klinika. A771726 għandu volum apparenti ta’ distribuzzjoni baxxa (madwar 11-il litru) u dan huwa konsistenti mar-rabta estensiva tiegħu mal-proteina. Iċ-ċelluli ħomor tad-demm ma jtellgħux is-sustanza fihom b’mod preferenzjali.

Bijotrasformazzjoni

Leflunomide huwa metaboliżżat għal sustanza waħda ewlenija (A771726) u ħafna oħrajn minuri inkluż TFMA (4-trifluoromethylaniline). Il-bijotrasformazzjoni metabolika ta’ leflunomide għall-A771726, u l-metaboliżmu sussegwenti ta’ A771726, mhumiex ikkontrollat b’enżima waħda, u ntwera li dan jiġri fil-mikrożomi u l-likwidu taċ-ċitoplażma fil-frazzjonijiet ċellulari. Studji fuq l-interazzjoni ta’ cimetidine (inibitur mhux speċifiku ta’ ċitokromju P450) u rifampicin (induttur mhux speċifiku ta ċitokromju P450) juru li l-involviment ta’ l-enżimi CYP *in vivo* fil-metaboliżmu ta’ leflunomide huwa zgħir ħafna .

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta’ A771726 issir bil-mod u hija ikkaratterizzata bit-tneħħija apparenti ta’ madwar 31 ml fis-siegħa. Il-*half-life* t’eliminazzjoni fil-pazjenti hija ta’ madwar ġimgħatejn. Wara li ngħatat doża ta’ leflunomide radjuattiv, ir-radjuattività kienet imneħħija ugwalment fl-ipurgar, probabbilment minn eliminazzjoni biljari, u fl-awrina. A771726 kien għadu jiġi osservat fl-awrina u fl-ippurgar 36 jum wara t-teħid ta’ doża waħda. Il-prodotti metaboliċi prinċipali li dehru fl-awrina kienu sustanzi glukoronidi derivati minn leflunomide (prinċiplament f’kampjuni meħudin f’0 sa 24 siegħa) u xi derivattiv ta’ A771726 tat-tip oxalinic acid. Il-komponent prinċipali fl-ippurgar kien A771726.

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

Indeboliment renali

Leflunomide ngħata bħal doża waħda orali ta’ 100 mg lil 3 pazjenti fuq id-dijaliżi tad-demm u lil 3 pazjenti oħra fuq id-dijaliżi kontinwa mill-peritonew (CAPD). Il-komportament farmakokinetiku ta’ A771726 fil- pazjenti ta’ CAPD deher simili għal dik f’voluntiera b’saħħithom. Eliminazzjoni aktar mgħaġġla ta’ A771726 intweriet f’pazjenti fuq id-dijaliżi tad-demm, li ma kienx dovut għat-tneħħija tal-prodott mediċinali fil-likwidu tad-dijaliżi.

Indeboliment epatiku

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

Popolazzjoni pedjatrika

Il-komportament farnakokinetiku ta’ A771726 wara t-teħid orali ta’ leflunomide kien studjat f’73 pazjent pedjatriku li kellhom l-Artrite Rewmatika taż-Zgħażagħ (JRA), li effettwat diversi ġogi, u li kellhom minn 3 sa 17-il sena fl-età. Ir-riżultati ta’ l-analiżi farmakokinetika ta’ dan il-grupp ta’ suġġetti, f’dawn il-provi, urew li l-pazjenti pedjatriċi li kellhom piż ta’ ≤40 kg, kellhom espożizzjoni sistemika mnaqqsa (mkejjla permezz ta’ Css) ta’ A771726, meta mqabblin ma’ pazjenti adulti bl-artrite rewmatika (ara sezzjoni 4.2).

L-Anzjani

It-tagħrif farmakokinetiku fl-anzjani (>65 sena) huwa limitat, iżda hija konsistenti mal-komportament farmakokinetiku f’pazjenti adulti ta’ età iżgħar.

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

Leflunomide, li ngħata oralment u fil-kavita tal-peritonew, kien studjat mill-aspett ta’ tossiċità akuta fil-ġrieden u l-firien. It-teħid orali u repetut ta’ leflunomide fil-ġrieden għal perijodu sa 3 xhur, fil-firien u l-klieb għal perijodu sa 6 xhur, u fix-xadini għal-perijodu ta’ xahar, svela li l-organi maġġuri milquta mit-tossiċità kienu l-mudullun, id-demm, il-passaġġ gastro‑intestinali, il-ġilda, il-milsa, it-timu u l-glandoli limfatiċi. L-effetti ewlenin kienu l-anemija, il-lewkopenja, it-tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, u l-ħsara fil-muskoli kollha. Dawn jirriflettu l-mod bażiku ta’ kif taħdem din is-sustanza (inibizzjoni tas-sinteżi tad-DNA). Fil-firien u l-klieb, instabu l-korpi ta’ Heinz u/jew il-korpi ta’ Howell-Jolly. Effetti oħra li seħħew fuq il-qalb, il-fwied, il-kornea u fis-sistema respiratorja setgħu kienu dovuti għall-infezzjonijiet minħabba t-trażżin ta’ l-immunità. It-tossiċità fl-annimali dehret f’dożi ekwivalenti għal dawk terapewtiċi fil-bniedem.

Leflunomide m’huwiex mutaġeniku. Madankollu, *in vitro,* il-prodott metaboliku minuri, TFMA (4-trifluoromethylaniline) ikkaġuna ksur u tħarbit tal-kromożomi, kif ukoll mutazzjonijiet dovuti għal bidla ta’ par wieħed tan-nuklejtidi tad-DNA; fil-waqt li l-informazzjoni ma kienitx biżżejjed biex tixħet dawl fuq il-potenżjal biex ikun eżerċitat dan l-effett *in vivo*.

Fi studju karsinoġeniku fuq il-firien, leflunomide m’uriex potenzjal li jikkaġuna l-kanċer. Fi studju karsinoġeniku fil-ġrieden, kienet osservata żieda fl-inċidenza tal-linfoma malinna f’dawk ta’ sess maskil, li kienu fil-grupp li rċevew l-ogħla doża. Dan kien meqjus li kien minħabba l-attività immunosoppressiva ta’ leflunomide. Fil-ġrieden ta’ sess femminil, kien hemm żieda fl-inċidenza ta’ adenomi u kanċer tal-pulmun tat-tip bronkjolo‑alvejolari, li kienu iddeterminati mid-doża użata. Ir-relevanza ta’ dawn ir-reperti fil-ġrieden, relatati ma’ l-użu kliniku ta’ leflunomide, mhux magħruf b’ċertezza.

Leflunomide ma kienx antiġeniku fi provi fuq l-annimali.

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

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

*Il-qalba tal-pillola:*

Maize starch

Povidone (E1201),

Crospovidone (E1202)

Silica colloidal anhydrous

Magnesium stearate (E470b)

Lactose monohydrate

*Ir-rita tal-pillola:*

Talc (E553b),

Hypromellose (E464),

Titanium dioxide (E171),

Macrogol 8000

Ferric oxide isfar (E172)

**6.2 Inkompatibbilitajiet**

Mhux applikabbli

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

3 snin

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għal ħażna**

Folja: Aħżen fil-pakkett oriġinali.

Flixkun: Żomm il-flixkun magħluq sew.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Folja: Aluminju/fojl ta’ l-aluminju. Daqsijiet tal-pakketti: 30 u 100 pilloli miksija b’rita.

Flixkun: Flixkun tal-HDPE b’għonqu wiesa’ ta’ 100 ml, b’tapp tal-kamin, b’dessikant integrat fil-kontenitur li fih jew 30, jew 50 jew 100 pilloli miksija b’rita.

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

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

L-ebda ħtiġijiet speċjali għar-rimi.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Il-Ġermanja

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

EU/1/99/118/005-008

EU/1/99/118/010

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta’ Settembru 1999

Data tal-aħħar tiġdid: 01 ta’ Lulju 2009

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettronik tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu/.**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Arava 100 mg pilloli miksija b’rita.

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola fiha 100 mg ta’ leflunomide

Eċċipjenti b’effett magħruf

Kull pillola fiha 138.42 mg ta’ lactose monohydrate.

Għal-lista kompluta ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b’rita.

Pillola miksija b’rita, bajda jew kważi bajda, stampata b’ZBP fuq faċċata waħda

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Leflunomide huwa indikat għall-kura ta’ pazjenti adulti li jbatu minn:

* artrite attiva, tat-tip rewmatojde bħala “mediċina antirewmatika li timmodifika l-marda” (DMARD),
* artrite psorjatika attiva.

Kura reċenti, jew flimkien ma’ mediċini tat-tip DMARD, li huma tossiċi għall-fwied jew għad-demm (e.g. methotrexate), tista’ żżid ir-riskju li jkun hemm reazzjonijiet avversi serji; għalhekk, qabel ma wieħed jibda l-kura b’leflunomide, wieħed għandu jiżen sew l-aspetti ta’ benefiċċji kontra r-riskji.

Barra minn dan, il-bidla minn leflunomide għal DMARD ieħor, mingħajr ma tkun segwita l-proċedura biex l-ewwel titneħħa din is-sustanza mill-ġisem (ara sezzjoni 4.4), tista’ żżid ir-riskju li jkun hemm reazzjonijiet avversi serji, anke wara żmien twil mill-bidla.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

It-trattament għandu jkun mibdi u ssorveljat minn speċjalisti li għandhom esperjenza fil-kura ta’ l-artrite rewmatika u l-artrite psorjatika.

Alanine aminotransferase (ALT) jew serum glutamopyruvate transferase (SGPT) u test komplut tad-demm, fejn jingħaddu ċ-ċelluli kollha, inklużi t-tipi diversi kollha taċ-ċelluli bojod u l-plejtlits, iridu jsiru simultanjament u bl-istess frekwenza:

* qabel ma jinbeda leflunomide,
* kull ġimgħatejn fl-ewwel sitt xhur tal-kura, u
* kull 8 ġimgħat minn hemm ’il quddiem (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

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

* + Fl-artrite psorjatika: It-terapija b’leflunomide tibda b’doża ta’ kkargar ta’ 100 mg darba kuljum għal tlitt ijiem.

Id-doża irrakkomandata ta’ manteniment hija ta’ 20 mg ta’ leflunomide darba kuljum (ara sezzjoni 5.1).

L-effett terapewtiku normalment jibda minn 4 sa 6 ġimgħat wara li tinbeda l-kura u tista’ tkompli titjieb minn 4 sa 6 xhur wara.

M’hemmx bżonn ta’ tibdil fid-doża f’pazjenti li għandhom insuffiċjenza ħafifa tal-kliewi.

M’hemmx bżonn ta’ tibdil fid-doża f’pazjenti ta’età ’l fuq minn 65 sena.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Arava mhux irrakkomandat għall-użu f’pazjenti taħt it-18-il sena għax l-effikaċja u s-sigurtà fl-artrite rewmatika fiż-żgħażagħ (JRA) mhumiex stabbiliti (ara sezzjoni 5.1 u 5.2).

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Il-pilloli Arava huma għall-użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ b’ammont adegwat ta’ likwidu. L-ammont ta’ leflunomide li jiġi assorbit ma jiġix effetwat jekk jittieħed ma’ l-ikel.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

* Sensitività eċċessiva (speċjalment jekk kellhom preċedentement is-sindromu Stevens-Johnson, in-nekrożi tossika u esfoljattiva tal-ġilda, l-eritema multiforme) għas-sustanza attiva, għall-prodott metaboliku attiv prinċipali jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
* Pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied,
* Pazjenti li għandhom stat ta’ defiċjenza immunoloġika e.g. l-AIDS,
* Pazjenti li għandhom indeboliment sinifikanti fil-funzjoni tal-mudullun, jew anemija sinifikanti, lewkopenja, newtropenja jew tromboċitopenja u dawn jekk dovuti għal kwalunkwe kawża, għajr dik ta’ l-artrite rewmatika jew psorjatika,
* Pazjenti b’infezzjonijiet severi, (ara sezzjoni 4.4),
* Pazjenti b’indeboliment moderat jew sever tal-kliewi, għax m’hemmx esperjenza klinika biżżejjed f’dawn il-pazjenti,
* Pazjenti li għandhom livelli baxxi ħafna tal-proteini fid-demm, e.g. is-sindromu nefrotiku,
* Nisa tqal, jew dawk in-nisa li għadhom fl-età li jkollhom it-tfal u mhux qegħdin jużaw kontraċettivi effettivi waqt il-kura b’leflunomide, u wara, sakemm il-livelli fil-plażma tal-prodott metaboliku attiv ikunu ’l fuq minn 0.02 mg/L (ara wkoll sezzjoni 4.6). It-tqala trid tkun eskluża qabel tinbeda l-kura b’lefunomide,
* Nisa li qed ireddgħu. (ara sezzjoni 4.6).

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

It-teħid flimkien ta’ mediċini tal-klassitad-DMARD li huma tossiċi għall-fwied u għad-demm (e.g. methotrexate) mhux irrakkomandat.

Il-prodott metaboliku attiv ta’ leflunomide, A771726, għandu *half-life* twila, ġeneralment 1 sa 4 ġimgħat. Jista` jkun hemm effetti mhux mixtieqa u serji (e.g. tossiċità għall-fwied jew għad-demm u reazzjonijiet allerġiċi, ara hawn taħt), anke meta l-kura b’leflunomide titwaqqaf. Għalhekk, meta jkun hemm dawn l-effetti tossiċi, jew jekk għal xi raġuni oħra A771726 għandu jiġi mneħħi malajr mill-ġisem, il-proċedura li tneħħi din ta’ l-aħħar mill-ġisem trid tkun segwita. Il-proċedura tista’ tiġi rrepetuta kif klinikament meħtieġa.

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

Reazzjonijiet fil-fwied

Każijiet rari ta’ ħsara severa fil-fwied, inklużi dawk fatali, kienu rrapportati waqt il-kura b’leflunomide. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ġraw fl-ewwel 6 xhur tal-kura. Fil-biċċa l-kbira ta` dawn il-każijiet, it-trattament kien qed jittieħed flimkien ma’ prodotti mediċinali oħra, li huma tossiċi għall-fwied. Huwa meqjus essenzjali li l-osservazzjoni, skont ir-rakkomandazzjonijiet, tkun segwita mill-qrib.

Il-livell ta’ l-ALT (SGPT) għandu jiġi ċċekjat qabel tibda l-kura b’leflunomide, u għandu jsir bl-istess frekwenza tat-testijiet ta’ l-għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demm (kull ġimgħatejn) matul l-ewwel sitt xhur ta’ kura, u wara dan, kull 8 ġimgħat.

F’każ li l-livelli ta’ l-ALT (SGPT) ikunu għoljin minn darbtejn sa 3 darbiet l-ogħola limitu tan-normal, trid titqies jekk għandiex titnaqqas id-doża minn 20 mg għal 10 mg, u l-osservazzjoni għandha ssir kull ġimgħa. Jekk il-livelli ta’ l-ALT (SGPT) huma għoljin aktar minn darbtejn l-ogħla livell tan-normal u jippersistu, jew jekk l-ALT elevat ikun akbar minn 3 darbiet l-ogħla livell tan-normal, leflunomide irid jitwaqqaf u l-proċeduri biex jitneħħa mill-ġisem jinbdew. Huwa irrakkomandat li tibqa’ ssir l-osservazzjoni ta` l-enżimi tal-fwied wara li titwaqqaf il-kura b’leflunomide, sakemm il-livelli ta’ l-enżimi tal-fwied jinnormaliżżaw.

Minħabba r-riskju ta` effetti addittivi u tossiċi fuq il-fwied, huwa irrakkomandat li l-konsum ta’ l-alkoħol, waqt il-kura b’leflunomide, jieqaf.

Peress li l-prodott metaboliku attiv ta` leflunomide, A771726, jintrabat sew mal-proteina fid-demm u jitneħħa permezz tal-metaboliżmu tal-fwied u s-sekrezzjoni biljari, il-livelli ta’ A771726 fil-plażma mistennija li jiżdiedu f’pazjenti li għandhom livelli baxxi ta’ proteini fid-demm. Arava huwa kontra‑indikat f’pazjenti li għandhom livelli baxxi ħafna ta’ proteini fid-demm jew indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Reazzjonijiet ematoloġiċi

Flimkien ma’ l-ALT, il-għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demm, inklużi t-tipi diversi taċ-ċelluli bojod, kif ukoll il-plejtlits, għandu jsir qabel ma tinbeda l-kura b’leflunomide, kif ukoll kull ġimgħatejn fl-ewwel 6 xhur tal-kura, u wara dan kull 8 ġimgħat.

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

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

Użu flimkien ma’ trattamenti oħra

S’issa, l-użu ta` leflunomide flimkien mal-mediċini kontra l-malarja użati fir-rewmatiżmu, (e.g. chloroquine u hydroxychloroquine), deheb li jingħata sew fil-muskoli kif ukoll mill-ħalq, D-penicillamine, azathioprine u sustanzi oħra li jrażżnu l-istat immuni inklużi l-inibituri alfa tal-Fattur ta’ Nekrosi Tumurali, għadu ma ġiex studjat biżżejjed f’studji magħmulin b’mod arbitrarju (bl-eċċezzjoni ta’ methotrexate, ara sezzjoni 4.5). Ir-riskju assoċjat ma’ terapija konkomittanti, speċjalment għal tul ta` żmien, għadu mhux magħruf. Peress li terapija bħal din tista’ tkun addizjonali jew anke sinerġika fir-rigward tat-tossiċità (e.g. tossiċità għall-fwied u għad-demm), it-teħid flimkien ma’ prodott ieħor tal-klassi tad-DMARD (e.g. methotrexate) mhux ta’ min jirrakkomandah.

Mhux irrakkomandat it-teħid flimkien ta’ teriflunomide u leflunomide, peress li leflunomide huwa l-kompost oriġinali ta’ teriflunomide.

Meta ssir il-bidla għal kuri oħra

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

L-istess jista’ jingħad għal kura li tkun ittieħdet reċentement b’ prodotti mediċinali li jagħmlu effett tossiku fil-fwied u fid-demm (eż. methotrexate). Dawn jistgħu jikkawżaw aktar effetti mhux mixtieqa; għalhekk, l-kura b’ leflunomide għandha tkun ikkonsidrata skont l-aspetti ta’ benefiċji kontra r-riskji u huwa irrakkomandat li jkun hemm osservazzjoni aktar mill-qrib fil-fażi inizjali wara li ssir il-bidla fil-mediċina.

Reazzjonijiet fil-ġilda

F’każ ta’ stomatite bl-ulċeri, leflunomide għandu jitwaqqaf.

Każjiet rari ħafna tas-sindrome ta’ Stevens-Johnson jew in-nekrożi tossika u esfoljattiva tal-ġilda u Reazzjoni għall-Mediċina b’Eosinofilja u Sintomi Sistemiċi (DRESS) kienu rrapportati f’pazjenti fuq leflunomide. Hekk kif wieħed jinduna b’reazzjonijiet tal-ġilda u/jew tal-mukoża li jistgħu jqajmu suspett ta’ dawn ir-reazzjonijiet severi, Arava u kwalunkwe trattament ieħor assoċjat miegħu, għandhom jitwaqqfu kompletament, u l-proċedura biex jitneħħa leflunomide kollu mill-ġisem tinbeda minnufih. Huwa essenzjali li din issir bir-reqqa kollha f’dawn il-każijiet. F’każijiet bħal dawn, l-użu mill-ġdid ta’ leflunomide huwa kontra‑indikat (ara sezzjoni 4.3).

Wara l-użu ta’ leflunomide, ġew irrapportati psorijażi pustulari u li l-psorijażi tmur għall-agħar. Wieħed jista’ jikkunsidra jwaqqaf il-kura meta titqies il-marda tal-pazjent u l-passat mediku tiegħu.

Jistgħu jseħħu ulċeri fil-ġilda f’pazjenti waqt it-terapija b’leflunomide. Jekk jiġi ssuspettat li l-ulċeri fil-ġilda huma assoċjati ma’ leflunomide jew jekk l-ulċeri fil-ġilda jippersistu minkejja terapija xierqa, wieħed għandu jikkunsidra jwaqqaf leflunomide u ssir proċedura kompluta ta’ *washout*. Id-deċiżjoni sabiex jerġa’ jinbeda leflunomide wara l-ulċeri fil-ġilda għandha tkun ibbażata fuq il-ġudizzju kliniku ta’ fejqan adegwat tal-feriti.

Jista’ jkun hemm dewmien fil-fejqan tal-ferita wara operazzjoni kirurġika f’pazjenti fuq terapija b’leflunomide. Abbażi ta’ evalwazzjoni individwali, jista’ jiġi kkunsidrat li t-trattament b’leflunomide jiġi sospiż fil-perjodu madwar l-operazzjoni kirurġika u ssir proċedura ta’ *washout* kif deskritt aktar ’l isfel. F’każ ta’ sospensjoni, id-deċiżjoni sabiex jerġa’ jinbeda leflunomide għandha tkun ibbażata fuq il-ġudizzju kliniku ta’ fejqan adegwat tal-ferita.

Infezzjonijiet

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

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

Qabel ma tinbeda l-kura, il-pazjenti kollha għandhom jiġu evalwati għal tuberkulosi attiva jew inattiva (“rieqda”), skont ir-rakkomandazzjonijiet lokali. Dan jista’ jinkludi l-passat mediku, il-possibbiltà ta’ kuntatt preċedenti mat-tuberkulosi u/jew skreening xieraq bħal x-ray tal-pulmun, test ta’ reazzjoni għat-tuberkulin u/jew analiżi permezz ta’ *interferon-gamma release*, skont il-bżonn. Dawk kollha li jistgħu jiktbu riċetta għal leflunomide, ma jridux jinsew ir-riskju ta’ riżultati negattivi falzi fit-test tar-reazzjoni għat-tuberculin f’pazjenti morda b’mod serju jew b’defiċjenza fis-sistema immuni. Pazjenti b’passat mediku ta’ tubekulosi għandhom jiġu mħarsa mill-viċin minħabba l-possibbiltà tar-reattivazzjoni tal-infezzjoni.

Reazzjonijiet respiratorji

Disturbi ta’ l-*interstitium* tal-pulmun, kif ukoll każijiet rari ta’ ipertensjoni pulmonari u noduli pulmonari ġew irrapportati waqt it-trattament b’leflunomide (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskju ta’ mard tal-*interstitium* tal-pulmun u ta’ ipertensjoni pulmonari jista’ jiżdied f’pazjenti bi storja ta’ disturbi ta’ l-*interstitium* tal-pulmun. Disturbi ta’ l-*interstitium* tal-pulmun huwa potenzjalment fatali, li jista’ jiġri b’mod akut waqt it-terapija. Is-sintomi pulmonari, bħas-sogħla u l-qtugħ ta’ nifs, jistgħu jiġġustifikaw il-waqfien tat-terapija u jirrikjedu investigazzjoni ulterjuri, kif inhu xieraq.

Newropatija periferika

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

Kolite

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

Pressjoni tad-demm

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

Prokreazzjoni (rakkomandazzjonijiet għall-irġiel)

Il-pazjenti maskili għandhom ikunu konxji tal-possibbiltà ta’ tossiċità fuq il-fetu, ikkawżata mill-missier. Miżuri kontraċettivi ta’ min jorbot fuqhom waqt it-trattament b’leflunomide għandhom ukoll ikunu garantiti.

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

Fiż-żewġ każijiet, il-livelli ta’ A771726 fil-plażma jridu jitkejjlu fil-bidu. Aktar tard, il-livell ta’ A771726 fil-plażma jrid jerġa’ jitkejjel wara perijodu ta’ mhux anqas minn 14-il jum. Jekk il-livelli fil-plażma jkunu inqas minn 0.02 mg/l, u wara stennija ta’ mhux anqas minn 3 xhur, ir-riskju ta’ tossiċità għall-fetu huwa żgħir ħafna.

Il-proċedura biex jitneħħa leflunomide mill-ġisem

Għandu jingħata 8 g colestyramine 3 darbiet kuljum. Minnflok, jista’ jingħata 50 g ta’ charcoal mediċinali attivat 4 darbiet kuljum. Il-proċedura tat-tneħħija sħiħa hija normalment ta’ 11-il jum. It-tul ta’ żmien jista’ jkun modifikat skont ir-reperti kliniċi u dawk tal-laboratorju.

Lactose

Arava fih il lactose. Pazjenti bi problemi rari u ereditarji t’intolleranza għall-galaktosju, id-defiċjenza ta’ l-enżima *lactase* tat-tip Lapp, jew il-malassorbiment tal-glukusju-galaktosju, m’għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Interferenza b'determinazzjoni taʼ livelli taʼ kalċju jonizzat

Il-kejl tal-livelli taʼ kalċju jonizzat jistaʼ juri tnaqqis falz fil-valuri taħt il-kura bʼleflunomid u/jew teriflunomid (il-metabolit attiv taʼ leflunomid) skont it-tip taʼ analizzatur taʼ kalċju jonizzat użat (pereżempju analizzatur bil-gass tad-demm). Għaldaqstant, il-plawsibbiltà taʼ tnaqqis osservat fil-livelli taʼ kalċju jonizzat jeħtieġ li jiġi indirizzat fʼpazjenti taħt il-kura bʼleflunomid jew teriflunomid. Fʼkaż taʼ kejl dubjuż, huwa rakkomandat li tiġi determinata l-konċentrazzjoni totali tal-kalċju fis-serum aġġustat għall-albumina.

* 1. **Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Studji ta’ interazzjoni twettqu biss f’adulti

Żieda fl-effetti mhux mixtieqa jistgħu jokkorru f`każ ta’ użu reċenti jew konkomittanti ta’ prodotti mediċinali epatotossiċi jew ematotossiċi jew meta l-kura b’leflunomide tkun segwita bl-użu ta’ dawn il-prodotti mediċinali, mingħajr perijodu tat-tneħħija (ara wkoll il-gwida li tikkonċerna l-użu ta’ trattamenti b’sustanzi konkomittanti, sezzjoni 4.4). Għalhekk, l-osservazzjoni mill-qrib tal-parametri ta’ l-enżimi tal-fwied u dawk tad-demm hija irrakkomandata li ssir fil-fażi tal-bidu wara l-bidla.

Methotrexate

Fi studju żgħir (n = 30) fejn leflunomide (10 sa 20 mg kuljum) ingħata ma’ methotrexate (10 sa 25 mg fil-ġimgħa), il-livelli ta’ l-enżimi tal-fwied żdiedu minn darbtejn sa 3 darbiet aktar f’5 minn 30 pazjent. Dawn il-livelli għoljin niżlu kollha, 2 minnhom meta tkomplew jingħataw iż-żewġ prodotti mediċinali, fil-waqt li fit-3 l-oħra wara li twaqqaf leflunomide. Kien hemm żieda ta’ aktar minn 3 darbiet f’ 5 pazjenti oħra. Anke dawn kienu riżolti, 2 bit-tkomplija tal-kura biż-żewġ prodotti mediċinali, waqt li fi 3 wara li twaqqaf leflunomide.

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

Tilqim

M’hemmx tagħrif kliniku dwar l-effikaċja u s-sigurtà tat-tilqim waqt il-kura b’leflunomide. It-tilqim b’vaċċini ħajjin u attenwati, madanakollu, mhux irrakkomandat. Wieħed għandu jżomm f’moħħu l-*half-life* twila ta`leflunomide, meta jkun qed jikkunsidra li jingħata vaċċin ħaj u attenwat wara li jkun twaqqaf it-teħid ta’ Leflunomide Winthrop.

Warfarin u antikoagulanti coumarine oħra

Kien hemm rapporti ta’ każijiet ta’ żieda fil-ħin ta’ prothrombin, meta leflunomide u warfarin jittieħdu flimkien. Kienet osservata interazzjoni farmakodinamika bejn warfarin u A771726 f’studju ta’ farmakoloġija klinika (ara aktar ’l isfel). Għalhekk, meta jkun hemm ukoll it-teħid ta’ warfarin, huwa rrakkomandat li l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) jiġi segwit u mmonitorjat mill-viċin.

NSAIDS/ Kortikosterojdi

Jekk il-pazjent diġà qiegħed fuq is-sustanzi mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni (NSAIDs), u/jew l-kortikosterojdi, dawn jistgħu jitkomplew wara li jinbeda leflunomide.

L-effett ta’ prodotti mediċinali oħra fuq leflunomide:

*Cholestyramine jew charcoal attivat*

Huwa rrakkomandat li l-pazjenti li qed jirċievu leflunomide m’għandhomx ikunu ikkurati b’ colestyramine jew bit-trab ta’ charcoal mediċinali attivat , għax dan iwassal għal tnaqqis mgħaġġel u sinifikanti fil-livell ta’ l-A771726 fil-plażma (il-prodott attiv tal-metaboliżmu ta` leflunomide; ara wkoll sezzjoni 5). Il-mekkaniżmu nvolut huwa maħsub li jinterrompi ir-reċiklaġġ enteroepatiku u/jew id-dijaliżi gastro-intestinali ta’ A771726.

*Inibituri u stimulaturi ta’ CYP450*

Studji ta’ inibizzjoni *in vitro* f’mikrosomi umani tal-fwied jissuġġerixxu li ċ-ċitokromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 u 3A4 huma involuti fil-metaboliżmu ta’ leflunomide. Studju *in vivo* dwar l-interazzjoni leflunomide u cimetidine (inibitur dgħajjef u mhux speċifiku taċ-ċitokromju P450 (CYP)) wera li ma kellux impatt sinifikanti fuq l-espożizzjoni ta’ A771726. Wara t-teħid konkomittanti ta’ doża waħda ta’ leflunomide, f’pazjenti li kienu qed jieħdu dożi multipli ta` rifampicin (stimulatur mhux speċifiku taċ-ċitokromju P450), il-livelli l-aktar għoljin ta’ A771726 żdiedu b’madwar 40%, fil-waqt li l-AUC ma nbidlitx b’mod sinifikanti. Il-mekkaniżmu ta’ dan l-effett mhux ċar.

L-effett ta’ leflunomide fuq prodotti mediċinali oħra:

*Kontraċettivi orali*

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

L-istudji ta’ interazzjoni farmakokinetika u farmakodinamika li ġejjin saru b’ A771726 (il-prodott metaboliku attiv prinċipali ta’ leflunomide). Peress li fid-dożi rakkomandati interazzjonijiet simili bejn mediċina u oħra ma tistax tiġi eskluża għal leflunomide, ir-riżultati tal-istudji u r-rakkomandazzjonijiet li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati f’pazjenti kkurati b’leflunomide:

Effett fuq repaglinide (substrat ta’ CYP2C8)

Kien hemm żieda fil-medja tas-Cmax u tal-AUC (1.7 u 2.4 darbiet rispettivament) ta' repaglinide, wara l-għoti ta' dożi ripetuti ta' A771726 u dan jissuġġerixxi li A771726 hu inibitur ta' CYP2C8 *in vivo*. Għalhekk,huwa rrakkomandat li bl-użu fl-istess ħin ta’ prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati minn CYP2C8, bħal repaglinide, paclitaxel, pioglitazone jew rosiglitazone, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għax jista’ jkollhom espożizzjonijiet aktar għolja.

Effett fuq il-kaffeina (substrat ta’ CYP1A2)

Dożi ripetuti ta' A771726 naqqsu l-medja tas-Cmax u l-AUC ta' kaffeina (substrat ta' CYP1A2) bi 18% u 55%, rispettivament, u dan jissuġġerixxi li A771726 jista' jkun stimulatur dgħajjef ta' CYP1A2 *in vivo*. Għalhekk, prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati minn CYP1A2 (bħal duloxetin, alosetron, theophylline u tizanidine) għandhom jintużaw b'kawtela matul il-kura għax jista’ jkun hemm tnaqqis fl-effikaċja ta’ dawn il-prodotti.

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

Kien hemm żieda fil-medja tas-Cmax u tal-AUC (1.43 u 1.54 darbiet rispettivament) ta' cefaclor, wara l-għoti ta' dożi ripetuti ta' A771726, u dan jissuġġerixxi li A771726 hu inibitur ta' OAT3 *in vivo*. Għalhekk, meta jingħata flimkien ma' substrati ta' OAT3, bħal cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexate u zidovudine, il-kawtela hi rrakkomandata.

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

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

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

Kien hemm żieda fil-medja tas-Cmax u l-AUC0-24 (1.58 u 1.54 darbiet, rispettivament) ta' ethinylestradiol, u fis-Cmax u l-AUC0-24 (1.33 u 1.41 darbiet, rispettivament) ta' levonorgestrel, wara l-għoti ta' dożi ripetuti ta' A771726. Filwaqt li din l-interazzjoni mhix mistennija li taffettwa b'mod avvers l-effikaċja ta' kontraċettivi orali, wieħed għandu jagħti każ tat-tip ta’kura ta’ kontraċettiv orali li tingħata.

L-effett fuq warfarin (substrat ta’ CYP2C9)

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

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

Il-prodott metaboliku attiv ta’ leflunomide A771726 kien huwa maħsub li jista’ jagħmel difetti serji tat-twelid meta jingħata waqt it-tqala. Arava m’għandux jingħata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa sentejn wara it-trattament (ara “perijodu ta’ stennija” hawn isfel), jew sa 11-il jum wara it-trattament (ara “ż-żmien imqassar biex jitneħħa leflunomide”, hawn isfel).

Il-pazjenta għandha tingħata l-parir li jekk jittardjalha l-pirjid, jew għal xi raġuni oħra tissusspetta li hija tqila, għandha tavża lit-tabib immedjatament biex isirilha test tat-tqala, u jekk dan ikun pożittiv, it-tabib u l-pazjent għandhom jiddiskutu r-riskju għat-tqala. Huwa possibbli li meta jitniżżel malajr il-livell tal-prodott metaboliku attiv, billi tintuża l-proċedura tat-tneħħija deskritta hawn taħt, hekk kif mill-ewwel jittardja l-pirjid, jista’ jitnaqqas ir-riskju għall-fetu b’leflunomide.

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

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

*Żmien ta’ stennija*

Il-livelli fil-plażma ta’ A771726 huma mistennija li jkunu ’l fuq minn 0.02 mg/L għal żmien twil. Il-livell mistenni jonqos taħt dak ta’ 0.02 mg/L wara madwar sentejn li titwaqqaf il-kura b’leflunomide.

Wara perijodu ta’ stennija ta’ sentejn, il-livell ta’ A771726 fil-plażma għandu jitkejjel għall-ewwel darba. Wara, il-livell ta’ A771726 fil-plażma għandu jerġa’ jkun iċċekkjat mhux inqas minn 14-il jum wara. Jekk il-livelli fil-plażma taż-żewġ kampjuni huma inqas minn 0.02 mg/L, mhux mistenni li jkun hemm riskju teratoġeniku.

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

*Il-proċedura biex jitneħħa leflunomide mill-ġisem*

Wara li jitwaqqaf it-trattament ta’ leflunomide

* jingħata 8 g colestyramine 3 darbiet kuljum għall-perijodu ta’ 11-il jum
* inkella, 50 g ta’ trab ta’ charcoal mediċinali attivat li jittieħed 4 darbiet kuljum għall-perijodu ta’ 11-il jum.

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

Nisa li jistgħu jkollhom it-tfal, għandhom ikunu avżati li ż-żmien ta’ stennija huwa ta’ sentejn wara li l-kura titwaqqaf u qabel ma jistgħu joħorġu tqal. Jekk il-perijodu ta’ stennija ta-’ madwar sentejn, b’metodu kontraċettiv ta’ min jorbot fuqu, mhux prattikabbli, il-profilassi bil-proċedura tat-tneħħija tista’ tkun irrakkomandata.

Kemm colestyramine, kif ukoll t-trab ta’ charcoal mediċinali attivat, jistgħu jeffetwaw l-assorbiment ta’ l-estroġeni u l-proġestoġeni. Dan jista’ ma jiżgurax kontraċezzjoni ta’ min jorbot fuqha, bil-kontraċettivi orali, waqt il-proċedura tat-tneħħija bil-colestyramine u trab ta’ charcoal mediċinali attivat . L-użu ta’ metodi oħra ta’ kontraċezzjoni huwa irrakkomandat.

Treddigħ

Studji fl-annimali wrew li leflunomide, jew il-prodotti metaboliċi tiegħu, jgħaddu fil-ħalib tas-sider. Għalhekk, nisa li qegħdin ireddgħu m’għandhomx jieħdu leflunomide.

Fertilità

Ir-riżultati ta’ studji dwar il-fertilità fl-annimali ma wrew ebda effett fuq il-fertilità kemm maskili u kemm femminili iżda ġew osservati effetti avversi fuq l-organi riproduttivi maskili f’studji ta’ tossiċità b’dożaġġ ripetut (ara sezzjoni 5.3).

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

F’każ ta’ effetti mhux mixtieqa, bħal sturdament, il-ħila tal-pazjent biex jikkonċentra u jirreaġixxi kif xieraq, tista’ tonqos. F’każijiet bħal dawn il-pazjenti għandhom jieqfu milli jsuqu vetturi u jużaw il-magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar irrapportati bi leflunomide huma: żieda ħafifa fil-pressjoni tad-demm, lewkopenja, parasteżija, uġigħ ta’ ras, sturdament, dijarrea, tqalligħ, rimettar, disturbi tal-mukuża fil-ħalq (e.g. stomatite bl-afte, ulċeri tal-ħalq), uġigħ addominali, twaqqigħ tax-xagħar aktar minn normal, ekżema, raxx (jinkludi raxx ikkaratteriżżat minn titbigħ u ponot), ħakk, ġilda xotta, tenosynovitis, żieda fi CPK, anoreksja, telf fil-piż (normalment mhux sinifikanti), astenja, reazzjonijiet allerġiċi ħfief u livelli għoljin tal-parametri tal-fwied (l-enżimi *transaminases* [speċjalment ALT], anqas spiss gamma-GT, *alkaline phosphatase*, bilirubin).

Klassifika tal-frekwenzi mistennija:

Komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100); rari (≥1/10,000 sa <1/1,000); rari ħafna (<1/10,000); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

F’kull sezzjoni ta’ frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjeta’ tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

*Infezzjonijiet u infestazzjonijiet*

Rari: infezzjonijiet severi, inkluż sepsis li tista’ tkun fatali

Bħal sustanzi oħra li għandhom potenzjal immunosoppressiv, leflunomide jista’ jżid is-suxxettibbiltà għall-infezzjonijiet, inklużi dawk opportunistiċi (ara wkoll sezzjoni 4.4). Għalhekk, l-inċidenza totali ta’ infezzjonijiet tista’ tiżdied (partikolarment ir-rinite, il-bronkite u l-pulmonite).

*Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)*

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

*Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika*

Komuni: lewkopenja (lewkoċiti >2 G/L)

Mhux komuni: anemija, tromboċitopenja ħafifa (plejtlets <100 G/L)

Rari: panċitopenja (probabilment minn mekkaniżmu anti-proliferattiv), lewkopenja (lewkoċiti <2 G/L), esinofilja,

Rari ħafna: għadd baxx ħafna tal-granuloċiti

L-użu reċenti, konkomittanti jew konsekuttiv, ta’ sustanzi potenzjalment tossiċi għall-mudullun, jistgħu jkunu assoċjati ma’ riskju akbar ta’ effetti avversi ematoloġiċi.

*Disturbi fis-sistema immuni*

Komuni: reazzjonijiet allerġiċi ħfief

Rari ħafna: reazzjonijiet severi anafilattiċi jew reazzjonijiet anafilattojdi, vaskulite, li tinkludi l-vaskulite nekrotika tal-ġilda

*Disturbi fil- metaboliżmu u n-nutrizzjoni*

Komuni: żieda fi CPK

Mhux komuni: livell baxx ta’ potassju fid-demm, iperlipidemja, ipofosfatimja

Rari: żieda f‘LDH

Mhux magħruf: ipojuriċimja

*Disturbi psikjatriċi*

Mhux komuni: anzjetà

*Disturbi fis-sistema nervuża*

Komuni: parasteżija, uġigħ ta’ ras, sturdament, newropatija periferika

*Disturbi tal-qalb*

Komuni: żieda ħafifa fil-pressjoni tad-demm

Rari: żieda qawwija fil-pressjoni tad-demm

*Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali*

Rari: Disturbi ta’ l-*interstitium* tal-pulmun (inkluża l-pulmonite interztizjali), li tista’ tkun fatali

Mhux magħruf: ipertensjoni pulmonari, nodulu pulmonari

*Disturbi gastro-intestinali*

Komuni: kolite inkluż kolite mikroskopika bħal kolite limfoċitika, kolite kollaġenuża, dijarea, tqalligħ, rimettar, Disturbi tal-mukuża fil-ħalq (e.g. stomatite bl-afte, ulċeri tal-ħalq), uġigħ addominali

Mhux komuni: disturbi tat-tegħim

Rari ħafna: pankrejatite

*Disturbi fil-fwied u fil-marrara*

Komuni: livelli għoljin tal-parametri tal-fwied (l-enżimi *transaminases* [speċjalment ALT], anqas spiss gamma-GT, *alkaline phosphatase*, bilirubin

Rari: epatite, suffejra/kolestażi

Rari ħafna ħsara severa tal-fwied bħal insuffiċjenza tal-fwied u nekrosi akuta tal-fwied, li jistgħu jkunu fatali.

*Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda*

Komuni: twaqqigħ tax-xagħar aktar minn normal, ekżema, raxx (jinkludi raxx ikkaratteriżżat minn titbigħ u ponot), ħakk, ġilda xotta

Mhux komuni: urtikarja

Rari ħafna: in-nekroliżi tossika tal-ġilda, eritema multiforme, is-sindrome ta’ Stevens-Johnson, eritema multiforme

Mhux magħruf lupus eritematożu kutanju, psorijażi pustulari jew il-psorijażi tmur għall-agħar, Reazzjoni għall-Mediċina b’Eosinofilja u Sintomi Sistemiċi (DRESS), ulċeri fil-ġilda

*Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue*

Komuni: tenosinovite

Mhux komuni: qtugħ ta’ l-għerq tal-muskolu

*Distrubi fil-kliewi u fis-sistema urinarja*

Mhux magħruf: insuffiċjenza renali

*Disturbi fis-sistema reproduttiva u fis-sider*

Mhux magħruf tnaqqis marġinali (u riversibbli) fil-konċentrazzjoni ta’ l-isperma, l-għadd sħiħ ta’ l-ispermi, u ċ-ċaqlieq mgħaġġel u progressiv

*Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta’ mnejn jingħata*

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

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Sintomi

Kien hemm rapporti ta’ pazjenti li kienu qegħdin jieħdu dożi eċċessivi u fit-tul ta’ Arava, b’dożaġġ sa ħames darbiet akbar kuljum minn dak irrakkomandat, kif ukoll rapporti ta’ dożi eċċessivi u akuti, fl-adulti u fit-tfal. Fil-maġġoranza tal-każjiet fejn kienu qegħdin jittieħdu dożi eċċessivi, ma kienx hemm rapporti ta’ effetti avversi. L-effetti avversi konsistenti mal-profil ta’ sigurtà ta’ leflunomide kienu: uġigħ addominali, dardir, dijarrea, livelli għoljin ta’ l-enżimi tal-fwied, anemija, lewkopenja, ħakk u raxx.

Trattament

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

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

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

Studji fuq id-dijaliżi tad-demm u pazjenti CAPD (dawk fuq saqajhom li qegħdin jagħmlu dijaliżi kronika mill-peritonew) juru li l-A771726, il-prodott metaboliku ewlieni ta’ leflunomide, mhux dijaliżżabbli.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi selettivi li jbaxxu l-immunità, kodiċi ATC: L04AK01.

Farmakoloġija fil-bniedem

Leflunomide huwa sustanza b’karatteristiċi anti-proliferattivi li taġixxi bħala prodott anti-rewmatoloġiku.

Farmakoloġija fl-annimali

Leflunomide huwa effettiv f’mudelli ibbażati fuq annimali bl-artrite, u mard ieħor awto‑immunoloġiku u t-trapjanti, l-aktar meta jingħata waqt il-fażi ta’ sensitiżazzjoni. Għandu karatteristiċi immunosuppressivi u li jikkontrollaw r-reazzjonijiet immunoloġiċi, jaġixxi bħala sustanza anti‑proliferattiva, u juri karatteristiċi anti-infjammatorji. Leflunomide użat f’mudell ta’annimali b’mard awto-immunoloġiku, juri l-aħjar effett protettiv meta jingħata fil-fażi bikrija ta’ mard progressiv.

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

Mekkaniżmu ta’azzjoni

A771726, li huwa il-prodott metaboliku attiv ta’ leflunomide, jinibixxi l-enżima *dihydroorotate* *dehydrogenase* (DHODH) fil-bniedem, u juri attività anti‑proliferattiva.

Effikaċja klinika u sigurtà

## *Artrite rewmatika*

L-effikaċja ta’ Arava fil-kura ta’ l-artrite rewmatika ntweriet f’ 4 provi ikkontrollati (1 fil-fażi II u 3 fil-fażi III). Fl-istudju tal-fażi II, YU203, 402 pazjenti li kellhom l-artrite rewmatikaattiva kienu mqassmin, mingħajr għażla, f’erba’ gruppi: dawk bil-plaċebo (n = 102) u dawk b’5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) jew 25 mg (n = 104) leflunomide kuljum. It-tul tal-kura kien ta’ 6 xhur.

Il-pazjenti kollha fuq leflunomide fil-provi tal-fażi III inbdew fuq doża inizjali ta’ 100 mg għal tlett ijiem.

L-istudju MN301 kien fih 358 pazjent li kellhom l-artrite rewmatika attiva. Dawn kienu mqassmin, mingħajr għazla, fi tlett gruppi: dawk li ngħataw 20 mg leflunomide kuljum (n = 133), dawk li ngħataw 2 g sulphasalazine kuljum (n = 133) jew il-plaċebo (n = 92). It-tul tal-kura kien ta’ 6 xhur.

L-istudju MN303, li kien *blinded* ma kienx obbligatorju u kien twil 6 xhur; u sar bħala kontinwazzjoni tal-MN301, mingħar ma kien ikkontrollat bil-plaċebo. Hawnhekk, kien ikkomparat l-effett ta’ leflunomide ma’ sulphasalazine f’medda ta’ 12-il xahar.

Fl-istudju MN302 999 pazjent bl-artrite rewmatika attiva tqassmu f’żewġ gruppi, wieħed fejn ingħataw 20 mg leflunomide kuljum (n = 501), u l-ieħor fejn ingħataw 7.5 mg methotrexate fil-ġimgħa, b’żieda għall-15 mg fil-ġimgħa (n = 498). It-teħid addizzjonali ta’ folate ma kienx obbligatorju u ntuża biss minn 10% tal-pazjenti. Il-kura damet 12-il xahar.

Fl-istudju US301, tqassmu, mingħajr għażla, 482 pazjent bl-artrite rewmatika attiva fi tliet gruppi: dawk li ngħataw 20 mg leflunomide kuljum (n = 182), dawk li ingħataw 7.5 mg methotrexate fil-ġimgħa b’żieda għall-15 mg fil-ġimgħa (n = 182) u dawk bil-plaċebo (n = 118). Il-pazjenti kollha ngħataw 1 mg folate bid. Il-kura damet 12-il xahar.

Leflunomide, f’doża ta’ mhux inqas minn 10 mg kuljum (minn 10 sa 25 mg fl-istudju YU203, 20 mg fl-istudji MN301 u US301), kien superjuri għall-plaċebo, u statistikament sinifikanti, fit-tnaqqis tas-sinjali u s-sintomi ta’ l-artrite rewmatika fit-3 provi kollha ikkontrollati bil-plaċebo. Ir-rati ta’ rispons skont l-ACR (il-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija) fl-istudju YU203 kienu 27.7% bil-plaċebo u 31.9% b’5 mg, 50.5% b’10 mg u 54.5% b’25 mg, kuljum. Fil-provi tal-fażi III, ir-rati ta’ rispons skont l-ACR għal 20 mg leflunomide kuljum kontra il-plaċebo, kienu ta’ 54.6% kontra 28.6% (studju MN301), u 49.4% kontra 26.3% (studju US301). Wara 12-il xahar ta’ kura attiva, ir-rati ta’ rispons skont l-ACR fil-pazjenti fuq leflunomide kienu 52.3% (studji MN301/303), 50.5% (studju MN302) u 49.4% (studju US301), ikkomparati ma’ 53.8% (studji MN301/303) tal-pazjenti fuq sulphasalzine, 64.8% (studju MN302), u 43.9% (studju US301) tal-pazjenti fuq methotrexate. Fl-istudju MN302 leflunomide kien anqas effettiv minn methotrexate b’mod sinifikanti. Madankollu, fl-istudju US301 ma kienx hemm differenzi sinifikanti bejn leflunomide u methotrexate fil-parametri t’effikaċja primarja. Ma ntwerietx differenza bejn leflunomide u sulphasalazine (studju MN301). L-effett tal-kura b’leflunomide deher għeluq ix-xahar, stabiliżża f’perijodu ta’ bejn 3 u 6 xhur u nżamm tul il-kors tal-kura.

Studju *randomised* u *double blind* fejn il-pazjenti nqassmu f’żewġ gruppi paralleli, u li kellhom mard ta’ l-istess grad ta’ severità, qabbel l-effikaċja relattiva ta’ dożi regolari u mantnuti ta’ wara, b’10 mg u 20 mg ta’ leflunomide. Mir-riżultati li ħarġu, wieħed jista’ jikkonkludi li l-effikaċja kienet aħjar fil-grupp li ħa d-doża regolari u mantnuta ta’ wara, ta’ 20 mg, fil-waqt li r-riżultati tas-sigurtà jiffavorixxu d-doża regolari, mantnuta u ta’ wara, ta’ 10 mg.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Leflunomide kien studjat f’diversi ċentri fi prova waħda, tat-tip *randomised, double blind* u *active-controlled*, f’94 pazjent (47 f’kull grupp) li kellhom l-artrite rewmatika taż-żgħażagħ u li nvolviet diversi ġogi tul il-kors tagħha. Il-pazjenti kienu minn 3 snin sa 17-il sena fl-età b’JRA attiva u li involviet diversi ġogi, irrespettivament ta’ kif bdiet, u fejn il-pazjenti qatt ma’ kienu ngħataw methotrexate jew leflunomide. F’din il-prova, d-doża tal-bidu u d-doża regolari u mantnuta ta’ wara, ta’ leflunomide, kienu mfassla għal tliet kategoriji, skont il-piż: <20 kg, 20-40 kg, u >40 kg. Wara 16-il ġimgha trattament, id-differenzi fir-rati tar-rispons kienu statistikament sinifikanti favur methotrexate għall-JRA *Definition of Improvement* (DOI) 30% (p = 0.02). F’dawk li rrispondew, l-effett pożittiv kien mantnut għal 48 ġimgħa. (ara sezzjoni 4.2).

Il-firxa tal-ġrajjiet avversi ta’ leflunomide u methotrexate kienu l-istess, iżda d-doża użata fis-suġġetti ħfief fil-piż wasslet għall-espożizzjoni aktar baxxa (ara sezzjoni 5.2). Din id-data ma tippermettix li ssir rakkomandazzjoni ta’ doża simultanjament effettiva u mhux perikoluża.

*Artrite psorjatika*

L-effikaċja ta’ Arava intwera fi studju wieħed 3L01, li kien ikkontrollat, *randomised* u *double blind* u li sar fuq 188 pazjent bl-artrite psorjatika, ittrattati b’20 mg/jum. It-tul ta’ żmien tat-trattament kien ta’ 6 xhur.

Leflunomide f’doża ta’ 20 mg/jum kien superjuri b’mod sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo fit-tnaqqis tas-sintomi ta’ l-artrite f’pazjenti bl-artrite psorjatika: il-pazjenti li kienu jissodisfaw il-PsARC (*Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria*) kienu 59% għall-grupp ta’ leflunomide u 29.7% għall-grupp tal-plaċebo, fi żmien 6 xhur (p <0.0001). L-effett ta’ leflunomide fuq it-titjib tal-funzjoni u t-tnaqqis tal-leżjonijiet tal-ġilda kien modest.

*Studji wara li l-prodott tqiegħed fis-suq*

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

* 1. **Tagħrif farmakokinetiku**

Leflunomide jiġi mibdul malajr fil-prodott metaboliku attiv, A771726, permezz tal-*first pass* *metabolism* (ftuħ taċ-ċirku) fit-tessut tal-musrana u l-fwied. Fi studju fejn intuża leflunomide, immarkat bl-użu ta’ 14C radjuattiv fil-molekula, fi tliet voluntiera b’saħħithom, ma nstabx leflunomide mhux mibdul fil-plażma, fl-awrina u fl-ippurgar. Fi studji oħrajn, il-livelli ta’ leflunomide mhux mibdul fil-plażma, kienu osservati f’każijiet rari, madankollu, f’livelli ta’ ng/ml tal-plażma. L-uniku prodott metaboliku radjuattiv li deher fil-plażma kien A771726. Dan il-prodott metaboliku huwa essenzjalment responsabbli għall-attivita kollha *in vivo* ta’ Arava.

Assorbiment

Tagħrif dwar it-tneħħija, fl-istudju tal-14C uriet li mhux inqas minn 82 sa 95% tad-doża kienet assorbita. Iż-żmien biex jintlaħaq l-ogħla livelli ta’ A771726 fil-plażma jvarja ħafna; l-ogħla livelli fil-plażma jistgħu jintlaħqu bejn siegħa u 24 siegħa wara t-teħid ta’ darba. Leflunomide jista’ jingħata ma’ l-ikel, għaliex l-ammont li ġie assorbit f’dawk li kielu u f’dawk li kienu sajmin kien komparabbli. Minħabba li A771726 għandu *half-life* twila ħafna (madwar ġimgħatejn), fi studji kliniċi, kienet mgħotija doża għolja tal-bidu ta’ 100 mg, għal 3 ijiem, biex tiffaċilita l-kisba mgħaġġla ta’ livelli, fi stat stabbli, ta’ A771726. Mingħajr id-doża għolja tal-bidu huwa stmat li ż-żmien biex jintlaħaq l-istat stabbli tal-livelli fil-plażma kien idum kważi xaharejn bid-doża normali. Fi studji b’dożi multipli, f’pazjenti li kellhom l-artrite rewmatika, il-parametri farmakokinetiċi ta’ A771726 kienu linejari, f’firxa ta’ dożaġġ ta’ minn 5 sa 25 mg. F’dawn l-istudji, l-effett kliniku kien relatat sew mal-livell ta’ A771726 fil-plażma u mad-doża ta’ kuljum ta’ leflunomide. F’doża ta’ 20 mg kuljum, il-livell medju fil-plażma ta’ A771726 fi stat stabbli kien ta’ madwar 35 μg/ml. Fi stat stabbli, il-livelli fil-plażma ta’ A771726 akkumulaw u żdiedu għal 33 sa 35 darba meta mqabbla ma’ doża waħda.

Distribuzzjoni

Fil-plażma tal-bniedem, A771726 kien marbut sew mal-proteina (l-albumina). Il-parti ta’ A771726 mhux marbuta hija ta’ madwar 0.62%. Ir-rabta ta’ A771726 hija linejari fil-firxa tal-livelli terapewtiċi. Ir-rabta ta’ A771726 deheret li kienet daqxejn imnaqqsa u aktar varjabbli fil-plażma ta’ pazjenti bl-artrite rewmatika jew b’dawk b’insuffiċjenza kronika tal-kliewi. Ir-rabta estensiva ta’ A771726 mal-proteina tista’ twassal għall-ispustjar ta’ mediċini oħra li ukoll jintrabtu sew mal-proteina. Madankollu, studji *in vitro* t’interazzjoni ma’ warfarin, rigward ir-rabta mal-proteina, f’livelli klinikament rilevanti, m’urewx interazzjoni. Studji simili li saru b’ibuprofen u diclofenac, urew li dawn ma spustjawx lil A771726, fil-waqt li l-parti mhux marbuta ta’ A771726 żdiedet minn darbtejn sa 3 darbiet fil-preżenza ta’ tolbutamide. A771726 jisposta lil ibuprofen, lil diclofenac u lil tolbutamide, iżda l-parti mhux marbuta ta’ dawn il-prodotti mediċinali tiżdied biss b’10% sa 50%. M’hemm l-ebda indikazzjoni li dawn l-effetti għandhom rilevanza klinika. A771726 għandu volum apparenti ta’ distribuzzjoni baxxa (madwar 11-il litru) u dan huwa konsistenti mar-rabta estensiva tiegħu mal-proteina. Iċ-ċelluli ħomor tad-demm ma jtellgħux is-sustanza fihom b’mod preferenzjali.

Bijotrasformazzjoni

Leflunomide huwa metaboliżżat għal sustanza waħda ewlenija (A771726) u ħafna oħrajn minuri inkluż TFMA (4-trifluoromethylaniline). Il-bijotrasformazzjoni metabolika ta’ leflunomide għall-A771726, u l-metaboliżmu sussegwenti ta’ A771726, mhumiex ikkontrollat b’enżima waħda, u ntwera li dan jiġri fil-mikrożomi u l-likwidu taċ-ċitoplażma fil-frazzjonijiet ċellulari. Studji fuq l-interazzjoni ta’ cimetidine (inibitur mhux speċifiku ta’ ċitokromju P450) u rifampicin (induttur mhux speċifiku ta ċitokromju P450) juru li l-involviment ta’ l-enżimi CYP *in vivo* fil-metaboliżmu ta’ leflunomide huwa zgħir ħafna .

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta’ A771726 issir bil-mod u hija ikkaratterizzata bit-tneħħija apparenti ta’ madwar 31 ml fis-siegħa. Il-*half-life* t’eliminazzjoni fil-pazjenti hija ta’ madwar ġimgħatejn. Wara li ngħatat doża ta’ leflunomide radjuattiv, ir-radjuattività kienet imneħħija ugwalment fl-ipurgar, probabbilment minn eliminazzjoni biljari, u fl-awrina. A771726 kien għadu jiġi osservat fl-awrina u fl-ippurgar 36 jum wara t-teħid ta’ doża waħda. Il-prodotti metaboliċi prinċipali li dehru fl-awrina kienu sustanzi glukoronidi derivati minn leflunomide (prinċiplament f’kampjuni meħudin f’0 sa 24 siegħa) u xi derivattiv ta’ A771726 tat-tip oxalinic acid. Il-komponent prinċipali fl-ippurgar kien A771726.

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

Indeboliment renali

Leflunomide ngħata bħal doża waħda orali ta’ 100 mg lil 3 pazjenti fuq id-dijaliżi tad-demm u lil 3 pazjenti oħra fuq id-dijaliżi kontinwa mill-peritonew (CAPD). Il-komportament farmakokinetiku ta’ A771726 fil- pazjenti ta’ CAPD deher simili għal dik f’voluntiera b’saħħithom. Eliminazzjoni aktar mgħaġġla ta’ A771726 intweriet f’pazjenti fuq id-dijaliżi tad-demm, li ma kienx dovut għat-tneħħija tal-prodott mediċinali fil-likwidu tad-dijaliżi.

Indeboliment epatiku

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

Popolazzjoni pedjatrika

Il-komportament farnakokinetiku ta’ A771726 wara t-teħid orali ta’ leflunomide kien studjat f’73 pazjent pedjatriku li kellhom l-Artrite Rewmatika taż-Zgħażagħ (JRA), li effettwat diversi ġogi, u li kellhom minn 3 sa 17-il sena fl-età. Ir-riżultati ta’ l-analiżi farmakokinetika ta’ dan il-grupp ta’ suġġetti, f’dawn il-provi, urew li l-pazjenti pedjatriċi li kellhom piż ta’ ≤40 kg, kellhom espożizzjoni sistemika mnaqqsa (mkejjla permezz ta’ Css) ta’ A771726, meta mqabblin ma’ pazjenti adulti bl-artrite rewmatika (ara sezzjoni 4.2).

L-Anzjani

It-tagħrif farmakokinetiku fl-anzjani (>65 sena) huwa limitat, iżda hija konsistenti mal-komportament farmakokinetiku f’pazjenti adulti ta’ età iżgħar.

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

Leflunomide, li ngħata oralment u fil-kavita tal-peritonew, kien studjat mill-aspett ta’ tossiċità akuta fil-ġrieden u l-firien. It-teħid orali u repetut ta’ leflunomide fil-ġrieden għal perijodu sa 3 xhur, fil-firien u l-klieb għal perijodu sa 6 xhur, u fix-xadini għal-perijodu ta’ xahar, svela li l-organi maġġuri milquta mit-tossiċità kienu l-mudullun, id-demm, il-passaġġ gastro‑intestinali, il-ġilda, il-milsa, it-timu u l-glandoli limfatiċi. L-effetti ewlenin kienu l-anemija, il-lewkopenja, it-tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, u l-ħsara fil-muskoli kollha. Dawn jirriflettu l-mod bażiku ta’ kif taħdem din is-sustanza (inibizzjoni tas-sinteżi tad-DNA). Fil-firien u l-klieb, instabu l-korpi ta’ Heinz u/jew il-korpi ta’ Howell-Jolly. Effetti oħra li seħħew fuq il-qalb, il-fwied, il-kornea u fis-sistema respiratorja setgħu kienu dovuti għall-infezzjonijiet minħabba t-trażżin ta’ l-immunità. It-tossiċità fl-annimali dehret f’dożi ekwivalenti għal dawk terapewtiċi fil-bniedem.

Leflunomide m’huwiex mutaġeniku. Madankollu, *in vitro,* il-prodott metaboliku minuri, TFMA (4-trifluoromethylaniline) ikkaġuna ksur u tħarbit tal-kromożomi, kif ukoll mutazzjonijiet dovuti għal bidla ta’ par wieħed tan-nuklejtidi tad-DNA; fil-waqt li l-informazzjoni ma kienitx biżżejjed biex tixħet dawl fuq il-potenżjal biex ikun eżerċitat dan l-effett *in vivo*.

Fi studju karsinoġeniku fuq il-firien, leflunomide m’uriex potenzjal li jikkaġuna l-kanċer. Fi studju karsinoġeniku fil-ġrieden, kienet osservata żieda fl-inċidenza tal-linfoma malinna f’dawk ta’ sess maskil, li kienu fil-grupp li rċevew l-ogħla doża. Dan kien meqjus li kien minħabba l-attività immunosoppressiva ta’ leflunomide. Fil-ġrieden ta’ sess femminil, kien hemm żieda fl-inċidenza ta’ adenomi u kanċer tal-pulmun tat-tip bronkjolo‑alvejolari, li kienu iddeterminati mid-doża użata. Ir-relevanza ta’ dawn ir-reperti fil-ġrieden, relatati ma’ l-użu kliniku ta’ leflunomide, mhux magħruf b’ċertezza.

Leflunomide ma kienx antiġeniku fi provi fuq l-annimali.

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

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

*Il-qalba tal-pillola:*

Maize starch

Povidone (E1201)

Crospovidone (E1202)

Talc (E553b)

Silica colloidal anhydrous

Magnesium stearate (E470b),

Lactose monohydrate

*Ir-rita tal-pillola:*

Talc (E553b)

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 8000

**6.2 Inkompatibbilitajiet**

Mhux applikabbli.

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

3 snin

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għal ħażna**

Aħżen fil-pakkett oriġinali

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Aluminju/fojl ta’ l-aluminju. Daqst tal-pakkett: 3 pilloli miksija b’rita.

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

L-ebda ħtiġijiet speċjali għar-rimi.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Il-Ġermanja

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

EU/1/99/118/009

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta’ Settembru 1999

Data tal-aħħar tiġdid: 01 ta’ Lulju 2009

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini

[http://www.ema.europa.eu/.](http://www.emea.europa.eu/. )

**ANNESS II**

1. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT
2. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**D. KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u effikaċi tal-prodott mediċinali**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott:

Opella Healthcare International SAS

56, Route de Choisy

60200 Compiègne

Franza

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

Prodott mediċinali li jingħata b’riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness 1: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

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

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

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

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċjuu r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji)*.*
* **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

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

• Is-Sommarju tal-Karaterristiċi tal-Prodott

• Fuljett ta’ Tagħrif għall-Ispeċjalista

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

• Li hemm riskju ta’ ħsara serja fil-fwied u għalhekk huwa importanti li b’mod regolari jiġu aċċertati l-livelli tal-ALT (SGPT) sabiex il-funzjoni tal-fwied jinżamm taħt monitoraġġ. L-informazzjoni mogħtija fil-Fuljett ta’ Tagħrif għall-Ispeċjalista għandha tagħti informazzjoni dwar it-tnaqqis fid-doża, it-twaqqif tal-kura u proċeduri ta’ “wash-out”.

• Ir-riskju magħruf li jekk tittieħed fl-istess ħin ma’ mediċina oħra Antirewmatika li Timmodifika l-Kura (eż.methotrexate), l-epato jew l-ematotossiċità assoċjata ma’ din it-terapija kkombinata hija sinerġistika.

• Li hemm ir-riskju ta’ teratoġeniċità u għalhekk għandha tiġi evitata t-tqala sakemm il-livelli fil-plażma ta’ leflunomide jkunu fl-livell xieraq. L-ispeċjalisti u l-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa li hemm disponibbli servizz ta’ konsulenza ad hoc li jagħti informazzjoni dwar l-ittestjar fil-laboratorju tal-livell ta’ leflunomide fil-plażma.

• Ir-riskju ta’ infezzjonijiet, li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi u li huwa kontra-indikat għall-użu f’pazjenti li għandhom defiċjenza immunitarja.

• Il-bżonn li l-pazjenti jiġu mgħarrfa dwar ir-riskji importanti assoċjati mat-terapija b’Leflunomide u l-prekawzjonijiet xierqa li għandhom jittieħdu meta wieħed juża l-mediċina.

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**PAKKETT TA’BARRA/FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Arava 10 mg pilloli miksija b’rita

leflunomide

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

Kull pillola miksija b’rita fiha 10 mg leflunomide.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose (ara l-fuljett ta’ tagħrif għal aktar informazzjoni).

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pilloli miksija b’rita

100 pilloli miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

1. **TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9 KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali.

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

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Il-Ġermanja

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

EU/1/99/118/001 30 pillola

EU/1/99/118/002 100 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Arava 10 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI**

**JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Arava 10 mg pilloli miksija b’rita

leflunomide

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Sanofi-Aventis

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**PAKKETT TA’BARRA/FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Arava 10 mg pilloli miksija b’rita

leflunomide

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

Kull pillola miksija b’rita fiha 10 mg leflunomide.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose (ara l-fuljett ta’ tagħrif għal aktar informazzjoni).

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola miksija b’rita

100 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

1. **TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9 KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

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

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Il-Ġermanja

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

EU/1/99/118/003 30 pillola

EU/1/99/118/004 100 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Arava 10 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Arava 10 mg pilloli miksija b’rita

leflunomide

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

Kull pillola fiha 10 mg ta’ leflunomide.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll lactose.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola miksija b’rita

100 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9 KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

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

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Il-Ġermanja

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

EU/1/99/118/003 30 pillola

EU/1/99/118/004 100 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**TIKKETTA TA’ BARRA /FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Arava 20 mg pilloli miksija b’rita

leflunomide

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

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

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose (ara l-fuljett għal aktar informazzjoni).

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola miksija b’rita

100 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9 KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali.

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

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Il-Ġermanja

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

EU/1/99/118/005 30 pillola

EU/1/99/118/006 100 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE** |

Arava 20 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI**

**JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Arava 20 mg pilloli miksija b’rita

leflunomide

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Sanofi-Aventis

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

|  |
| --- |
| **5. OĦRAJN** |

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**PAKKETT TA’ BARRA/FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Arava 20 mg pilloli miksija b’rita

leflunomide

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

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

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose (ara l-fuljett għal aktar informazzjoni).

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola miksija b’rita

50 pillola miksija b’rita

100 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9 KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

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

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Il-Ġermanja

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

EU/1/99/118/007 30 pillola

EU/1/99/118/010 50 pillola

EU/1/99/118/008 100 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE** |

Arava 20 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Arava 20 mg pilloli miksija b’rita

leflunomide

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

Kull pillola fiha 20 mg ta’ leflunomide.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll lactose.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola miksija b’rita

50 pillola miksija b’rita

100 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9 KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

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

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Il-Ġermanja

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

EU/1/99/118/007 30 pillola

EU/1/99/118/010 50 pillola

EU/1/99/118/008 100 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE** |

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**PAKKETT TA’ BARRA/FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Arava 100 mg pilloli miksija b’rita

leflunomide

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

Kull pillola miksija b’rita fiha 100 mg ta’ leflunomide.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose (ara l-fuljett għal aktar informazzjoni).

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

3 pilloli miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9 KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Żomm fil-pakkett oriġinali.

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

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Il-Ġermanja

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

EU/1/99/118/009 3 pilloli

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE** |

Arava 100 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI**

**JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Arava 100 mg pilloli miksija b’rita

leflunomide

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Sanofi-Aventis

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

|  |
| --- |
| **5. OĦRAJN** |

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Arava 10 mg pilloli miksija b’rita**

leflunomide

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa taqrah.
* Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.
* Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
* Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibli li m’huwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett:**

* 1. X’inhu Arava u għalxiex jintuża
  2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Arava
  3. Kif għandek tieħu Arava
  4. Effetti sekondarji possibbli
  5. Kif taħżen Arava

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1.** **X’inhu Arava u għalxiex jintuża**

Arava jappartjeni għall-grupp ta’ mediċini msejħa antirewmatiċi. Fih is-sustanza attiva leflunomide

Arava huwa wżat biex jittratta pazjenti adulti b’artrite rewmatojde attiva jew b’artrite psorjatika attiva.

Is-sintomi ta’ l-artrite rewmatika jinkludu infjammazzjoni tal-ġogi, nefħa, diffikultà fil-movimenti u uġigħ. Sintomi oħra li jistgħu jeffettwaw il-ġisem kollu huma n-nuqqas t’aptit, id-deni, nuqqas ta’ enerġija u anemija (nuqqas ta’ taċ-ċelluli ħomor tad-demm).

Is-sintomi ta’ l-artrite psorjatika jinkludu infjamazzjoni tal-ġogi, nefħa, diffikultà fil-movimenti, uġigħ u ġilda bi rqajja’ ħomor u bil-qxur (leżjonijiet tal-ġilda).

**2. X’ għandek tkun taf qabel ma tieħu Arava**

**Tiħux Arava**

* jekk qatt kellek xi reazzjoni **allerġika** għal leflunomide(speċjalment xi reazzjoni serja tal-ġilda, spiss akkompanjata bid-deni, uġigħ fil-ġogi, tbajja’ ħomor tal-ġilda, jew infafet e.ż. is-sindrome ta’ Stevens-Johnson) jew għal xi wieħed mill-ingredjenti l-oħra ta’ din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6), jew jekk inti allerġiku/a għal teriflunomide (użat għat-trattament tal-isklerożi multipla).
* jekk għandek xi **problemi fil-fwied**
* jekk għandek xi **problemi fil-kliewi** ta’ grad moderat jew sever,
* jekk għandek livelli baxxi ħafna **tal-proteini fid-demm** (livelli baxxi ħafna tal-proteini fid-demm)
* jekk tbati minn xi problemi li taffettwalek i**d-difiża ta’ l-immunità** tiegħek (e.g. AIDS),
* jekk għandek problema **bil-mudullun** tiegħek, jew jekk għandeknumru baxx ta’ ċelluli ħomor jew bojod fid-demm tiegħek, jew tnaqqis fin-numru ta’ plejtlits fid-demm,
* jekk qiegħed issofri minn xi **infezzjoni serja**,
* jekk inti **tqila,** taħseb li tista’ tkun tqila, jew qiegħda tredda’.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu Arava

- jekk qatt soffrejt minn **infjammazzjoni tal-pulmun** (mard interstizjali tal-pulmun)

- jekk qatt kellek **it-tuberkulosi** jewjekk ġejt f’kuntatt viċin ma xi ħadd li għandu jew kellu t-tuberkulosi. It-tabib tiegħek jista’ jagħmillek xi testijiet biex jara jekk għandekx it-tuberkulosi

* jekk int pazjent **raġel** u tixtieq li jkollok it-tfal. Minħabba li ma jistax jiġi eskluż li Arava jgħaddi fi semen, kontraċettiv effettiv għandu jintuża waqt it-trattament bl’Arava Dawk l-irġiel li jixtiequ jkollhom it-tfal għandhom ikellmu lit-tabib tagħhom li għandu mnejn jagħtihom parir biex jwaqqfu l-Arava u jieħdu ċerti mediċini biex ineħħu Arava malajr u biżżejjed minn ġisimhom. Ikollok bżonn ta’ test tad-demm biex tiżgura li l-Arava tneħħa biżżejjed minn ġo ġismek u, wara dan, għandek tistenna għal mhux inqas minn 3 xhur oħra qabel taħseb biex ikollok it-tfal.

- jekk wasalt biex ikollok test tad-demm speċifiku (livell tal-kalċju). Livelli baxxi taʼ kalċju foloz jistgħu jiġu osservati.

* jekk se jkollok jew reċentement kellek operazzjoni kirurġika maġġuri, jew jekk għad għandek ferita li ma fiqitx wara xi operazzjoni kirurġika. ARAVA jista’ jdewwem il-fejqan tal-ferita.

Kultant, l-Arava jista’ jikkawża xi problemi fid-demm, fil-kliewi, fil-pulmun jew fin-nervituri tad-dirgħin jew tar-riġlejn.Jista’ ukoll jikkawżaxi reazzjonijiet allergiċi severi (li jinkludu r-Reazzjoni għall-Mediċina b’Eosinofilja u Sintomi Sistemiċi [DRESS]), jew jiżdied iċ-ċans ta xi infezzjoni severa. Għal aktar informazzjoni fuq dawn il-problemi, jekk jogħhġbok aqra sezzjoni 4 (Effetti sekondarji possibbli)

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

It-tabib tiegħek sejjer jagħmillek **it-testijiet tad-demm** f’intervalli regolari, qabel u waqt it-trattament bl-Arava, biex jimmoniterja ċ-ċelluli tad-demm u l-fwied tiegħek. It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja ukoll il-pressjoni tad-demm tiegħek regolarment għax Arava tista’ żżid il-pressjoni.

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

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa ulċeri fil-ġilda waqt it-trattament b’Arava (ara wkoll sezzjoni 4).

**Tfal u adolexxenti**

**Arava mhux irrakkomandat għall-użu fi tfal u adoloxxenti taħt it-18-il sena.**

**Mediċini oħra u Arava**

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

Dan huwa importanti speċjalment jekk qiegħed tieħu:

* mediċini oħra għall-artrite rewmatika bħal mediċini kontra l-malarja (e.g. chloroquine u hydroxychloroquine), deheb li jingħata sew fil-muskoli kif ukoll mill-ħalq, D-penicillamine, azathioprine u mediċini oħra li jrażżnu l-istat immuni (e.ż. methotrexate), peress li t-teħid ta’ dawn il-prodotti flimkien mhuwiex irrakkomandati.
* warfarin u mediċini orali oħra użati biex iraqqu d-demm, għax ikun hemm bżonn ta’ monitoraġġ sabiex jitnaqqas ir-riskju ta’ effetti sekondarji minn din il-mediċina
* teriflunomide għas-sklerożi multipla
* repaglinide, pioglitazone, nateglinide, jew rosiglitazone għad-dijabete
* daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel, jew topotecan għal kanċer
* duloxetine għad-depressjoni, inkontinenza awrinarja jew għall-mard tal-kliewi fid-dijabetiċi
* alosetron għall-immaniġġar ta’ dijarea severa
* theophylline għall-ażma
* tizanidine, rilassant tal-muskoli
* kontraċettivi orali (li fihom ethinylestradiol u levonorgestrel)
* cefaclor, benzylpenicillin (penicillin G), ciprofloxacin għall-infezzjonijiet
* indomethacin, ketoprofen għall-uġigħ jew għall-infjammazzjoni
* furosemide għall-mard tal-qalb (dijuretiku, pillola tal-ilma)
* zidovudine għall-infezzjoni bl-HIV
* rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin għall-iperkolesterolimja (kolesterol għoli)
* sulfasalazine għall-mard infjammatorju tal-imsaren jew artrite rewmatojdeja
* mediċina li tissejjaħ colestyramine (użata biex tnaqqas livell għoli ta’ kolesterol) jew charcoal attivat għax dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-ammont ta’ Leflunomide Winthrop li jiġi assorbit mill-ġisem.

Jekk inti diġa’ qiegħed tieħu l-mediċina mhux sterojdi li jintużaw **kontra l-infjammazzjoni** (NSAIDs u/jew **corticosteroids**, dawn jistgħu jitkomplew wara li jinbeda Arava.

**Tilqim**

Jekk inti għandek bżonn titlaqqam, staqsi lit-tabib tiegħek għal-parir. Ċerta tilqim b’vaċċini m’għandux isir waqt li qed tieħu Arava, u għal xi żmien wara li titwaqqaf l-kura.

**Arava ma’ ikel, xorb u alkoħol**

Arava jista jittieħed ma’ l-ikel jew mingħajr ikel.

Mhux irrakkomandat li tixrob l-alkoħol waqt il-kura b’Arava. Jekk tixrob l-alkoħol waqt li qiegħed fuq Arava tista’ iżied iċ-ċans ta’ ħsara fil-fwied.

**Tqala u Treddigħ**

**Tiħux** l-Arava jekk inti jew taħseb li inti **tqila**. Jekk inti tqila jew tinqabad tqila waqt li qed tieħu Arava, ir-riskju li jkollhom tarbija b’difetti tat-twelid serji jiżdied. Nisa li jistgħu joħorġu tqal m’għandhomx jieħdu l-Arava mingħajr jintuża mezz ta’ kontraċettiv effettiv.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħda tippjana li toħroġ tqila wara li twaqqaf Arava, biex tkun żgura li it-traċċi kollha ta’ l-Arava ġew mneħħija minn ġismek qabel tipprova toħroġ tqila

Dan jista’ jieħu żmien sa sentejn. Dan jista’ jitnaqqas għal ftit ġimgħat billi jittieħdu ċerti mediċini li jħaffu t-tneħħija ta’ Arava minn ġismek.

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

Għal aktar tagħrif fuq it-testijiet tal-laboratorju, jekk jogħġbok, ikkuntatja lit-tabib tiegħek.

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

**Tiħux** l-Arava waqt li qiegħda **tredda’**, billi l-leflunomide jista’ jgħaddi fil-ħalib tas-sider.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Arava jista’ jikkawżalek sturdament li jistgħu jfixkluk milli tikkonċentra u tirreaġixxi. Jekk jaffettwak, issuqx jew tħaddem magni.

**Arava fih il-lactose**

Jekk it-tabib tiegħek qallek li int intolleranti għal xi tip ta’ zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

**3. Kif għandek tieħu Arava**

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

Is-soltu d-doża inizjali ta’Arava hija ta’ 100 mg leflunomide darba kuljum għall-ewwel tlett ijiem. Wara dan, il-maġġoranza tal-pazjenti jeħtieġu doża ta’:

* Għall-artrite rewmatika: 10 mg jew 20 mg ta’ Arava darba kuljum , skont is-severità tal-marda.
* Għall-artrite psorjatika: 20 mg Arava darba kuljum.

**Ibla’** l-pillola **sħiħa** b’ammont suffiċjenti ta’ **ilma**.

Tista’ tieħu madwar 4 ġimgħat jew aktar qabel ma tibda tħossok aħjar. Xi pazjenti jistgħu wkoll ikollhom kambjament għall-aħjar wara 4 sa 6 xhur mill-bidu tal-kura.

Normalment sejjer tieħu Arava għal perijodi twal.

**Jekk tieħu Arava aktar milli suppost**

Jekk tieħu l-Arava iżjed milli suppost, ikkuntatja lit-tabib tiegħek jew ħu parir mediku. Jekk huwa possibbli, ħu l-pilloli jew il-kaxxa miegħek biex turihom (turiha) lit-tabib.

**Jekk tinsa tieħu Arava:**

Jekk tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar, sakemm ma jkunx wasal il-ħin biex tieħu d-doża li tmiss. M’għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal dik li tkun insejt.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

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

Għid lit-tabib tiegħek **minnufih** u tieqaf tieħu l-Arava:

* jekk jkollok **debbulizza**, sturdament jew tara kollox idur bik jew għandek **diffikulta’ bin-nifs**, billi dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ reazzjoni allerġika severa,
* jekk tiżviluppa **raxx fil-ġilda** jew **ulċeri f’ħalqek**, billi dawn jistgħu jindikaw reazzjonijiet severi u xi kultant fatali (e.ż. is-sindrome ta’ Stevens-Johnson, in-nekrosi tossika u esfoljattiva tal-ġilda, eritema multiforme, Reazzjoni għall-Mediċina b’Eosinofilja u Sintomi Sistemiċi [DRESS]), ara sezzjoni 2.

Għid lit-tabib tiegħek **minnufih** jekk jkollok:

* **ġilda pallida**, **għeja**, jew **tbenġil**, billi dawn jistgħu jindikaw il-preżenza ta’ mard tad-demm ikkawżat minn żbilanċ f’diversi tipi ta’ ċelluli tad-demm,
* **għeja**, **uġigħ addominali**, jew **suffejra** (kulur isfar ta’ l-għajnejn u tal-ġilda), billi dawn jistgħu jindikaw kundizzjonijiet serji bħall-insuffiċjenza tal-fwied, li tista’ tkun fatali,
* xi sintomi ta’ **infezzjoni** bħal **deni**, **griżmejk juġgħawk** jew **sola**, billi din il-mediċina tista’ iżied iċ-ċans ta’ infezzjoni serja li tista’ tkun fatali,
* **sogħla** jew **problemi bin-nifs** billi dawn jistgħu jindikaw problemi fil-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun jew ipertensjoni pulmonari jew nodulu pulmonari),
* tnemnim mhux tas-soltu, debulizza jew uġigħ f’idejk jew f’saqajk għax dawn jistgħu jindikaw xi problemi fin-nervituri tiegħek (newropatija periferika).

**Effetti sekondarji komuni (tista’ taffettwa sa 1 minn kull 10 persuni)**

* tnaqqis żgħir fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demm (lewkopenja),
* reazzjonijiet allerġiċi ħfief,
* nuqqas t’aptit, telf fil-piż (x’aktarx insinifikanti),
* għeja (astenja),
* uġigħ ta’ ras, sturdament,
* sensazzjonijiet abnormali fil-ġilda bħat-tnemnim (parasteżija),
* żieda ħafifa fil-pressjoni tad-demm,
* kolite
* dijarrea,
* tqalligħ, rimettar,
* infjammazzjoni tal-ħalq u ulċeri tal-ħalq,
* uġigħ ta’ żaqq,
* żieda fil-livelli ta’ xi testijiet tal-fwied,
* żieda fil-waqgħa tax-xagħar,
* ekżema, ġilda xotta, raxx, ħakk,
* infjammazzjoni ta’ l-għerq (uġigħ ikkawżat minn infjammazzjoni tal-membrana madwar l-għerq is-soltu fis-saqajn jew fl’idejn),
* żieda ta’ ċerta enżimi fid-demm (creatine phosphokinase)
* problemi fin-nervituri tad-dirgħin jew tar-riġlejn (newropatija periferika).

**Effetti sekondarji mhux komuni (tista’ taffettwa sa 1 minn kull 100 persuna)**

* tnaqqis fl-għaddtaċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija)u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlets fid-demm (tromboċitopenja),
* tnaqqis fil-livell tal-potassju fid-demm,
* ansjetà,
* disturbi fit-tegħim,
* urtikarja (nettle rash),
* qtugħ ta’ l-għerq tal-muskolu,
* żieda fil-livelli tax-xaħam fid-demm (il-kolesterol u t-trigliċeridi),
* tnaqqis fil-livell tal-fosfat fid-demm.

**Effetti sekondarji rari (tista’ taffettwa sa 1 minn kull 1000 persuna)**

* żieda fl-għadd ta’ tip ta’ ċelluli tad-demm, hekk imsejħa eosinofiliċi (eosinophilia); tnaqqis ħafif fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demm (lewkopenja); tnaqqis fl-għadd tat-tipi kollha taċ-ċelluli tad-demm (panċitopenja),
* żieda qawwija fil-pressjoni tad-demm,
* infjammazzjoni tal-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun),
* żieda fil-livelli ta’ xi testijiet tal-fwied li jistgħu jiżviluppaw f’kundizzjonijiet serji bħall-epatite u s-suffejra,
* infezzjonijiet qawwija msejħa s-sepsis, li tista’ tkun fatali,
* żieda ta’ ċerta enżimi fid-demm (lactate dehydrogenase).

**Effetti sekondarji rari ħafna (tista’ taffettwa sa 1 minn kull 10,000 persuna)**

* tnaqqis immarkat fl-għadd ta’ xi tipi ta’ ċelluli bojod tad-demm (agranuloċitosi),
* reazzjonijiet allerġiċiseveri u potenzjalment serji,
* infjammazzjoni tal-kanali li minnhom jgħaddi d-demm (vaskulite, li tinkludi l-vaskulite nekrotika tal-ġilda),
* infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite),
* leżjoni serja fil-fwied bħal insuffiċjenzja tal-fwied jew nekrosi li tista’ tkun fatali,
* reazzjonijiet severi, x’imdaqqiet fatali (is-sindrome ta’ Stevens-Johnson, in-nekrosi tossika u esfoljattiva tal-ġilda, eritema multiforme).

Effetti sekondarji oħra bħal insuffiċjenza tal-kliewi, tnaqqis fil-livell ta’ l-aċidu uriku fid-demm tiegħek, ipertensjoni pulmonari, infertilità maskili (li hija riversibbli ġaladarba t-trattament b’din il-mediċina titwaqqaf), lupus kutanju (ikkaratterizzat minn raxx/eritema fuq dawk il-partijiet tal-ġilda esposti għax-xemx) psorijażi (tal-ewwel darba jew li tmur għall-agħar), DRESS u ulċera fil-ġilda (ferita miftuħa u tonda fil-ġilda li minnha jistgħu jidhru t-tessuti li hemm taħt il-ġilda), jistgħu jseħħu wkoll b’frekwenza mhux magħrufa.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Arava**

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta’ barra.

Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’dak ix-xahar.

Folja: Żomm fil-pakkett oriġinali.

Flixkun: Żomm il-flixkun magħluq sew.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Arava**

* Is-sustanza attiva hija leflunomide. Kull pillola miksija b’rita fiha 10 mg ta’ leflunomide

- Is-sustanżi l-oħra huma: maize starch, povidone (E1201), crospovidone (E1202), silica colloidal anhydrous, magnesium stearate (E470b), u lactose monohydrate fil-qalba tal-pillola, kif ukoll, talc (E553b), hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), u macrogol 8000 fir-rita tal-pillola.

**Kif jidher Arava u l-kontenut tal-pakkett**

Arava 10 mg pilloli miksija b’rita, huma bojod jew kważi bojod tondi b’dijametru ta’ madwar 7 mm.

Stampati fuq faċċata waħda: ZBN

Il-pilloli huma ppakkjati fl-istrixxi tal-fojl jew fil-fliexken.

Pakketti ta’ 30 u 100 pilloli huma disponibbli.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Il-Ġermanja

**Il-Manifattur**

Opella Healthcare International SAS

56, Route de Choisy

60200 Compiègne

Franza

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

|  |  |
| --- | --- |
| **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 AEBE  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 |  |

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’{XX/SSSS}

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċinihttp://www.ema.europa.eu

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Arava 20 mg pilloli miksija b’rita**

leflunomide

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.
* Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
* Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibli li m’huwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett:**

1. X’inhu Arava u għalxiex jintuża

1. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Arava
2. Kif għandek tieħu Arava
3. Effetti sekondarji possibbli
4. Kif taħżen Arava

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1.** **X’inhu Arava u għalxiex jintuża**

Arava jappartjeni għall-grupp ta’ mediċini msejħa antirewmatiċi. Fih is-sustanza attiva leflunomide.

Arava huwa wżat biex jittratta pazjenti adulti b’artrite rewmatojde attiva jew b’artrite psorjatika attiva.

Is-sintomi ta’ l-artrite rewmatika jinkludu infjammazzjoni tal-ġogi, nefħa, diffikultà fil-movimenti u uġigħ. Sintomi oħra li jistgħu jeffettwaw il-ġisem kollu huma n-nuqqas t’aptit, id-deni, nuqqas ta’ enerġija u anemija (nuqqas ta’ taċ-ċelluli ħomor tad-demm).

Is-sintomi ta’ l-artrite psorjatika jinkludu infjamazzjoni tal-ġogi, nefħa, diffikultà fil-movimenti, uġigħ u ġilda bi rqajja’ ħomor u bil-qxur (leżjonijiet tal-ġilda).

**2. X’ għandek tkun taf qabel ma tieħu Arava**

**Tiħux Arava**

* jekk qatt kellek xi reazzjoni **allerġika** għal leflunomide(speċjalment xi reazzjoni serja tal-ġilda, spiss akkompanjata bid-deni, uġigħ fil-ġogi, tbajja’ ħomor tal-ġilda, jew infafet e.ż. is-sindrome ta’ Stevens-Johnson) jew għal xi wieħed mill-ingredjenti l-oħra ta’ din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6), jew jekk inti allerġiku/a għal teriflunomide (użat għat-trattament tal-isklerożi multipla).
* jekk għandek xi **problemi fil** **-fwied**
* jekk għandek xi **problemi fil-kliewi** ta’ grad moderat jew sever,
* jekk għandek livelli baxxi ħafna **tal-proteini fid-demm** (livelli baxxi ħafna tal-proteini fid-demm),
* jekk tbati minn xi problemi li taffettwalek **id-difiża ta’ l-immunità tiegħek** (e.g. AIDS),
* jekk għandek problema **bil-mudullun** tiegħek, jew jekk għandek numru baxx ta’ ċelluli ħomor jew bojod fid-demm tiegħek, jew tnaqqis fin-numru ta’ plejtlits fid-demm,
* jekk qiegħed issofri minn xi **infezzjoni serja**,
* jekk inti **tqila,** taħseb li tista’ tkun tqila, jew qiegħda tredda’.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu Arava

- jekk qatt soffrejt minn **infjammazzjoni tal-pulmun** (mard interstizjali tal-pulmun)

- jekk qatt kellek **it-tuberkulosi** jewjekk ġejt f’kuntatt viċin ma xi ħadd li għandu jew kellu t-tuberkulosi. It-tabib tiegħek jista’ jagħmillek xi testijiet biex jara jekk għandekx it-tuberkulosi

* jekk int pazjent **raġel** u tixtieq li jkollok it-tfal. Minħabba li ma jistax jiġi eskluż li Arava jgħaddi fi semen, kontraċettiv effettiv għandu jintuża waqt it-trattament bl’Arava Dawk l-irġiel li jixtiequ jkollhom it-tfal għandhom ikellmu lit-tabib tagħhom li għandu mnejn jagħtihom parir biex jwaqqfu l-Arava u jieħdu ċerti mediċini biex ineħħu Arava malajr u biżżejjed minn ġisimhom. Ikollok bżonn ta’ test tad-demm biex tiżgura li l-Arava tneħħa biżżejjed minn ġo ġismek u, wara dan, għandek tistenna għal mhux inqas minn 3 xhur oħra qabel taħseb biex ikollok it-tfal.

- jekk wasalt biex ikollok test tad-demm speċifiku (livell tal-kalċju). Livelli baxxi taʼ kalċju foloz jistgħu jiġu osservati.

* jekk se jkollok jew reċentement kellek operazzjoni kirurġika maġġuri, jew jekk għad għandek ferita li ma fiqitx wara xi operazzjoni kirurġika. ARAVA jista’ jdewwem il-fejqan tal-ferita.

Kultant, l-Arava jista’ jikkawża xi problemi fid-demm, fil-kliewi, fil-pulmun jew fin-nervituri tad-dirgħin jew tar-riġlejn.Jista’ ukoll jikkawżaxi reazzjonijiet allergiċi severi ( li jinkludu r-Reazzjoni għall-Mediċina b’Eosinofilja u Sintomi Sistemiċi [DRESS]), jew jiżdied iċ-ċans ta xi infezzjoni severa. Għal aktar informazzjoni fuq dawn il-problemi, jekk jogħhġbok aqra sezzjoni 4 (Effetti sekondarji possibbli)

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

It-tabib tiegħek sejjer jagħmillek **it-testijiet tad-demm** f’intervalli regolari, qabel u waqt it-trattament bl-Arava, biex jimmoniterja ċ-ċelluli tad-demm u l-fwied tiegħek. It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja ukoll il-pressjoni tad-demm tiegħek regolarment għax Arava tista’ żżid il-pressjoni.

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

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa ulċeri fil-ġilda waqt it-trattament b’Arava (ara wkoll sezzjoni 4).

**Tfal u adolexxenti**

**Arava mhux irrakkomandat għall-użu fi tfal u adoloxxenti taħt it-18-il sena.**

**Mediċini oħra u Arava**

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

Dan huwa importanti speċjalment jekk qiegħed tieħu:

* mediċini oħra għall-artrite rewmatika bħal mediċini kontra l-malarja (e.g. chloroquine u hydroxychloroquine), deheb li jingħata sew fil-muskoli kif ukoll mill-ħalq, D-penicillamine, azathioprine u mediċini oħra li jrażżnu l-istat immuni (e.ż. methotrexate), peress li t-teħid ta’ dawn il-prodotti flimkien mhuwiex irrakkomandati.
* warfarin u mediċini orali oħra użati biex iraqqu d-demm, għax ikun hemm bżonn ta’ monitoraġġ sabiex jitnaqqas ir-riskju ta’ effetti sekondarji minn din il-mediċina
* teriflunomide għas-sklerożi multipla
* repaglinide, pioglitazone, nateglinide, jew rosiglitazone għad-dijabete
* daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel, jew topotecan għal kanċer
* duloxetine għad-depressjoni, inkontinenza awrinarja jew għall-mard tal-kliewi fid-dijabetiċi
* alosetron għall-immaniġġar ta’ dijarea severa
* theophylline għall-ażma
* tizanidine, rilassant tal-muskoli
* kontraċettivi orali (li fihom ethinylestradiol u levonorgestrel)
* cefaclor, benzylpenicillin (penicillin G), ciprofloxacin għall-infezzjonijiet
* indomethacin, ketoprofen għall-uġigħ jew għall-infjammazzjoni
* furosemide għall-mard tal-qalb (dijuretiku, pillola tal-ilma)
* zidovudine għall-infezzjoni bl-HIV
* rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin għall-iperkolesterolimja (kolesterol għoli)
* sulfasalazine għall-mard infjammatorju tal-imsaren jew artrite rewmatojdeja
* mediċina li tissejjaħ colestyramine (użata biex tnaqqas livell għoli ta’ kolesterol) jew charcoal attivat għax dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-ammont ta’ Leflunomide Winthrop li jiġi assorbit mill-ġisem.

Jekk inti diġa’ qiegħed tieħu l-mediċina mhux sterojdi li jintużaw **kontra l-infjammazzjoni** (NSAIDs u/jew **corticosteroids**, dawn jistgħu jitkomplew wara li jinbeda Arava.

**Tilqim**

Jekk inti għandek bżonn titlaqqam, staqsi lit-tabib tiegħek għal-parir. Ċerta tilqim b’vaċċini m’għandux isir waqt li qed tieħu Arava, u għal xi żmien wara li titwaqqaf l-kura.

**Arava ma’ ikel xorb u alkoħol**

Arava jista jittieħed ma’ l-ikel jew mingħajr ikel.

Mhux irrakkomandat li tixrob l-alkoħol waqt il-kura b’Arava. Jekk tixrob l-alkoħol waqt li qiegħed fuq Arava tista’ iżied iċ-ċans ta’ ħsara fil-fwied.

**Tqala u Treddigħ**

**Tiħux** l-Arava jekk inti jew taħseb li inti **tqila**. Jekk inti tqila jew tinqabad tqila waqt li qed tieħu Arava, ir-riskju li jkollhom tarbija b’difetti tat-twelid serji jiżdied. Nisa li jistgħu joħorgġu tqal m’għandhomx jieħdu l-Arava mingħajr jintuża mezz ta’ kontraċettiv effettiv.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħda tippjana li toħroġ tqila wara li twaqqaf Arava, biex tkun żgura li it-traċċi kollha ta’ l-Arava ġew mneħħija minn ġismek qabel tipprova toħroġ tqila.

Dan jista’ jieħu żmien sa sentejn. Dan jista’ jitnaqqas għal ftit ġimgħat billi jittieħdu ċerti mediċini li jħaffu t-tneħħija ta’ Arava minn ġismek.

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

Għal aktar tagħrif fuq it-testijiet tal-laboratorju, jekk jogħġbok, ikkuntatjalit-tabib tiegħek.

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

**Tiħux** l-Arava waqt li qiegħda **tredda’**, billi l-leflunomide jista’ jgħaddi fil-ħalib tas-sider.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Arava jista’ jikkawżalek sturdament li jistgħu jfixkluk milli tikkonċentra u tirreaġixxi. Jekk jaffettwak, issuqx jew tħaddem magni.

**Arava fih il-lactose**

Jekk it-tabib tiegħek qallek li int intolleranti għal xi tip ta’ zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il- mediċina.

**3. Kif għandek tieħu Arava**

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

Is-soltu d-doża inizjali ta’Arava hija ta’ 100 mg leflunomide darba kuljum għall-ewwel tlett ijiem. Wara dan, il-maġġoranza tal-pazjenti jeħtieġu doża ta’:

* Għall-artrite rewmatika: 10 mg jew 20 mg ta’ Arava darba kuljum , skont is-severità tal-marda.
* Għall-artrite psorjatika: 20 mg Arava darba kuljum .

**Ibla’** l-pillola **sħiħa** b’ammont suffiċjenti ta’**ilma**.

Tista’ tieħu madwar 4 ġimgħat jew aktar qabel ma tibda tħossok aħjar. Xi pazjenti jistgħu wkoll ikollhom kambjament għall-aħjar wara 4 sa 6 xhur mill-bidu tal-kura.

Normalment sejjer tieħu Arava għal perijodi twal.

**Jekk tieħu Arava aktar milli suppost**

Jekk tieħu l-Arava iżjed milli suppost, ikkuntatja lit-tabib tiegħek jew ħu parir mediku. Jekk huwa possibbli, ħu l-pilloli jew il-kaxxa miegħek biex turihom (turiha) lit-tabib.

**Jekk tinsa tieħu Arava:**

Jekk tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar, sakemm ma jkunx wasal il-ħin biex tieħu d-doża li tmiss. M’għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal dik litkun insejt.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

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

Għid lit-tabib tiegħek **minnufih** u tieqaf tieħu l-Arava:

* jekk jkollok **debbulizza**, sturdament jew tara kollox idur bik jew għandek **diffikulta’ bin-nifs**, billi dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ reazzjoni allerġika severa,
* jekk tiżviluppa **raxx fil-ġilda** jew **ulċeri f’ħalqek**, billi dawn jistgħu jindikaw reazzjonijiet severi u xi kultant fatali (e.ż. is-sindrome ta’ Stevens-Johnson, in-nekrosi tossika u esfoljattiva tal-ġilda, eritema multiforme, Reazzjoni għall-Mediċina b’Eosinofilja u Sintomi Sistemiċi [DRESS]), ara sezzjoni 2.

Għid lit-tabib tiegħek **minnufih** jekk jkollok:

* **ġilda pallida**, **għeja**, jew **tbenġil**, billi dawn jistgħu jindikaw il-preżenza ta’ mard tad-demm ikkawżat minn żbilanċ f’diversi tipi ta’ ċelluli tad-demm,
* **għeja**, **uġigħ addominali**, jew **suffejra** (kulur isfar ta’ l-għajnejn u tal-ġilda), billi dawn jistgħu jindikaw kundizzjonijiet serji bħall-insuffiċjenza tal-fwied, li tista’ tkun fatali,
* xi sintomi ta’ **infezzjoni** bħal **deni**, **griżmejk juġgħawk** jew **sola**, billi din il-mediċina tista’ iżied iċ-ċans ta’ infezzjoni serja li tista’ tkun fatali,
* **sogħla** jew **problemi bin-nifs** billi dawn jistgħu jindikaw problemi fil-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun jew ipertensjoni pulmonari jew nodulu pulmonari),
* tnemnim mhux tas-soltu, debulizza jew uġigħ f’idejk jew f’saqajk għax dawn jistgħu jindikaw xi problemi fin-nervituri tiegħek (newropatija periferika).

**Effetti sekondarji komuni (tista’ taffettwa sa 1 minn kull 10 persuni)**

* tnaqqis żgħir fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demm (lewkopenja),
* reazzjonijiet allerġiċi ħfief,
* nuqqas t’aptit, telf fil-piż (x’aktarx insinifikanti),
* għeja (astenja),
* uġigħ ta’ ras, sturdament,
* sensazzjonijiet abnormali fil-ġilda bħat-tnemnim (parasteżija),
* żieda ħafifa fil-pressjoni tad-demm,
* kolite
* dijarrea,
* tqalligħ, rimettar,
* nfjammazzjoni tal-ħalq u ulċeri tal-ħalq,
* uġigħ ta’ żaqq,
* żieda fil-livelli ta’ xi testijiet tal-fwied,
* żieda fil-waqgħa tax-xagħar,
* ekżema, ġilda xotta, raxx, ħakk,
* , infjammazzjoni ta’ l-għerq (uġigħ ikkawżat minn infjammazzjoni tal-membrana madwar l-għerq is-soltu fis-saqajn jew fl’idejn),
* żieda ta’ ċerta enżimi fid-demm (creatine phosphokinase),
* problemi fin-nervituri tad-dirgħin jew tar-riġlejn (newropatija periferika).

**Effetti sekondarji mhux komuni (tista’ taffettwa sa 1 minn kull 100 persuna)**

* tnaqqis fl-għaddtaċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija)u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlets fid-demm (tromboċitopenja),
* tnaqqis fil-livell tal-potassju fid-demm,
* ansjetà,
* disturbi fit-tegħim,
* urtikarja (nettle rash),
* qtugħ ta’ l-għerq tal-muskolu,
* żieda fil-livelli tax-xaħam fid-demm (il-kolesterol u t-trigliċeridi),
* tnaqqis fil-livell tal-fosfat fid-demm.

**Effetti sekondarji rari(tista’ taffettwa sa 1 minn kull 1000 persuna)**

* żieda fl-għadd ta’ tip ta’ ċelluli tad-demm, hekk imsejħa eosinofiliċi (eosinophilia); tnaqqis ħafif fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demm (lewkopenja); tnaqqis fl-għadd tat-tipi kollha taċ-ċelluli tad-demm (panċitopenja),
* żieda qawwija fil-pressjoni tad-demm,
* infjammazzjoni tal-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun),
* żieda fil-livelli ta’ xi testijiet tal-fwied li jistgħu jiżviluppaw f’kundizzjonijiet serji bħall-epatite u s-suffejra,
* infezzjonijiet qawwija msejħa s-sepsis, li tista’ tkun fatali,
* żieda ta’ ċerta enżimi fid-demm (lactate dehydrogenase).

**Effetti sekondarji rari ħafna (tista’ taffettwa sa 1 minn kull 10,000 persuna)**

* tnaqqis immarkat fl-għadd ta’ xi tipi ta’ ċelluli bojod tad-demm (agranuloċitosi),
* reazzjonijiet allerġiċiseveri u potenzjalment serji,
* infjammazzjoni tal-kanali li minnhom jgħaddi d-demm (vaskulite, li tinkludi l-vaskulite nekrotika tal-ġilda),
* infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite),
* leżjoni serja fil-fwied bħal insuffiċjenzja tal-fwied jew nekrosi li tista’ tkun fatali,

- reazzjonijiet severi, x’imdaqqiet fatali (is-sindrome ta’ Stevens-Johnson, in-nekrosi tossika u esfoljattiva tal-ġilda, eritema multiforme).

Effetti sekondarji oħra bħal insuffiċjenza tal-kliewi, tnaqqis fil-livell ta’ l-aċidu uriku fid-demm tiegħek, ipertensjoni pulmonari, infertilità maskili (li hija riversibbli ġaladarba t-trattament b’din il-mediċina titwaqqaf), lupus kutanju (ikkaratterizzat minn raxx/eritema fuq dawk il-partijiet tal-ġilda esposti għax-xemx), psorijażi (tal-ewwel darba jew li tmur għall-agħar), DRESS u ulċera fil-ġilda (ferita miftuħa u tonda fil-ġilda li minnha jistgħu jidhru t-tessuti li hemm taħt il-ġilda), jistgħu jseħħu wkoll b’frekwenza mhux magħrufa.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Arava**

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta’ barra.

Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’dak ix-xahar.

Folja: Żomm fil-pakkett oriġinali.

Flixkun: Żomm il-flixkun magħluq sew.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Arava**

* Is-sustanza attiva hija leflunomide. Kull pillola miksija b’rita fiha 20 mg ta’ leflunomide

- Is-sustanżi l-oħra huma: maize starch, povidone (E1201), crospovidone (E1202), silica colloidal anhydrous, magnesium stearate (E470b), u lactose monohydrate fil-qalba tal-pillola, kif ukoll, talc (E553b), hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), macrogol 8000 u ferric oxide isfar (E172) fir-rita tal-pillola.

**Kif jidher ta’ Arava u l-kontenut tal-pakkett**

Arava 20 mg pilloli miksija b’rita, huma ta’ kulur safrani sa kulur safrani ċar fil-kannella, u t’għamla trijangolari

Stampati fuq faċċata waħda: ZBO

Il-pilloli huma ppakkjati fl-istrixxi tal-fojl jew fil-fliexken.

Pakketti ta’ 30, 50 u 100 pilloli huma disponibbli.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Il-Ġermanja

**Il-Manifattur**

Opella Healthcare International SAS

56, Route de Choisy

60200 Compiègne

Franza

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok, għamel kuntatt mar-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjonigħat-Tqegħid fis-Suq.

|  |  |
| --- | --- |
| **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 AEBE  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 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’{XX/SSSS}**

**Sorsi oħra ta’informazzjoni**

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

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Arava 100 mg pilloli miksija b’rita**

leflunomide

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.
* Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
* Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibli li m’huwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett:**

1. X’inhu Arava u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Arava

3. Kif għandek tieħu Arava

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Arava

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1.** **X’inhu Arava u għalxiex jintuża**

Arava jappartjeni għall-grupp ta’ s mediċini msejħa antirewmatiċi.Fih is-sustanza attiva leflunomide.

Arava huwa wżat biex jittratta pazjenti adulti b’artrite rewmatojde attiva jew b’artrite psorjatika attiva.

Is-sintomi ta’ l-artrite rewmatika jinkludu infjammazzjoni tal-ġogi, nefħa, diffikultà fil-movimenti u uġigħ. Sintomi oħra li jistgħu jeffettwaw il-ġisem kollu huma n-nuqqas t’aptit, id-deni, nuqqas ta’ enerġija u anemija (nuqqas ta’ taċ-ċelluli ħomor tad-demm).

Is-sintomi ta’ l-artrite psorjatika jinkludu infjamazzjoni tal-ġogi, nefħa, diffikultà fil-movimenti, uġigħ u ġilda bi rqajja’ ħomor u bil-qxur (leżjonijiet tal-ġilda).

**2. X’ għandek tkun taf qabel ma tieħu Arava**

**Tiħux Arava**

* jekk qatt kellek xi reazzjoni **allerġika** għal leflunomide(speċjalment xi reazzjoni serja tal-ġilda, spiss akkompanjata bid-deni, uġigħ fil-ġogi, tbajja’ ħomor tal-ġilda, jew infafet e.ż. is-sindrome ta’ Stevens-Johnson) jew għal xi wieħed mill-ingredjenti l-oħra ta’ din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6), jew jekk inti allerġiku/a għal teriflunomide (użat għat-trattament tal-isklerożi multipla).
* jekk għandek xi **problemi fil** –**fwied**,
* jekk għandek xi **problemi fil-kliewi** ta’ grad moderat jew sever,
* jekk għandek livelli baxxi ħafna **tal-proteini fid-demm** (livelli baxxi ħafna tal-proteini fid-demm),
* jekk tbati minn xi problemi li taffettwalek **id-difiża ta’ l-immunità** tiegħek (e.g. AIDS),
* jekk għandek problema **bil-mudullun** tiegħek jew jekk għandek numru baxx ta’ ċelluli ħomor jew bojod fid-demm tiegħek, jew tnaqqis fin-numru ta’ plejtlits fid-demm,
* jekk qiegħed issofri minn xi infezzjoni serja,
* jekk inti **tqila,** taħseb li tista’ tkun tqila, jewqiegħda tredda’.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu Arava

- jekk qatt soffrejt minn **infjammazzjoni tal-pulmun** (mard interstizjali tal-pulmun)

- jekk qatt kellek **it-tuberkulosi** jewjekk ġejt f’kuntatt viċin ma xi ħadd li għandu jew kellu t-tuberkulosi. It-tabib tiegħek jista’ jagħmillek xi testijiet biex jara jekk għandekx it-tuberkulosi

* jekk int pazjent **raġel** u tixtieq li jkollok it-tfal. Minħabba li ma jistax jiġi eskluż li Arava jgħaddi fi semen, kontraċettiv effettiv għandu jintuża waqt it-trattament bl’Arava Dawk l-irġiel li jixtiequ jkollhom it-tfal għandhom ikellmu lit-tabib tagħhom li għandu mnejn jagħtihom parir biex jwaqqfu l-Arava u jieħdu ċerti mediċini biex ineħħu Arava malajr u biżżejjed minn ġisimhom. Ikollok bżonn ta’ test tad-demm biex tiżgura li l-Arava tneħħa biżżejjed minn ġo ġismek u, wara dan, għandek tistenna għal mhux inqas minn 3 xhur oħra qabel taħseb biex ikollok it-tfal.

- jekk wasalt biex ikollok test tad-demm speċifiku (livell tal-kalċju). Livelli baxxi taʼ kalċju foloz jistgħu jiġu osservati.

* jekk se jkollok jew reċentement kellek operazzjoni kirurġika maġġuri, jew jekk għad għandek ferita li ma fiqitx wara xi operazzjoni kirurġika. ARAVA jista’ jdewwem il-fejqan tal-ferita.

Kultant, l-Arava jista’ jikkawża xi problemi fid-demm, fil-kliewi, fil-pulmun jew fin-nervituri tad-dirgħin jew tar-riġlejn.Jista’ ukoll jikkawżaxi reazzjonijiet allergiċi severi ( li jinkludu r-Reazzjoni għall-Mediċina b’Eosinofilja u Sintomi Sistemiċi [DRESS]), jew jiżdied iċ-ċans ta xi infezzjoni severa. Għal aktar informazzjoni fuq dawn il-problemi, jekk jogħhġbok aqra sezzjoni 4 (Effetti sekondarji possibbli)

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

It-tabib tiegħek sejjer jagħmillek **it-testijiet tad-demm** f’intervalli regolari, qabel u waqt it-trattament bl-Arava, biex jimmoniterja ċ-ċelluli tad-demm u l-fwied tiegħek. It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja ukoll il-pressjoni tad-demm tiegħek regolarment għax Arava tista’ żżid il-pressjoni.

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

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa ulċeri fil-ġilda waqt it-trattament b’Arava (ara wkoll sezzjoni 4).

**Tfal u adolexxenti**

**Arava mhux irrakkomandat għall-użu fi tfal u adoloxxenti taħt it-18-il sena.**

**Mediċini oħra u Arava**

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

Dan huwa importanti speċjalment jekk qiegħed tieħu:

* mediċini oħra għall-artrite rewmatika bħal mediċini kontra l-malarja (e.g. chloroquine u hydroxychloroquine), deheb li jingħata sew fil-muskoli kif ukoll mill-ħalq, D-penicillamine, azathioprine u mediċini oħra li jrażżnu l-istat immuni (e.ż. methotrexate), peress li t-teħid ta’ dawn il-prodotti flimkien mhuwiex irrakkomandati.
* warfarin u mediċini orali oħra użati biex iraqqu d-demm, għax ikun hemm bżonn ta’ monitoraġġ sabiex jitnaqqas ir-riskju ta’ effetti sekondarji minn din il-mediċina
* teriflunomide għas-sklerożi multipla
* repaglinide, pioglitazone, nateglinide, jew rosiglitazone għad-dijabete
* daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel, jew topotecan għal kanċer
* duloxetine għad-depressjoni, inkontinenza awrinarja jew għall-mard tal-kliewi fid-dijabetiċi
* alosetron għall-immaniġġar ta’ dijarea severa
* theophylline għall-ażma
* tizanidine, rilassant tal-muskoli
* kontraċettivi orali (li fihom ethinylestradiol u levonorgestrel)
* cefaclor, benzylpenicillin (penicillin G), ciprofloxacin għall-infezzjonijiet
* indomethacin, ketoprofen għall-uġigħ jew għall-infjammazzjoni
* furosemide għall-mard tal-qalb (dijuretiku, pillola tal-ilma)
* zidovudine għall-infezzjoni bl-HIV
* rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin għall-iperkolesterolimja (kolesterol għoli)
* sulfasalazine għall-mard infjammatorju tal-imsaren jew artrite rewmatojdeja
* mediċina li tissejjaħ colestyramine (użata biex tnaqqas livell għoli ta’ kolesterol) jew charcoal attivat għax dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-ammont ta’ Leflunomide Winthrop li jiġi assorbit mill-ġisem.

Jekk inti diġa’ qiegħed tieħu l-mediċina mhux sterojdi li jintużaw **kontra l-infjammazzjoni** (NSAIDs u/jew **corticosteroids**, dawn jistgħu jitkomplew wara li jinbeda Arava.

**Tilqim**

Jekk inti għandek bżonn titlaqqam, staqsi lit-tabib tiegħek għal-parir. Ċerta tilqim b’vaċċini m’għandux isir waqt li qed tieħu Arava, u għal xi żmien wara li titwaqqaf l-kura.

**Arava mal-ikel, xorb u alkoħol**

Arava jista jittieħed ma’ l-ikel jew mingħajr ikel.

Mhux irrakkomandat li tixrob l-alkoħol waqt il-kura b’Arava. Jekk tixrob l-alkoħol waqt li qiegħed fuq Arava tista’ iżied iċ-ċans ta’ ħsara fil-fwied.

**Tqala u Treddigħ**

**Tiħux** l-Arava jekk inti jew taħseb li inti **tqila**. Jekk inti tqila jew tinqabad tqila waqt li qed tieħu Arava, ir-riskju li jkollhom tarbija b’difetti tat-twelid serji jiżdied. Nisa li jistgħu joħorgġu tqal m’għandhomx jieħdu l-Arava mingħajr jintuża mezz ta’ kontraċettiv effettiv

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħda tippjana li toħroġ tqila wara li twaqqaf Arava, biex tkun żgura li it-traċċi kollha ta’ l-Arava ġew mneħħija minn ġismek qabel tipprova toħroġ tqila

Dan jista’ jieħu żmien sa sentejn. Dan jista’ jitnaqqas għal ftit ġimgħat billi jittieħdu ċerti mediċini li jħaffu t-tneħħija ta’ Arava minn ġismek.

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

Għal aktar tagħrif fuq it-testijiet tal-laboratorju, jekk jogħġbok, ikkuntatja lit-tabib tiegħek.

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

**Tieħux** l-Arava waqt li qiegħda **tredda’**, billi l-leflunomide jista’ jgħaddi fil-ħalib tas-sider.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Arava jista’ jikkawżalek sturdament li jistgħu jfixkluk milli tikkonċentra u tirreaġixxi. Jekk jaffettwak, issuqx jew tħaddem magni.

**Arava fih il-lactose**

Jekk it-tabib tiegħek qallek li int intolleranti għal xi tip ta’ zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħudin il- mediċina.

**3. Kif għandek tieħu Arava**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew ma’ l-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Is-soltu d-doża inizjali ta’Arava hija ta’ 100 mg leflunomide darba kuljum għall-ewwel tlett ijiem. Wara dan, il-maġġoranza tal-pazjenti jeħtieġu doża ta’:

* Għall-artrite rewmatika: 10 mg jew 20 mg ta’ Arava darba kuljum skont is-severità tal-marda.
* Għall-artrite psorjatika: 20 mg Arava darba kuljum.

**Ibla’** l-pillola **sħiħa** b’ammont suffiċjenti ta’**ilma**.

Tista’ tieħu madwar 4 ġimgħat jew aktar qabel ma tibda tħossok aħjar. Xi pazjenti jistgħu wkoll ikollhom kambjament għall-aħjar wara 4 sa 6 xhur mill-bidu tal-kura.

Normalment sejjer tieħu Arava għal perijodi twal.

**Jekk tieħu Arava aktar milli suppost**

Jekk tieħu l-Arava iżjed milli suppost, ikkuntatja lit-tabib tiegħek jew ħu parir mediku. Jekk huwa possibbli, ħu l-pilloli jew il-kaxxa miegħek biex turihom (turiha) lit-tabib.

**Jekk tinsa tieħu Arava:**

Jekk tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar, sakemm ma jkunx wasal il-ħin biex tieħu d-doża li tmiss. M’għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal dik litkun insejt.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħall-kull mediċina oħra, din il-mediċina tista tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

Għid lit-tabib tiegħek **minnufih** u tieqaf tieħu l-Arava:

* jekk jkollok **debbulizza**, sturdament jew tara kollox idur bik jew għandek **diffikulta’ bin-nifs**, billi dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ reazzjoni allerġika severa,

jekk tiżviluppa **raxx fil-ġilda** jew **ulċeri f’ħalqek**, billi dawn jistgħu jindikaw reazzjonijiet severi u xi kultant fatali (e.ż. is-sindrome ta’ Stevens-Johnson, in-nekrosi tossika u esfoljattiva tal-ġilda, eritema multiforme, Reazzjoni għall-Mediċina b’Eosinofilja u Sintomi Sistemiċi [DRESS]), ara sezzjoni 2.

Għid lit-tabib tiegħek **minnufih** jekk jkollok:

* **ġilda pallida**, **għeja**, jew **tbenġil**, billi dawn jistgħu jindikaw il-preżenza ta’ mard tad-demm ikkawżat minn żbilanċ f’diversi tipi ta’ ċelluli tad-demm,
* **għeja**, **uġigħ addominali**, jew **suffejra** (kulur isfar ta’ l-għajnejn u tal-ġilda), billi dawn jistgħu jindikaw kundizzjonijiet serji bħall-insuffiċjenza tal-fwied, li tista’ tkun fatali,
* xi sintomi ta’ **infezzjoni** bħal **deni**, **griżmejk juġgħawk** jew **sola**, billi din il-mediċina tista’ iżied iċ-ċans ta’ infezzjoni serja li tista’ tkun fatali,
* **sogħla** jew **problemi bin-nifs** billi dawn jistgħu jindikaw problemi fil-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun jew ipertensjoni pulmonari jew nodulu pulmonari),
* tnemnim mhux tas-soltu, debulizza jew uġigħ f’idejk jew f’saqajk għax dawn jistgħu jindikaw xi problemi fin-nervituri tiegħek (newropatija periferika).

**Effetti sekondarji komuni (tista’ taffettwa sa 1 minn kull 10 persuni)**

* tnaqqis żgħir fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demm (lewkopenja),
* reazzjonijiet allerġiċi ħfief,
* nuqqas t’aptit, telf fil-piż (x’aktarx insinifikanti),
* għeja (astenja),
* uġigħ ta’ ras, sturdament,
* sensazzjonijiet abnormali fil-ġilda bħat-tnemnim (parasteżija),
* żieda ħafifa fil-pressjoni tad-demm,
* kolite,
* dijarrea,
* tqalligħ, rimettar,
* infjammazzjoni tal-ħalq u ulċeri tal-ħalq,
* uġigħ ta’ żaqq,
* żieda fil-livelli ta’ xi testijiet tal-fwied,
* żieda fil-waqgħa tax-xagħar,
* ekżema, ġilda xotta, raxx, ħakk,
* infjammazzjoni ta’ l-għerq (uġigħ ikkawżat minn infjammazzjoni tal-membrana madwar l-għerq is-soltu fis-saqajn jew fl’idejn),
* żieda ta’ ċerta enżimi fid-demm (creatine phosphokinase
* problemi fin-nervituri tad-dirgħin jew tar-riġlejn (newropatija periferika).

**Effetti sekondarji mhux komuni (tista’ taffettwa sa 1 minn kull 100 persuna)**

* tnaqqis fl-għaddtaċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija)u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlets fid-demm (tromboċitopenja),
* tnaqqis fil-livell tal-potassju fid-demm,
* ansjetà,
* disturbi fit-tegħim,
* urtikarja (nettle rash),
* qtugħ ta’ l-għerq tal-muskolu,
* żieda fil-livelli tax-xaħam fid-demm (il-kolesterol u t-trigliċeridi),
* tnaqqis fil-livell tal-fosfat fid-demm.

**Effetti sekondarji rari (tista’ taffettwa sa 1 minn kull 1000 persuna)**

- żieda fl-għadd ta’ tip ta’ ċelluli tad-demm, hekk imsejħa eosinofiliċi (eosinophilia); tnaqqis ħafif fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demm (lewkopenja), tnaqqis fl-għadd tat-tipi kollha taċ-ċelluli tad-demm (panċitopenja),

* żieda qawwija fil-pressjoni tad-demm,
* infjammazzjoni tal-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun),
* żieda fil-livelli ta’ xi testijiet tal-fwied li jistgħu jiżviluppaw f’kundizzjonijiet serji bħall-epatite u s-suffejra,
* infezzjonijiet qawwija msejħa s-sepsis, li tista’ tkun fatali,
* żieda ta’ ċerta enżimi fid-demm (lactae dehydrogenase).

**Effetti sekondarji rari ħafna (tista’ taffettwa sa 1 minn kull 10,000 persuna)**

* tnaqqis immarkat fl-għadd ta’ xi tipi ta’ ċelluli bojod tad-demm (agranuloċitosi),
* reazzjonijiet allerġiċiseveri u potenzjalment serji,
* infjammazzjoni tal-kanali li minnhom jgħaddi d-demm (vaskulite, li tinkludi l-vaskulite nekrotika tal-ġilda),
* infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite),
* leżjoni serja fil-fwied bħal insuffiċjenzja tal-fwied jew nekrosi li tista’ tkun fatali,

- reazzjonijiet severi, x’imdaqqiet fatali (is-sindrome ta’ Stevens-Johnson, in-nekrosi tossika u esfoljattiva tal-ġilda, eritema multiforme).

Effetti sekondarji oħra bħal insuffiċjenza tal-kliewi, tnaqqis fil-livell ta’ l-aċidu uriku fid-demm tiegħek, ipertensjoni pulmonari, infertilità maskili (li hija riversibbli ġaladarba t-trattament b’din il-mediċina titwaqqaf), lupus kutanju (ikkaratterizzat minn raxx/eritema fuq dawk il-partijiet tal-ġilda esposti għax-xemx), psorijażi (tal-ewwel darba jew li tmur għall-agħar), DRESS u ulċera fil-ġilda (ferita miftuħa u tonda fil-ġilda li minnha jistgħu jidhru t-tessuti li hemm taħt il-ġilda), jistgħu jseħħu wkoll b’frekwenza mhux magħrufa.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Arava**

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta’ barra.

Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta’dak ix-xahar

Żomm fil-pakkett oriġinali

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew ma’ l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Arava**

* Is-sustanza attiva hija leflunomide. Kull pillola miksija b’rita fiha 100 mg ta’ leflunomide

- Is-sustanżi l-oħra huma: Sustanżi oħra jinkludu: maize starch, povidone (E1201), crospovidone (E1202), talc (E553b), silica colloidal anhydrous, magnesium stearate (E470b), u lactose monohydrate fil-qalba tal-pillola, kif ukoll, talc (E553b), hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), u macrogol 8000 fir-rita tal-pillola.

**Kif jidher Arava u l-kontenut tal-pakkett**

Arava 100 mg pilloli miksija b’rita, huma bojod jew kważi bojod, tondi b’dijametru ta’ madwar 1 cm.

Stampati fuq faċċata waħda: ZBP

Pilloli miksija b’rita għall-użu orali ippakkjati fl-istrixxi tal-fojl.

Pakketti ta’ 3 pilloli huma disponibbli.

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Il-Ġermanja

**Il-Manifattur**

Opella Healthcare International SAS

56, Route de Choisy

60200 Compiègne

Franza

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok, agħmel kuntatt mar-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjonigħat-Tqegħid fis-Suq.

|  |  |
| --- | --- |
| **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 AEBE  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 |  |

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’{XX/SSSS}

**Sorsi oħra ta’informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-mediċina tinsab fuq is-sit elettronikutal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu/.