

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Arava 10 mg pilloli miksija b'rita.

2. GHAMLA 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

- artrite attiva, tat-tip rewmatojde bħala “medicina 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-demmm (e.g. methotrexate), tista' żżid ir-riskju li jkun hemm reazzjonijiet avversi serji; għalhekk, qabel ma wiehed jibda l-kura b'leflunomide, wiehed 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-demmm, fejn jingħaddu ċ-ċelluli kollha, inkluzi t-tipi diversi kollha taċ-ċelluli bojod u l-plejtlits, iridu jsiru simultanjamment 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 titjeb minn 4 sa 6 xhur wara.

M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża f'pazjenti li għandhom insuffiċjenza hafifa 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 taht it-18-il sena għax l-effikaċja u s-sigurtà fl-artrite reumatika fiż-żgħażaġh (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 jittiehed ma' l-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensitività eċċessiva (speċjalment jekk kellhom preċedement is-sindromu Stevens-Johnson, in-nekrozi 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 immunologika e.g. l-AIDS,
- Pazjenti li għandhom indeboliment sinifikanti fil-funzjoni tal-mudullun, jew anemija sinifikanti, lewkopenja, newtopenja jew tromboċitopenja u dawn jekk dovuti għal kwalunkwe kawża, għajr dik ta' l-artrite reumatika 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 hafna 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'leflunomide,
- Nisa li qed ireddegħu. (ara wkoll sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

It-tehid 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 ġimghat. Jista' jkun hemm effetti mhux mixtieqa u serji (e.g. tossiċità għall-fwied jew għad-demm u reazzjonijiet allergiċi, ara hawn taht), anke meta l-kura b'leflunomide titwaqqaf. Għalhekk, meta jkun hemm dawn l-effetti tossiċi, jew jekk għal xi raġuni oħra A771726 għandu jiġi mneħhi malajr mill-ġisem, il-proċedura li tneħhi din ta' l-aħħar mill-ġisem trid tkun segwita. Il-proċedura tista' tiġi rrepetuta kif klinikament meħtieġa.

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

Reazzjonijiet fil-fwied

Każijiet rari ta' hsara severa fil-fwied, inklużi dawk fatali, kienu rrapportati waqt il-kura b'leflunomide. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet għaw fl-ewwel 6 xhur tal-kura. Fil-biċċa l-kbira ta' dawn il-każijiet, it-trattament kien qed jittiehed 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 shih taċ-ċelluli tad-demm (kull ġimghatejn) matul l-ewwel sitt xhur ta' kura, u wara dan, kull 8 ġimghat.

F'każ li l-livelli ta' l-ALT (SGPT) ikunu għoljin minn darbtejn sa 3 darbiet l-oġhola limitu tan-normal, trid titqies jekk għandiex titnaqqas id-doża minn 20 mg għal 10 mg, u l-osservazzjoni għandha ssir kull ġimgha. Jekk il-livelli ta' l-ALT (SGPT) huma għoljin aktar minn darbtejn l-oġhola livell tan-normal u jippersistu, jew jekk l-ALT elevat ikun akbar minn 3 darbiet l-oġhola livell tan-normal, leflunomide irid jitwaqqaf u l-proċeduri biex jitneħha 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 jinnormalizzaw.

Minhabba r-riskju ta' effetti addittivi u tossiċi fuq il-fwied, huwa irrakkomandat li l-konsum ta' l-alkohol, waqt il-kura b'leflunomide, jieqaf.

Peress li l-prodott metaboliku attiv ta' leflunomide, A771726, jintrabat sew mal-proteina fid-demm u jitneħha 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 shih 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 ġimghatejn fl-ewwel 6 xhur tal-kura, u wara dan kull 8 ġimghat.

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' trazzin 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 jrażzan l-mudullun, għandhom jitwaqqfu, u l-proċedura biex jitneħha leflunomide mill-ġisem tinbeda.

Użu flimkien ma' trattamenti oħra

S'issa, l-użu ta' leflunomide flimkien mal-medicini kontra l-malarja użati fir-rewmatizmu, (e.g. chloroquine u hydroxychloroquine), deheb li jingħata sew fil-muskoli kif ukoll mill-halq, D-penicillamine, azathioprine u sustanzi oħra li jraġżnu 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 addizzjonali jew anke sinergika fir-rigward tat-tossicità (e.g. tossicità għall-fwied u għad-demm), it-tehid flimkien ma' prodott ieħor tal-klassi tad-DMARD (e.g. methotrexate) mhux ta' min jirrakkomandah.

Mhux irrakkomandat it-tehid 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 taht), tista' żżid ir-riskji anke għal żmien twil wara l-bidla (i.e. interazzjoni kinetika, tossicità ta' l-organi).

L-istess jista' jingħad għal kura li tkun ittiehdet reċentement b'prodotti mediċinali li jagħmlu effett tossiku fil-fwied u fid-demm (e.g. methotrexate). Dawn jistgħu jikkawżaw aktar effetti mhux mixtieqa; għalhekk, l-kura b' leflunomide għandha tkun ikkonsiderata skont l-aspetti ta' benefiċċji kontra r-riskji u huwa irrakkomandat li jkun hemm osservazzjoni aktar mill-qrib fil-faġi inizjali wara li ssir il-bidla fil-medicina.

Reazzjonijiet fil-ġilda

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

Każijiet rari hafna tas-sindrome ta' Stevens-Johnson jew in-nekrozi tossika u esfoljattiva tal-ġilda u Reazzjoni għall-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS) kienu rrapportati f'pazjenti fuq leflunomide. Hekk kif wiehed jinduna b'reazzjonijiet tal-ġilda u/jew tal-mukoża li jistgħu 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).

Limfoistjoċitozi emofagoċitika (HLH - Haemophagocytic lymphohistiocytosis) / Sindromu ta' attivazzjoni tal-macrophage (MAS- macrophage activation syndrome):

Limfoistjoċitozi emofagoċitika (HLH), inkluż is-sindromu ta' attivazzjoni tal-macrophage (MAS), ġiet irrapportata f'pazjenti ttrattati b'leflunomide.

Għalkemm rari, Reazzjoni għall-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS-*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) assoċjata ma' leflunomide tista' tiġi kkomplicata b'HLH jew MAS. Ġew irrapportati wkoll każijiet ta' HLH/MAS li kienu indipendenti minn DRESS.

HLH/MAS hija kondizzjoni iperinfjammatorja serja u li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja. Il-karatteristiċi kliniċi jistgħu jinkludu deni persistenti, raxx, sintomi newroloġiċi, epatosplenomegalija, limfadenopatija, ċitopeniji, livelli għoljin hafna ta' ferritin fis-serum, ipertrigliceridimja, u anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied u l-koagulazzjoni.

Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi assoċjati ma' HLH/MAS u jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika minnufih jekk sintomi bħal dawn isehħu waqt it-trattament b'leflunomide.

Jekk il-pazjenti jiżviluppaw kwalunkwe minn dawn il-kondizzjonijiet, waqqaf it-trattament b'leflunomide u esegwixxi proċedura aċċelerata ta' eliminazzjoni tal-medicina (ara sezzjoni 4.4). L-għarfien bikri u l-immaniġġjar fil-pront huma importanti sabiex jitjiebu r-riżultati.

Wara l-użu ta' leflunomide, ġew irrapportati psorijażi pustulari u li l-psorijażi tmur għall-aġġar. Wiehed 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, wiehed għandu jikkunsidra jwaqqaf leflunomide u ssir proċedura kompluta ta' *washout*. Id-deċiżjoni sabiex jerga' 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 jerga' 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 daww opportunisti. L-infezzjonijiet jistgħu jkunu aktar severi minnhom nfushom u, għalhekk, għandu mnejn li jeħtieġu kura minn kmieni u rigoruż. Jekk fl-eventwalità li l-infezzjonijiet ikunu severi u inkontrollabbli, jista' jkun meħtieġ li l-kura b'leflunomide titwaqqaf u ssir il-proċedura tat-tneħħija tiegħu mill-ġisem, kif inhu deskritt hawn taħt.

Każijiet rari ta' 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 tuberkużi attiva jew inattiva ("rieqda"), skont ir-rakkomandazzjonijiet lokali. Dan jista' jinkludi l-passat mediku, il-possibbiltà ta' kuntatt preċedenti mat-tuberkużi 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. Daww kollha li jistgħu jiktbu riċetta għal leflunomide, ma jridux jinsew ir-riskju ta' riżultati negattivi falzi fit-test tar-reazzjoni għat-tuberkulin f'pazjenti morda b'mod serju jew b'defiċjenza fis-sistema immuni. Pazjenti b'passat mediku ta' tuberkużi għandhom jiġu mħarsa mill-viċin minhabba 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-qtuġh ta' nifs, jistgħu jiġġustifikaw il-waqfien tat-terapija u jirrikjedu investigazzjoni ulterjuri, kif inhu xieraq.

Newropatija periferika

Ġew irrapportati każijiet ta' newropatija periferika f'pazjenti li rċevew ARAVA. Hafna 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 newrotossici 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-medicina (ara sezzjoni 4.4).

Kolite

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

Pressjoni tad-demem

Il-pressjoni tad-demem trid tkun iċċekkjata qabel ma tinbeda l-kura b'leflunomide u perijodikament 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 jiehdu 8 g colestyramine 3 darbiet kuljum għal 11-il jum, jew 50 g ta' trab ta' charcoal medicinali attiv 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 jerga' jitkejjel wara perijodu ta' mhux anqas minn 14-il jum. Jekk il-livelli fil-plażma jkunu inqas minn 0.02 mg/l, u wara stennija ta' mhux anqas minn 3 xhur, ir-riskju ta' tossiċità għall-fetu huwa żgħir hafna.

Il-proċedura biex jitneħħa leflunomide mill-ġisem

Għandu jingħata 8 g colestyramine 3 darbiet kuljum. Minnflok, jista' jingħata 50 g ta' charcoal medicinali attiv 4 darbiet kuljum. Il-proċedura tat-tneħħija shiħa 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 medicinali.

Interferenza b'determinazzjoni ta' livelli ta' kalċju jonizzat

Il-kejl tal-livelli ta' kalċju jonizzat jista' juri tnaqqis falz fil-valuri taħt il-kura b'leflunomid u/jew teriflunomid (il-metabolit attiv ta' leflunomid) skont it-tip ta' analizzatur ta' kalċju jonizzat użat (pereżempju analizzatur bil-gass tad-demem). Għaldaqstant, il-plawsibbiltà ta' tnaqqis osservat fil-livelli ta' kalċju jonizzat jeħtieġ li jiġi indirizzat f'pazjenti taħt il-kura b'leflunomid jew teriflunomid. F'każ ta' kejl dubjuż, huwa rakkomandat li tiġi determinata l-konċentrazzjoni totali tal-kalċju fis-serum aġġustat għall-albumina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali 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 medicinali epatotossiċi jew ematotossiċi jew meta l-kura b'leflunomide tkun segwita bl-użu ta' dawn il-prodotti medicinali, 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-enzimi tal-fwied u dawk tad-demmi 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-gimgha), il-livelli ta' l-enzimi 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-gimgha).

Tilqim

M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-effikaċja u s-sigurtà tat-tilqim waqt il-kura b'leflunomide. It-tilqim b'vaċċini ħajjin u attenwati, madanakollu, mhux irrakkomandat. Wiehded 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 jittiehdu flimkien. Kienet osservata interazzjoni farmakodinamika bejn warfarin u A771726 f'studju ta' farmakologija 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/ Kortikosteroidi

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

L-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq leflunomide:

Cholestyramine jew charcoal attiv

Huwa rrakkomandat li l-pazjenti li qed jirċievu leflunomide m'għandhomx ikunu ikkurati b'colestyramine jew bit-trab ta' charcoal mediċinali attiv , 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-dijalizi gastro-intestinali ta' A771726.

Inibituri u stimulatori 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 dgħajef u mhux speċifiku ta' ċ-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 jiehdu dozi multipli ta' rifampicin (stimulator mhux speċifiku ta' ċ-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 medicina 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- C_{max} u tal-AUC (1.7 u 2.4 darbiet rispettivament) ta' repaglinide, wara l-ġhoti ta' dożi ripetuti ta' A771726 u dan jissuggerixxi li A771726 hu inibitur ta' CYP2C8 *in vivo*. Għalhekk, huwa rakkomandat li bl-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati minn CYP2C8, bħal repaglinide, paclitaxel, pioglitazone jew rosiglitazone, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għax jista' jkollhom espożizzjonijiet aktar għolja.

Effett fuq il-kaffeina (substrat ta' CYP1A2)

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

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

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

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

Kien hemm żieda fil-medja tas- C_{max} u l-AUC (2.65 u 2.51 darbiet, rispettivament) ta' rosuvastatin, wara l-ġhoti 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-ġhoti fl-istess hin għandu wkoll isir b'kawtela. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' espożizzjoni eċċessiva għall-prodotti mediċinali u għandu jitqies it-tnaqqis fid-doża ta' dawn il-prodotti mediċinali.

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

Kien hemm żieda fil-medja tas- C_{max} u l-AUC₀₋₂₄ (1.58 u 1.54 darbiet, rispettivament) ta' ethinyloestradiol, u fis- C_{max} u l-AUC₀₋₂₄ (1.33 u 1.41 darbiet, rispettivament) ta' levonorgestrel, wara l-ġhoti 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 stimulator ta' CYP2C9. Madankollu, ġie osservat tnaqqis ta' 25% fil-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) massimu meta A771726. ingħata flimkien ma' warfarin

meta mqabbel ma' warfarin wahdu. Għallhekk, meta jingħata flimkien ma' warfarin, huwa rakkomandat li l-INR jiġi segwit u mmonitrat mill-qrib.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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 joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi 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 tissuspetta li hija tqila, għandha tavża lit-tabib immedjatament biex isirilha test tat-tqala, u jekk dan ikun pożittiv, it-tabib u l-pazjent għandhom jiddiskutu r-riskju għat-tqala. Huwa possibbli li meta jitnizzel malajr il-livell tal-prodott metaboliku attiv, billi tintuża l-proċedura tat-tneħħija deskritta hawn taht, 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 jiehdu 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' wiehed 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 jiehdu l-kura b'leflunomide u li jixtiequ joħorgu 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 taht 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-Awtorizzazzjonighat-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 medicinali attivati 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 attivati, jistgħu jeffettwaw l-assorbiment ta' l-estrogeni u l-progestogeni. Dan jista' ma jiżgurax kontraċezzjoni ta' min jorbot fuqha, bil-kontraċettivi orali, waqt il-proċedura tat-tneħħija bil-colestyramine u trab ta' charcoal mediċinali attivati. L-użu ta' metodi oħra ta' kontraċezzjoni huwa irrakkomandat.

Treddigh

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

Fertilità

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' tossicità b'dożaġġ ripetut (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

F'każ ta' effetti mhux mixtieqa, bħal sturdament, il-hila tal-pazjent biex 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-pressure tad-dem, lewkopenja, parasteżija, uġiġħ ta' ras, sturdament, dijarrea, tqalligħ, rimettar, disturbi tal-mukwi fil-halq (e.g. stomatite bl-afte, ulċeri tal-halq), uġiġħ addominali, twaqqiġħ tax-xaġħar aktar minn normal, ekżema, raxx (jinkludi raxx ikkaratterizzat minn titbiġħ u ponot), ħakk, ġilda xotta, tenosynovitis, żieda fi CPK, anoreksja, telf fil-piż (normalment mhux sinifikanti), astenja, reazzjonijiet allergici 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 ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skont is-serjeta' tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu 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 opportunistici (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 mekkanizmu 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 ematologiċi.

Disturbi fis-sistema immuni

Komuni: reazzjonijiet allergiċi 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: ipoġuriċimja

Disturbi psikjatriċi

Mhux komuni: anżjetà

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: parasteżija, uġiġħ ta' ras, sturdament, newropatija periferika

Disturbi fil-qalb

Komuni: żieda ħafifa fil-pressure tad-demm

Rari: żieda qawwija fil-pressure tad-demm

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Rari: disturbi ta' l-interstitium tal-pulmun (inkluża l-pulmonite intertżizjali), 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-aft, ulċeri tal-ħalq), uġiġħ addominali

Mhux komuni: disturbi tat-tegħim

Rari ħafna: pankreatite

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

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

Rari: epatite, suffeġra/kolestazi

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: twaqqiġħ tax-xagħar aktar minn normal, ekżema, raxx (jinkludi raxx ikkaratterizzat minn titbiġħ u ponot), ħakk, ġilda xotta,

Mhux komuni: urtikarja
 Rari hafna: in-nekrolizi tossika tal-ġilda, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme
 Mhux magħruf: lupus eritematożu kutanju, psorijażi pustulari jew il-psorijażi tmur għall-aġġar, 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

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria

Mhux magħruf: insuffiċjenza renali

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Mhux magħruf: tnaqqis marginali (u reversibbli) fil-koncentrazzjoni ta' l-isperma, l-għadd shih ta' l-ispermi, u ċ-ċaqleq mgħaġġel u progressiv

Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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 imnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

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

Trattament

F'każ ta' dozi 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-tehid ta' charcoal attiv (trab f'suspensjoni) mill-ħalq jew permezz ta' tubu li jgħaddi mill-imnieher u jidhol fl-istonku (50 g kull 6 sigħat għal 24 siegħa), jnaqqas il-livelli fil-plażma tal-prodott metaboliku attiv, A771726, b' 37% f'24 siegħa u b'48% f'48 siegħa.

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Farmakologija fil-bniedem

Leflunomide huwa sustanza b'karatteristiċi anti-proliferattivi li taġixxi bħala prodott anti-rewmatologiku.

Farmakologija fl-annimali

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Artrite reumatika

L-effikaċja ta' Arava fil-kura ta' l-artrite reumatika 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 reumatika 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 reumatika attiva. Dawn kienu mqassmin, mingħajr għażla, 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 obligatorju 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 reumatika attiva tqassmu f' żewġ gruppi, wieħed fejn ingħataw 20 mg leflunomide kuljum (n = 501), u l-ieħor fejn ingħataw 7.5 mg methotrexate fil-gimgha, b'żieda għall-15 mg fil-gimgha (n = 498). It-teħid addizzjonali ta' folate ma kienx obligatorju u ntuża biss minn 10% tal-pazjenti. Il-kura damet 12-il xahar.

Fl-istudju US301, tqassmu, mingħajr għażla, 482 pazjent bl-artrite reumatika attiva fi tliet gruppi: dawk li ngħataw 20 mg leflunomide kuljum (n = 182), dawk li ingħataw 7.5 mg methotrexate fil-gimgha b'żieda għall-15 mg fil-gimgha (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 reumatika fit-3 provi kollha ikkontrollati bil-plaċebo. Ir-rati ta' rispons skont l-ACR (il-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatologija) 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 sulphasalazine, 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, stabilizza 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, wiehed 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-żgħażaġh 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, irrispettivament 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 ġimgha. (ara sezzjoni 4.2).

Il-firxa tal-grajjiet avversi ta' leflunomide u methotrexate kienu l-istess, iżda d-doża użata fis-sugġetti 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 wiehed 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' tliet ijiem. Dan l-ewwel perijodu gie segwit minn perijodu ta' manteniment *open-label* ta' tliet xhur li matulhom iż-żewġ gruppi rċevew 20 mg ta' leflunomide kuljum. Fil-popolazzjoni taht studju, meta tiehu 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 oġhla fil-pazjenti li kienu qed jirċievu d-doża ta' kkargar ta' 100 mg ta' leflunomide.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Leflunomide jiġi mibdul malajr fil-prodott metaboliku attiv, A771726, permezz tal-*first pass metabolism* (ftuħ taċ-ċirku) fit-tessut tal-musrana u l-fwied. Fi studju fejn intuża leflunomide, immarkat bl-użu ta' ^{14}C 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-attività kollha *in vivo* ta' Arava.

Assorbiment

Tagħrif dwar it-tneħħija, fl-istudju tal- ^{14}C uriet li mhux inqas minn 82 sa 95% tad-doża kienet assorbita. Iż-żmien biex jintlaħaq l-ogħla livelli ta' A771726 fil-plażma jvarja hafna; l-ogħla livelli fil-plażma jistgħu jintlaħqu bejn siegħa u 24 siegħa wara t-teħid ta' darba. Leflunomide jista' jinghata ma' l-ikel, għaliex l-ammont li ġie assorbit f'dawk li kielu u f'dawk li kienu sajmin kien komparabbli. Minhabba li A771726 għandu *half-life* twila hafna (madwar ġimgħatejn), fi studji kliniċi, kienet mgħotija doża għolja tal-bidu ta' 100 mg, għal 3 ijiem, biex tiffaċilita l-kisba mgħagħla 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'doži 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 imnaqqsqa u aktar varjabbli fil-plażma ta' pazjenti bl-artrite rewmatika jew b'dawk b'insuffiċjenza kronika tal-kliwi. 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 1 l-litru) u dan huwa konsistenti mar-rabta estensiva tiegħu mal-proteina. Iċ-ċelluli ħomor tad-demem ma jtellgħux is-sustanza fihom b'mod preferenzjali.

Bijotrasformazzjoni

Leflunomide huwa metabolizzat għal sustanza waħda ewlenija (A771726) u hafna oħrajn minuri inkluż TFMA (4-trifluoromethylaniline). Il-bijotrasformazzjoni metabolika ta' leflunomide għall-A771726, u l-metaboliżmu sussegwenti ta' A771726, mhumix ikkontrollat b'enzima waħda, u ntweraw li dan jiġri fil-mikrożomi u l-likwidu taċ-ċitoplazma 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-enzimi CYP *in vivo* fil-metaboliżmu ta' leflunomide huwa zgħir hafna.

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 ugwalmment fl-ippurgar, probabbilmment minn eliminazzjoni biljari, u fl-awrina. A771726 kien għadu jiġi osservat fl-awrina u fl-ippurgar 36 jum wara t-teħid ta' doża waħda. Il-prodotti metabolici prinċipali li deheru fl-awrina kienu sustanzi

glukoronidi derivati minn leflunomide (prinċiplament f'kampjuni meħudin f'0 sa 24 siegħa) u xi derivattivi 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 farmakokinetiku ta' A771726 wara t-teħid orali ta' leflunomide kien studjat f'73 pazjent pedjatriku li kellhom l-Artrite Rewmatika taż-Zgħażaġħ (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 pedjatriki li kellhom piż ta' ≤ 40 kg, kellhom espożizzjoni sistemika mnaqqs (mkejla permezz ta' C_{ss}) 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 mutageniku. 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 tixhet dawl fuq il-potenzjal biex ikun eżerċitat dan l-effett *in vivo*.

Fi studju karsinogeniku fuq il-firien, leflunomide m'uriex potenzjal li jikkaġuna l-kanċer. Fi studju karsinogeniku fil-ġrieden, kienet osservata żieda fl-inċidenza tal-linfoma malinna f'dawk ta' sess maskil, li kienu fil-grupp li rċevew l-oġġla 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-animalli.

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-tossicità. Il-fertilità ma tnaqqsitx.

6. TAGHRIF 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 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għal hażna

Folja: Ahżen 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 jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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' REVIZJONI 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. GHAMLA 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. GHAMLA 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. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

- artrite attiva, tat-tip rewmatojde bħala "medicina antirewmatika li timmodifika l-marda" (DMARD),
- artrite psorjatika attiva

Kura reċenti, jew flimkien ma' medicini tat-tip DMARD, li huma tossiċi għall-fwied jew għad-demmi (e.g. methotrexate), tista' żżid ir-riskju li jkun hemm reazzjonijiet avversi serji; għalhekk, qabel ma wiehed jibda l-kura b'leflunomide, wiehed 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-demmi, fejn jingħaddu ċ-ċelluli kollha, inkluzi 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 titjeb 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 taht it-18-il sena għax l-effikaċja u s-sigurtà fl-artrite reumatika fiż-żgħażaġh (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 shaħ b'ammont adegwat ta' likwidu. L-ammont ta' leflunomide li jiġi assorbit ma jiġix affetwat jekk jittiehed ma' l-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensitività eċċessiva (speċjalment jekk kellhom preċedentement is-sindromu Stevens-Johnson, in-nekrozi tossika u esfoljattiva tal-ġilda, l-eritema multiforme) għas-sustanza attiva, għall-prodott metaboliku attiv prinċipali jew għal kwalunkwe wiehed 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 trombocitopenja u dawn jekk dovuti għal kwalunkwe kawża, għajr dik ta' l-artrite reumatika 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'leflunomide,
- Nisa li qed ireddegħu. (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

It-tehid 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, generalment 1 sa 4 ġimgħat. Jista' jkun hemm effetti mhux mixtieqa u serji (e.g. tossiċità għall-fwied jew għad-demmm u reazzjonijiet allergiċi, 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 mneħhi malajr mill-ġisem, il-proċedura li tneħhi din ta' l-aħħar mill-ġisem trid tkun segwita. Il-proċedura tista' tiġi rrepetuta kif klinikament meħtieġa.

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

Reazzjonijiet fil-fwied

Każijiet rari ta' hsara severa fil-fwied, inklużi daww fatali, kienu rrapportati waqt il-kura b'leflunomide. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet għaw fl-ewwel 6 xhur tal-kura. Fil-biċċa l-kbira ta' dawn il-każijiet, it-trattament kien qed jittiehed 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 shih taċ-ċelluli tad-demmm (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-oġhola 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-oġhla livell tan-normal u jippersistu, jew jekk l-ALT elevat ikun akbar minn 3 darbiet l-oġhla livell tan-normal, leflunomide irid jitwaqqaf u l-proċeduri biex jitneħha 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 jinnormalizzaw.

Minhabba 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-demmm u jitneħha 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-demmm. Arava huwa kontra-indikat f'pazjenti li għandhom livelli baxxi hafna ta' proteini fid-demmm jew indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Reazzjonijiet ematologiċi

Flimkien ma' l-ALT, il-għadd shih taċ-ċelluli tad-demmm, inklużi t-tipi diversi taċ-ċelluli bojod, kif ukoll il-plejtlits, għandu jsir qabel ma tinbeda l-kura b'leflunomide, kif ukoll kull 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 daww li għandhom indeboliment tal-mudullun, jew daww li qegħdin f'riskju ta' trażżin tal-mudullun, ir-riskju ta' problemi ematologiċi jiżdied. Jekk ikun hemm dawn l-effetti, il-proċeduri biex jitnaqqas il-livell ta' A771726 mill-plażma jridu jkunu ikkunsidrati.

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

Użu flimkien ma' trattamenti oħra

S'issa, l-użu ta' leflunomide flimkien mal-mediċini kontra l-malarja użati fir-revmatizmu, (e.g. chloroquine u hydroxychloroquine), deheb li jingħata sew fil-muskoli kif ukoll mill-halq, D-penicillamine, azathioprine u sustanzi oħra li jraġżnu 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 addizzjonali jew anke sinergika fir-rigward tat-tossicità (e.g. tossicità għall-fwied u għad-demm), it-tehid flimkien ma' prodott ieħor tal-klassi tad-DMARD (e.g. methotrexate) mhux ta' min jirrakkomandah.

Mhux irrakkomandat it-tehid 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, tossicità ta' l-organi).

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

Reazzjonijiet fil-ġilda

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

Każijiet rari hafna tas-sindrome ta' Stevens-Johnson jew in-nekrozi tossika u esfoljattiva tal-ġilda u Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS) kienu rrapportati f'pazjenti fuq leflunomide. Hekk kif wiehed jinduna b'reazzjonijiet tal-ġilda u/jew tal-mukoża li jistgħu 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).

Limfoistjoċitozi emofagoċitika (HLH - Haemophagocytic lymphohistiocytosis) / Sindromu ta' attivazzjoni tal-macrophage (MAS- macrophage activation syndrome):

Limfoistjoċitozi emofagoċitika (HLH), inkluż is-sindromu ta' attivazzjoni tal-macrophage (MAS), ġiet irrapportata f'pazjenti ttrattati b'leflunomide.

Għalkemm rari, Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS-*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) assoċjata ma' leflunomide tista' tiġi kkomplicata b'HLH jew MAS. Ġew irrapportati wkoll każijiet ta' HLH/MAS li kienu indipendenti minn DRESS.

HLH/MAS hija kondizzjoni iperinfjammatorja serja u li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja. Il-karatteristiċi kliniċi jistgħu jinkludu deni persistenti, raxx, sintomi newroloġiċi, epatosplenomegalija, limfadenopatiya, ċitopeniji, livelli għoljin hafna ta' ferritin fis-serum, ipertrigliceridimja, u anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied u l-koagulazzjoni.

Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi assoċjati ma' HLH/MAS u jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika minnufih jekk sintomi bħal dawn isehħu waqt it-trattament b'leflunomide.

Jekk il-pazjenti jiżviluppaw kwalunkwe minn dawn il-kondizzjonijiet, waqqaf it-trattament b'leflunomide u esegwixxi proċedura aċċelerata ta' eliminazzjoni tal-medicina (ara sezzjoni 4.4). L-għarfien bikri u l-immaniġġjar fil-pront huma importanti sabiex jitjiebu r-riżultati.

Wara l-użu ta' leflunomide, ġew irrapportati psorijażi pustulari u li l-psorijażi tmur għall-aġġar. Wiehed 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, wiehed għandu jikkunsidra jwaqqaf leflunomide u ssir proċedura kompluta ta' *washout*. Id-deċiżjoni sabiex jerga' 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 jerga' 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-infezzjonijiet ikunu severi u inkontrollabbli, jista' jkun meħtieġ li l-kura b'leflunomide titwaqqaf u ssir il-proċedura tat-tneħħija tiegħu mill-ġisem, kif inhu deskritt hawn taħt.

Każijiet rari ta' 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 tuberkułosi attiva jew inattiva ("rieqda"), skont ir-rakkomandazzjonijiet lokali. Dan jista' jinkludi l-passat mediku, il-possibbiltà ta' kuntatt preċedenti mat-tuberkułosi u/jew skreening xieraq bħal x-ray tal-pulmun, test ta' reazzjoni għat-tuberkułin 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-tuberkułin f'pazjenti morda b'mod serju jew b'defiċjenza fis-sistema immuni. Pazjenti b'passat mediku ta' tuberkułosi għandhom jiġu mharsa mill-viċin minhabba 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-qtuġħ ta' nifs, jistgħu jiġġustifikaw il-waqfien tat-terapija u jirrikjedu investigazzjoni ulterjuri, kif inhu xieraq.

Newropatija periferika

Ġew irrapportati każijiet ta' newropatija periferika f'pazjenti li rċevew ARAVA. Hafna 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 newrotossici 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-medicina (ara sezzjoni 4.4).

Kolite

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

Pressjoni tad-demem

Il-pressjoni tad-demem trid tkun iċċekkjata qabel ma tinbeda l-kura b'leflunomide u perġodikament 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 jiehdu 8 g colestyramine 3 darbiet kuljum għal 11-il jum, jew 50 g ta' trab ta' charcoal mediċinali attiv 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 jerga' jitkejjel wara perijodu ta' mhux anqas minn 14-il jum. Jekk il-livelli fil-plażma jkunu inqas minn 0.02 mg/l, u wara stennija ta' mhux anqas minn 3 xhur, ir-riskju ta' tossiċità għall-fetu huwa żgħir hafna.

Il-proċedura biex jitneħħa leflunomide mill-ġisem

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

Lactose

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

Interferenza b'determinazzjoni ta' livelli ta' kalċju jonizzat

Il-kejl tal-livelli ta' kalċju jonizzat jista' juri tnaqqis falz fil-valuri taht il-kura b'leflunomid u/jew teriflunomid (il-metabolit attiv ta' leflunomid) skont it-tip ta' analizzatur ta' kalċju jonizzat użat (pereżempju analizzatur bil-gass tad-demem). Għaldaqstant, il-plawsibbiltà ta' tnaqqis osservat fil-livelli ta' kalċju jonizzat jeħtieġ li jiġi indirizzat f'pazjenti taht il-kura b'leflunomid jew teriflunomid. F'każ ta' kejl dubjuż, huwa rakkomandat li tiġi determinata l-konċentrazzjoni totali tal-kalċju fis-serum aġġustat għall-albumina.

4.5 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-eżimi tal-fwied u dawk tad-demmi 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-gimgha), il-livelli ta' l-eżimi 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 reumatoid, ma kienx hemm interazzjoni farmakokinetika bejn leflunomide (10 sa 20 mg kuljum) u methotrexate (10 sa 25 mg fil-gimgha).

Tilqim

M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-effikaċja u s-sigurtà tat-tilqim waqt il-kura b'leflunomide. It-tilqim b'vaċċini ħajjin u attenwati, madanakollu, mhux irrakkomandat. Wiehed 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 jittiehdu flimkien. Kienet osservata interazzjoni farmakodinamika bejn warfarin u A771726 f'studju ta' farmakologija 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/ Kortikosteroidi

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

L-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq leflunomide:

Cholestyramine jew charcoal attiv

Huwa rrakkomandat li l-pazjenti li qed jirċievu leflunomide m'għandhomx ikunu ikkurati b'colestyramine jew bit-trab ta' charcoal mediċinali attiv , 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-dijalizi gastro-intestinali ta' A771726.

Inibituri u stimulatori 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 dgħajef u mhux speċifiku ta' ċ-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 jiehdu dozi multipli ta' rifampicin (stimulator mhux speċifiku ta' ċ-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 medicina 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- C_{max} u tal-AUC (1.7 u 2.4 darbiet rispettivament) ta' repaglinide, wara l-ġhoti ta' dożi ripetuti ta' A771726 u dan jissuggerixxi li A771726 hu inibitur ta' CYP2C8 *in vivo*. Għalhekk, huwa rakkomandat li bl-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati minn CYP2C8, bħal repaglinide, paclitaxel, pioglitazone jew rosiglitazone, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għax jista' jkollhom espożizzjonijiet aktar għolja.

Effett fuq il-kaffeina (substrat ta' CYP1A2)

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

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

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

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

Kien hemm żieda fil-medja tas- C_{max} u l-AUC (2.65 u 2.51 darbiet, rispettivament) ta' rosuvastatin, wara l-ġhoti 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-ġhoti fl-istess hin għandu wkoll isir b'kawtela. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' espożizzjoni eċċessiva għall-prodotti mediċinali u għandu jitqies it-tnaqqis fid-doża ta' dawn il-prodotti mediċinali.

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

Kien hemm żieda fil-medja tas- C_{max} u l-AUC₀₋₂₄ (1.58 u 1.54 darbiet, rispettivament) ta' ethinyloestradiol, u fis- C_{max} u l-AUC₀₋₂₄ (1.33 u 1.41 darbiet, rispettivament) ta' levonorgestrel, wara l-ġhoti 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 stimulator ta' CYP2C9. Madankollu, ġie osservat tnaqqis ta' 25% fil-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) massimu meta A771726. ingħata flimkien ma' warfarin

meta mqabbel ma' warfarin wahdu. Għalhekk, meta jingħata flimkien ma' warfarin, huwa rakkomandat li l-INR jiġi segwit u mmonitrat mill-qrib.

4.7 Fertilità, tqala u treddigh

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 joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi 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 tissuspetta li hija tqila, għandha tavża lit-tabib immedjatament biex isirilha test tat-tqala, u jekk dan ikun pożittiv, it-tabib u l-pazjent għandhom jiddiskutu r-riskju għat-tqala. Huwa possibbli li meta jitnizzel malajr il-livell tal-prodott metaboliku attiv, billi tintuża l-proċedura tat-tneħħija deskritta hawn taht, 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 jiehdu 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' wiehed jew l-iehor 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 jiehdu l-kura b'leflunomide u li jixtiequ joħorgu tqal, wahda 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 jkun 'l fuq minn 0.02 mg/L għal żmien twil. Il-livell mistenni jonqos taht 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-Awtorizzazzjonighat-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 medicinali attivati li jittieħed 4 darbiet kuljum għall-perijodu ta' 11-il jum.

Madankollu, anke wara li tintuża wahda 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 attivati, jistgħu jeffettwaw l-assorbiment ta' l-estrogeni u l-progestogeni. Dan jista' ma jiżgurax kontraċezzjoni ta' min jorbot fuqha, bil-kontraċettivi orali, waqt il-proċedura tat-tneħħija bil-colestyramine u trab ta' charcoal mediċinali attivati. L-użu ta' metodi oħra ta' kontraċezzjoni huwa irrakkomandat.

Treddigh

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

Fertilità

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' tossicità b'dożaġġ ripetut (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

F'każ ta' effetti mhux mixtieqa, bħal sturdament, il-hila tal-pazjent biex 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: zieda hafifa fil-pressure tad-dem, lewkopenja, parasteżija, uġiġh ta' ras, sturdament, dijarrea, tqalligh, rimettar, disturbi tal-mukwi fil-halq (e.g. stomatite bl-afte, ulċeri tal-halq), uġiġh addominali, twaqqiġh tax-xaġħar aktar minn normal, ekżema, raxx (jinkludi raxx ikkaratterizzat minn titbiġh u ponot), ħakk, ġilda xotta, tenosynovitis, zieda fi CPK, anoreksja, telf fil-piż (normalment mhux sinifikanti), astenja, reazzjonijiet allergici 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 ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skont is-serjeta' tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu 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 opportunistici (ara wkoll sezzjoni 4.4). Għalhekk, l-incidenza 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 mekkanizmu 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 allergiċi 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: ipoġuriċimja

Disturbi psikjatriċi

Mhux komuni: anzjetà

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: parasteżija, uġiġħ ta' ras, sturdamen, newropatija periferika

Disturbi fil-qalb

Komuni: żieda ħafifa fil-pressure tad-demm
Rari: żieda qawwija fil-pressure tad-demm

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Rari: disturbi ta' l-interstitium tal-pulmun (inkluża l-pulmonite intertizzjali), li tista' tkun fatali
Mhux magħruf: ipertensjoni pulmonari, nodulu pulmonari

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: kolite inkluż kolite mikroskopika bħal kolite limfoċitika, kolite kollaġenuża, dijarea, tqalligh, rimettar, disturbi tal-mukuża fil-ħalq (e.g. stomatite bl-aft, ulċeri tal-ħalq), uġiġħ addominali
Mhux komuni: disturbi tat-tegħim
Rari ħafna: pankreatite

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, suffeġra/kolestazi
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: twaqiqi tax-xagħar aktar minn normal, ekżema, raxx (jinkludi raxx ikkaratterizzat minn titbiġħ u ponot), ħakk, ġilda xotta
Mhux komuni: urtikarja

Rari hafna: in-nekroliżi tossika tal-ġilda, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme
Mhux magħruf lupus eritematożu kutanju, psorijażi pustulari jew il-psorijażi tmur għall-aġġar, Reazzjoni għall-Medicina 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

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria

Mhux magħruf: insuffiċjenza renali

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Mhux magħruf tnaqqis marġinali (u reversibbli) fil-konċentrazzjoni ta' l-isperma, l-għadd shih ta' l-ispermi, u ċ-ċaqleq mghaġġel u progressiv

Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

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

Trattament

F'każ ta' doži 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-tehid ta' charcoal attiv (trab f'suspensjoni) mill-ħalq jew permezz ta' tubu li jgħaddi mill-imnieher u jidhol fl-istonku (50 g kull 6 sigħat għal 24 siegħa), jnaqqas il-livelli fil-plażma tal-prodott metaboliku attiv, A771726, b' 37% f'24 siegħa u b'48% f'48 siegħa.

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Farmakoloġija fil-bniedem

Leflunomide huwa sustanza b'karatteristiċi anti-proliferattivi li taġixxi b'halha 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' sensitizzazzjoni. Għandu karatteristiċi immunosuppressivi u li jikkontrollaw r-reazzjonijiet immunoloġiċi, jaġixxi b'halha 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 metabolizzat malajr u kważi kompletament għal A771726, li huwa attiv *in vitro* u li huwa preżunt li jikkawża l-effett terapewtiku.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

A771726, li huwa il-prodott metaboliku attiv ta' leflunomide, jinibixxi l-enzima *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 għażla, 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 obligatorju u kien twil 6 xhur; u sar b'halha 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-gimgha, b'żieda għall-15 mg fil-gimgha (n = 498). It-tehid addizzjonali ta' folate ma kienx obligatorju u ntuża biss minn 10% tal-pazjenti. 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-gimgha b'żieda għall-15 mg fil-gimgha (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 sulphasalazine, 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, stabilizza 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' dozi 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-żgħażaġh 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, irrispettivament 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) $\geq 30\%$ ($p = 0.02$). F'dawk li rrispondew, l-effett pożittiv kien mantnut għal 48 ġimgha. (ara sezzjoni 4.2).

Il-firxa tal-ġrajjet 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 perikoluza.

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 tqieghed fis-suq

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Leflunomide jiġi mibdul malajr fil-prodott metaboliku attiv, A771726, permezz tal-*first pass metabolism* (ftuħ taċ-ċirku) fit-tessut tal-musrana u l-fwied. Fi studju fejn intuża leflunomide, immarkat bl-użu ta' ^{14}C 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-attività 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 hafna; 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 għie assorbit f'dawk li kielu u f'dawk li kienu sajmin kien komparabbli. Minhabba li A771726 għandu *half-life* twila hafna (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'doži multipli, f'pazjenti li kellhom l-artrite reumatika, 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 imnaqqs u aktar varjabbli fil-plażma ta' pazjenti bl-artrite reumatika jew b'dawk b'insuffiċjenza kronika tal-kliwi. 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 jispota 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 1 l-il litru) u dan huwa konsistenti mar-rabta estensiva tiegħu mal-proteina. Iċ-ċelluli ħomor tad-demem ma jtellgħux is-sustanza fihom b'mod preferenzjali.

Bijotrasformazzjoni

Leflunomide huwa metabolizzat għal sustanza waħda ewlenija (A771726) u hafna oħrajn minuri inkluż TFMA (4-trifluoromethylaniline). Il-bijotrasformazzjoni metabolika ta' leflunomide għall-A771726, u l-metaboliżmu sussegwenti ta' A771726, mhumix ikkontrollat b'enzima waħda, u ntweraw li dan jiġri fil-mikrożomi u l-likwidu taċ-ċitoplazma 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 hafna.

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 ugwalmment fl-ippurgar, probabbilment minn eliminazzjoni biljari, u fl-awrina. A771726 kien għadu jiġi osservat fl-awrina u fl-ippurgar 36 jum wara t-teħid ta' doża waħda. Il-prodotti metabolici prinċipali li dehru fl-awrina kienu sustanzi glukoronidi derivati minn leflunomide (prinċiplament f'kampjuni meħudin f'0 sa 24 siegħa) u xi derivattivi ta' A771726 tat-tip oxalinic acid. Il-komponent prinċipali fl-ippurgar kien A771726.

Intwera li fil-bniedem it-teħid ta' suspensjoni orali tat-trab ta' charcoal mediċinali attiv 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' dijalizi gastro-intestinali u/jew billi jkun interrott ir-riċiklaġġ enteroepatiku.

Indeboliment renali

Leflunomide ngħata bħal doża waħda orali ta' 100 mg lil 3 pazjenti fuq id-dijalizi tad-demm u lil 3 pazjenti oħra fuq id-dijalizi 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-dijalizi tad-demm, li ma kienx dovut għat-tneħħija tal-prodott mediċinali fil-likwidu tad-dijalizi.

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-metabolizmu tal-fwied u s-sekrezzjoni biljari. Dawn il-proċessi jistgħu jkunu effettwati minn disfunzjoni tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-komportament farmakokinetiku ta' A771726 wara t-teħid orali ta' leflunomide kien studjat f'73 pazjent pedjatriku li kellhom l-Artrite Rewmatika taż-Zgħażaġh (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 (mkejla permezz ta' C_{ss}) ta' A771726, meta mqabblin ma' pazjenti adulti bl-artrite reumatika (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 fi-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 jirriflettew 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 minhabba t-trażżin ta' l-immunità. It-tossiċità fl-annimali dehret f'dożi ekwivalenti għal dawk terapewtiċi fil-bniedem.

Leflunomide m'huwiex mutageniku. 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 tixhet dawl fuq il-potenzjal 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-oġhla doża. Dan kien meqjus li kien minhabba 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 antigeniku fi provi fuq l-animali.

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-tossicità. Il-fertilità ma tnaqqasx.

6. TAGHRIF 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 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għal hażna

Folja: Aħżen fil-pakkett originali.

Flixxun: Żomm il-flixxun 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.

Flixxun: Flixxun 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 jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 MEDICINALI

Arava 100 mg pilloli miksija b'rita.

2. GHAMLA 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

- artrite attiva, tat-tip rewmatojde bħala “medicina 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-demmm (e.g. methotrexate), tista' żżid ir-riskju li jkun hemm reazzjonijiet avversi serji; għalhekk, qabel ma wiehed jibda l-kura b'leflunomide, wiehed 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-demmm, fejn jingħaddu ċ-ċelluli kollha, inkluzi t-tipi diversi kollha taċ-ċelluli bojod u l-plejtlits, iridu jsiru simultanjamment 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 titjeb 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 taht it-18-il sena għax l-effikaċja u s-sigurtà fl-artrite reumatika fiż-żgħażaġh (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 effettwat jekk jittiehed ma' l-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensitività eċċessiva (speċjalment jekk kellhom preċedentement is-sindromu Stevens-Johnson, in-nekrozi tossika u esfoljattiva tal-ġilda, l-eritema multiforme) għas-sustanza attiva, għall-prodott metaboliku attiv prinċipali jew għal kwalunkwe wiehed 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 reumatika 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 daww 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'leflunomide,
- Nisa li qed iredgħu. (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

It-tehid 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-demmm u reazzjonijiet allergiċi, 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 mneħhi malajr mill-ġisem, il-proċedura li tneħhi din ta' l-aħħar mill-ġisem trid tkun segwita. Il-proċedura tista' tiġi rrepetuta kif klinikament meħtieġa.

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

Reazzjonijiet fil-fwied

Każijiet rari ta' hsara severa fil-fwied, inklużi dawk fatali, kienu rrapportati waqt il-kura b'leflunomide. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet graw fl-ewwel 6 xhur tal-kura. Fil-biċċa l-kbira ta' dawn il-każijiet, it-trattament kien qed jittiehed 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 shih taċ-ċelluli tad-demmm (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-oġhola 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-oġhla livell tan-normal u jippersistu, jew jekk l-ALT elevat ikun akbar minn 3 darbiet l-oġhla livell tan-normal, leflunomide irid jitwaqqaf u l-proċeduri biex jitneħha 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 jinnormalizzaw.

Minhabba 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-demmm u jitneħha 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-demmm. Arava huwa kontra-indikat f'pazjenti li għandhom livelli baxxi hafna ta' proteini fid-demmm jew indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Reazzjonijiet ematologiċi

Flimkien ma' l-ALT, il-għadd shih taċ-ċelluli tad-demmm, inklużi t-tipi diversi taċ-ċelluli bojod, kif ukoll il-plejtlits, għandu jsir qabel ma tinbeda l-kura b'leflunomide, kif ukoll kull 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' trazzin tal-mudullun, ir-riskju ta' problemi ematologiċi jiżdied. Jekk ikun hemm dawn l-effetti, il-proċeduri biex jitnaqqas il-livell ta' A771726 mill-plażma jridu jkunu ikkunsidrati.

F'każ ta' reazzjonijiet ematologiċi severi, nkluża l-panċitopenja, Arava, u kwalunkwe trattament konkomitanti li jrażzan l-mudullun, għandhom jitwaqqfu, u l-proċedura biex jitneħha leflunomide mill-ġisem tinbeda.

Użu flimkien ma' trattamenti oħra

S'issa, l-użu ta' leflunomide flimkien mal-mediċini kontra l-malarja użati fir-revmatizmu, (e.g. chloroquine u hydroxychloroquine), deheb li jingħata sew fil-muskoli kif ukoll mill-halq, D-penicillamine, azathioprine u sustanzi oħra li jraġżnu 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 addizzjonali jew anke sinergika fir-rigward tat-tossicità (e.g. tossicità għall-fwied u għad-demm), it-tehid flimkien ma' prodott ieħor tal-klassi tad-DMARD (e.g. methotrexate) mhux ta' min jirrakkomandah.

Mhux irrakkomandat it-tehid 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 taht), tista' żżid ir-riskji anke għal żmien twil wara l-bidla (i.e. interazzjoni kinetika, tossicità ta' l-organi).

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

Reazzjonijiet fil-ġilda

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

Każijiet rari hafna tas-sindrome ta' Stevens-Johnson jew in-nekrozi tossika u esfoljattiva tal-ġilda u Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS) kienu rrapportati f'pazjenti fuq leflunomide. Hekk kif wiehed jinduna b'reazzjonijiet tal-ġilda u/jew tal-mukoża li jistgħu 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).

Limfoistjoċitozi emofagoċitika (HLH - Haemophagocytic lymphohistiocytosis) / Sindromu ta' attivazzjoni tal-macrophage (MAS- macrophage activation syndrome):

Limfoistjoċitozi emofagoċitika (HLH), inkluż is-sindromu ta' attivazzjoni tal-macrophage (MAS), ġiet irrapportata f'pazjenti ttrattati b'leflunomide.

Għalkemm rari, Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS-*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) assoċjata ma' leflunomide tista' tiġi kkomplicata b'HLH jew MAS. Ġew irrapportati wkoll każijiet ta' HLH/MAS li kienu indipendenti minn DRESS.

HLH/MAS hija kondizzjoni iperinfjammatorja serja u li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja. Il-karatteristiċi kliniċi jistgħu jinkludu deni persistenti, raxx, sintomi newroloġiċi, epatosplenomegalija, limfadenopatiya, ċitopeniji, livelli għoljin hafna ta' ferritin fis-serum, ipertrigliceridimja, u anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied u l-koagulazzjoni.

Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi assoċjati ma' HLH/MAS u jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika minnufih jekk sintomi bħal dawn isehħu waqt it-trattament b'leflunomide.

Jekk il-pazjenti jiżviluppaw kwalunkwe minn dawn il-kondizzjonijiet, waqqaf it-trattament b'leflunomide u esegwixxi proċedura aċċelerata ta' eliminazzjoni tal-medicina (ara sezzjoni 4.4). L-għarfien bikri u l-immaniġġjar fil-pront huma importanti sabiex jitjiebu r-riżultati.

Wara l-użu ta' leflunomide, ġew irrapportati psorijażi pustulari u li l-psorijażi tmur għall-aġġar. Wiehed 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, wiehed għandu jikkunsidra jwaqqaf leflunomide u ssir proċedura kompluta ta' *washout*. Id-deċiżjoni sabiex jerga' jinbada 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 jerga' jinbada 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 daww opportunisti. L-infezzjonijiet jistgħu jkunu aktar severi minnhom nfushom u, għalhekk, għandu mnejn li jeħtieġu kura minn kmieni u rigoruż. Jekk fl-eventwalità li l-infezzjonijiet ikunu severi u inkontrollabbli, jista' jkun meħtieġ li l-kura b'leflunomide titwaqqaf u ssir il-proċedura tat-tneħħija tiegħu mill-ġisem, kif inhu deskritt hawn taħt.

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

Qabel ma tinbada l-kura, il-pazjenti kollha għandhom jiġu evalwati għal tuberkużi attiva jew inattiva ("rieqda"), skont ir-rakkomandazzjonijiet lokali. Dan jista' jinkludi l-passat mediku, il-possibbiltà ta' kuntatt preċedenti mat-tuberkużi 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. Daww kollha li jistgħu jiktbu riċetta għal leflunomide, ma jridux jinsew ir-riskju ta' riżultati negattivi falzi fit-test tar-reazzjoni għat-tuberkulin f'pazjenti morda b'mod serju jew b'defiċjenza fis-sistema immuni. Pazjenti b'passat mediku ta' tuberkużi għandhom jiġu mħarsa mill-viċin minhabba 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 irrapportati każijiet ta' newropatija periferika f'pazjenti li rċeview ARAVA. Hafna 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 newrotossici 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-medicina (ara sezzjoni 4.4).

Kolite

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

Pressjoni tad-demmm

Il-pressjoni tad-demmm trid tkun iċċekkjata qabel ma tinbeda l-kura b'leflunomide u perġodikament 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 jiehdu 8 g colestyramine 3 darbiet kuljum għal 11-il jum, jew 50 g ta' trab ta' charcoal mediċinali attiv 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 jerga' jitkejjel wara perijodu ta' mhux anqas minn 14-il jum. Jekk il-livelli fil-plażma jkunu inqas minn 0.02 mg/l, u wara stennija ta' mhux anqas minn 3 xhur, ir-riskju ta' tossiċità għall-fetu huwa żgħir hafna.

Il-proċedura biex jitneħħa leflunomide mill-ġisem

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

Lactose

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

Interferenza b'determinazzjoni ta' livelli ta' kalċju jonizzat

Il-kejl tal-livelli ta' kalċju jonizzat jista' juri tnaqqis falz fil-valuri taht il-kura b'leflunomid u/jew teriflunomid (il-metabolit attiv ta' leflunomid) skont it-tip ta' analizzatur ta' kalċju jonizzat użat (pereżempju analizzatur bil-gass tad-demmm). Għaldaqstant, il-plawsibbiltà ta' tnaqqis osservat fil-livelli ta' kalċju jonizzat jehtieg li jiġi indirizzat f'pazjenti taht il-kura b'leflunomid jew teriflunomid. F'każ ta' kejl dubjuż, huwa rakkomandat li tiġi determinata l-konċentrazzjoni totali tal-kalċju fis-serum aġġustat għall-albumina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra 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-enzimi tal-fwied u dawk tad-demem 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-gimgha), il-livelli ta' l-enzimi 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-gimgha).

Tilqim

M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-effikaċja u s-sigurtà tat-tilqim waqt il-kura b'leflunomide. It-tilqim b'vaċċini ħajjin u attenwati, 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-hin ta' prothrombin, meta leflunomide u warfarin jittiehdu flimkien. Kienet osservata interazzjoni farmakodinamika bejn warfarin u A771726 f'studju ta' farmakologija 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/ Kortikosteroidi

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

L-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq leflunomide:

Cholestyramine jew charcoal attiv

Huwa rrakkomandat li l-pazjenti li qed jirċievu leflunomide m'għandhomx ikunu ikkurati b'cholestyramine jew bit-trab ta' charcoal mediċinali attiv , 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-dijalizi gastro-intestinali ta' A771726.

Inibituri u stimulatori 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 dgħajef u mhux speċifiku ta' ċ-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 jiehdu dozi multipli ta' rifampicin (stimulator mhux speċifiku ta' ċ-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. Giet 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 medicina 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- C_{max} u tal-AUC (1.7 u 2.4 darbiet rispettivament) ta' repaglinide, wara l-ġhoti ta' dożi ripetuti ta' A771726 u dan jissuġġerixxi li A771726 hu inibitur ta' CYP2C8 *in vivo*. Għalhekk, huwa rakkomandat li bl-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati minn CYP2C8, bħal repaglinide, paclitaxel, pioglitazone jew rosiglitazone, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għax jista' jkollhom espożizzjonijiet aktar għolja.

Effett fuq il-kaffeina (substrat ta' CYP1A2)

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

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

Kien hemm żieda fil-medja tas- C_{max} u tal-AUC (1.43 u 1.54 darbiet rispettivament) ta' cefaclor, wara l-ġhoti 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 rakkomandata.

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

Kien hemm żieda fil-medja tas- C_{max} u l-AUC (2.65 u 2.51 darbiet, rispettivament) ta' rosuvastatin, wara l-ġhoti 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-ġhoti fl-istess hin għandu wkoll isir b'kawtela. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' espożizzjoni eċċessiva għall-prodotti mediċinali u għandu jitqies it-tnaqqis fid-doża ta' dawn il-prodotti mediċinali.

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

Kien hemm żieda fil-medja tas- C_{max} u l-AUC₀₋₂₄ (1.58 u 1.54 darbiet, rispettivament) ta' ethinylestradiol, u fis- C_{max} u l-AUC₀₋₂₄ (1.33 u 1.41 darbiet, rispettivament) ta' levonorgestrel, wara l-ġhoti 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 stimulator ta' CYP2C9. Madankollu, gie osservat tnaqqis ta' 25% fil-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) massimu meta A771726 ingħata flimkien ma' warfarin

meta mqabbel ma' warfarin wahdu. Ghalhekk, meta jinghata flimkien ma' warfarin, huwa rakkomandat li l-INR jiġi segwit u mmonitrat mill-qrib.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi 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 tinghata l-parir li jekk jittardjalha l-pirjid, jew għal xi raġuni oħra tissuspetta li hija tqila, għandha tavża lit-tabib immedjatament biex isirilha test tat-tqala, u jekk dan ikun pożittiv, it-tabib u l-pazjent għandhom jiddiskutu r-riskju għat-tqala. Huwa possibbli li meta jitnizzel malajr il-livell tal-prodott metaboliku attiv, billi tintuża l-proċedura tat-tneħħija deskritta hawn taht, 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 jiehdu 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' wiehed 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 jiehdu l-kura b'leflunomide u li jixtiequ joħorġu tqal, wahda 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 jkun 'l fuq minn 0.02 mg/L għal żmien twil. Il-livell mistenni jonqos taht 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-Awtorizzazzjonighat-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

- jinghata 8 g colestyramine 3 darbiet kuljum għall-perijodu ta' 11-il jum
- inkella, 50 g ta' trab ta' charcoal medicinali attivat li jittieħed 4 darbiet kuljum għall-perijodu ta' 11-il jum.

Madankollu, anke wara li tintuża wahda 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 attivati, jistgħu jeffettwaw l-assorbiment ta' l-estrogeni u l-progestogeni. Dan jista' ma jiżgurax kontraċezzjoni ta' min jorbot fuqha, bil-kontraċettivi orali, waqt il-proċedura tat-tneħħija bil-colestyramine u trab ta' charcoal mediċinali attivati. L-użu ta' metodi oħra ta' kontraċezzjoni huwa irrakkomandat.

Treddigh

Studji fl-annimali wrew li leflunomide, jew il-prodotti metabolici tiegħu, jgħaddu fil-halib 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' tossicità b'dożaġġ ripetut (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

F'każ ta' effetti mhux mixtieqa, bħal sturdament, il-hila tal-pazjent biex 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: zieda hafifa fil-pressure tad-dem, lewkopenja, parasteżija, uġiġħ ta' ras, sturdament, dijarrea, tqalligh, rimettar, disturbi tal-mukwi fil-halq (e.g. stomatite bl-afte, ulċeri tal-halq), uġiġħ addominali, twaqqiġ tax-xaġħar aktar minn normal, ekżema, raxx (jinkludi raxx ikkaratterizzat minn titbiġħ u ponot), ħakk, ġilda xotta, tenosynovitis, zieda fi CPK, anoreksja, telf fil-piż (normalment mhux sinifikanti), astenja, reazzjonijiet allergici 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 ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skont is-serjeta' tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu 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 opportunistici (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 mekkanizmu 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 allergiċi 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: ipoġuriċimja

Disturbi psikjatriċi

Mhux komuni: anzjetà

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: parasteżija, uġiġħ 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 intertżizjali), li tista' tkun fatali
Mhux magħruf: ipertensjoni pulmonari, nodulu pulmonari

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: kolite inkluż kolite mikroskopika bħal kolite limfoċitika, kolite kollagenuża, dijarea, tqalligh, rimettar, Disturbi tal-mukuża fil-ħalq (e.g. stomatite bl-afte, ulċeri tal-ħalq), uġiġħ addominali
Mhux komuni: disturbi tat-tegħim
Rari ħafna: pankreatite

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, suffeġra/kolestazi
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: twaqiqiġ tax-xagħar aktar minn normal, ekżema, raxx (jinkludi raxx ikkaratterizzat minn titbiġħ u ponot), ħakk, ġilda xotta
Mhux komuni: urtikarja

Rari hafna: 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-aġġar, 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

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria

Mhux magħruf: insuffiċjenza renali

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Mhux magħruf tnaqqis marginali (u reversibbli) fil-koncentrazzjoni ta' l-isperma, l-għadd shih ta' l-ispermi, u ċ-ċaqleq mgħaġġel u progressiv

Disturbi generali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

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

Trattament

F'każ ta' dozi 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-tehid ta' charcoal attiv (trab f'suspensjoni) mill-ħalq jew permezz ta' tubu li jgħaddi mill-imnieher u jidhol fl-istonku (50 g kull 6 sigħat għal 24 siegħa), jnaqqas il-livelli fil-plażma tal-prodott metaboliku attiv, A771726, b' 37% f'24 siegħa u b'48% f'48 siegħa.

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

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

Farmakoloġija fil-bniedem

Leflunomide huwa sustanza b'karatteristiċi anti-proliferattivi li tagħxxi 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' sensitizzazzjoni. 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 metabolizzat malajr u kważi kompletament għal A771726, li huwa attiv *in vitro* u li huwa preżunt li jikkawża l-effett terapewtiku.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Artrite reumatika

L-effikaċja ta' Arava fil-kura ta' l-artrite reumatika 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 reumatika 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 reumatika attiva. Dawn kienu mqassmin, mingħajr għażla, 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 obligatorju u kien twil 6 xhur; u sar bħala kontinwazzjoni tal-MN301, mingħar ma kien ikkontrollat bil-plaċebo. Hawnekk, kien ikkomparat l-effett ta' leflunomide ma' sulphasalazine f' medda ta' 12-il xahar.

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

Fl-istudju US301, tqassmu, mingħajr għażla, 482 pazjent bl-artrite reumatika attiva fi tliet gruppi: dawk li ngħataw 20 mg leflunomide kuljum (n = 182), dawk li ingħataw 7.5 mg methotrexate fil-gimgha b'zieda għall-15 mg fil-gimgha (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 reumatika 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 sulphasalazine, 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, stabilizza 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' doži regolari u mantnuta 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 reumatika taż-żgħażaġh 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, irrispettivament 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) $\geq 30\%$ ($p = 0.02$). F'dawk li rrispondew, l-effett pożittiv kien mantnut għal 48 ġimgha. (ara sezzjoni 4.2).

Il-firxa tal-grajjiet avversi ta' leflunomide u methotrexate kienu l-istess, iżda d-doża użata fis-sugġetti 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 perikoluza.

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 reumatika kmieni u li qatt ma ħadu mediċini tat-tip DMARD ($n = 121$). Dawn irċevew jew 20 mg jew 100 mg ta' leflunomide f'żewġ gruppi paralleli waqt l-ewwel perijodu *double-blind* ta' tliet ijiem. Dan l-ewwel perijodu gie segwit minn perijodu ta' manteniment *open-label* ta' tliet xhur li matulhom iż-żewġ gruppi rċevew 20 mg ta' leflunomide kuljum. Fil-popolazzjoni taht studju, meta 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 oġhla fil-pazjenti li kienu qed jirċievu d-doża ta' kkargar ta' 100 mg ta' leflunomide.

5.3 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' ^{14}C radjuattiv fil-molekula, fi tliet voluntiera b'saħħithom, ma nstabx leflunomide mhux mibdul fil-plażma, fl-awrina u fl-ippurġar. 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-attività 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-oġġla livelli ta' A771726 fil-plażma jvarja ħafna; l-oġġla 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 għie assorbit f'dawk li kielu u f'dawk li kienu sajmin kien komparabbli. Minhabba 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 imnaqqs u aktar varjabbli fil-plażma ta' pazjenti bl-artrite rewmatika jew b'dawk b'insuffiċjenza kronika tal-kliwi. 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 1 l-il litru) u dan huwa konsistenti mar-rabta estensiva tiegħu mal-proteina. Iċ-ċelluli ħomor tad-demem ma jtellgħux is-sustanza fihom b'mod preferenzjali.

Bijotrasformazzjoni

Leflunomide huwa metabolizzat għal sustanza waħda ewlenija (A771726) u ħafna oħrajn minuri inkluż TFMA (4-trifluoromethylaniline). Il-bijotrasformazzjoni metabolika ta' leflunomide għall-A771726, u l-metaboliżmu sussegwenti ta' A771726, mhumix ikkontrollat b'enzima waħda, u ntweri li dan jigri 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-enzimi 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-ippurgar, probabbilment minn eliminazzjoni biljari, u fl-awrina. A771726 kien għadu jiġi osservat fl-awrina u fl-ippurgar 36 jum wara t-teħid ta' doża waħda. Il-prodotti metabolici prinċipali li dehru fl-awrina kienu sustanzi glukoronidi derivati minn leflunomide (prinċiplament f'kampjuni meħudin f'0 sa 24 siegħa) u xi derivattivi ta' A771726 tat-tip oxalinic acid. Il-komponent prinċipali fl-ippurgar kien A771726.

Intwera li fil-bniedem it-tehid 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-plazma (ara sezzjoni 4.9). Huwa maħsub li dan jintlaħaq permezz ta' mekkaniżmu ta' dijalizi 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-dijalizi tad-demm u lil 3 pazjenti oħra fuq id-dijalizi 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-dijalizi tad-demm, li ma kienx dovut għat-tneħħija tal-prodott mediċinali fil-likwidu tad-dijalizi.

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-metabolizmu tal-fwied u s-sekrezzjoni biljari. Dawn il-proċessi jistgħu jkunu effettwati minn disfunzjoni tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-komportament farmakokinetiku ta' A771726 wara t-tehid orali ta' leflunomide kien studjat f'73 pazjent pedjatriku li kellhom l-Artrite Rewmatika taż-Zgħażaġh (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 pedjatriki li kellhom piż ta' ≤ 40 kg, kellhom espożizzjoni sistemika mnaqqsa (mkejla permezz ta' C_{ss}) 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-tehid 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-plejlits, 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 minhabba t-trażzin ta' l-immunità. It-tossiċità fl-annimali dehret f'dożi ekwivalenti għal dawk terapewtiċi fil-bniedem.

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

Fi studju karsinogeniku fuq il-firien, leflunomide m'uriex potenzjal li jikkaġuna l-kanċer. Fi studju karsinogeniku fil-ġrieden, kienet osservata żieda fl-inċidenza tal-linfoma malinna f'dawk ta' sess maskil, li kienu fil-grupp li rċevew l-oġġla doża. Dan kien meqjus li kien minhabba l-attività immunosoppressiva ta' leflunomide. Fil-ġrieden ta' sess femminil, kien hemm żieda fl-inċidenza ta' adenomi u kanċer tal-pulmun tat-tip bronkjolo-alveolari, 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-tossicità. Il-fertilità ma tnaqqasx.

6. TAGHRIF 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 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għal hażna

Ahżen 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 jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ 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 OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

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

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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-Karatteristiċi tal-Prodott
- Fuljett ta' Tagħrif għall-Ispeċjalista
- Fuljett ta' Tagħrif għall-Pazjent

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

- 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.

Il-Fuljett ta' Taghrif għall-Pazjent fih il-punti prinċipali li ġejjin:

- Arava jista' jżid ir-riskju ta' difetti serji fit-twelid f' nisa tqal jew f' nisa li johorġu tqal waqt li jkunu qed jieħdu Arava.
- Nisa f'età riproduttiva u l-partners tagħhom għandhom jieħdu kull prekawzjoni biex jevitaw it-tqala. Dan jinkludi li ż-żewġ partners jużaw metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni kif irrakkomandat mit-tabib, waqt li jkun qed jittiehed Arava, waqt li tkun għaddejja l-proċedura ta' *wash-out*, jew ikunu għaddew inqas minn sentejn minn meta jkun twaqqaf Arava mingħajr ma jkun sar *wash out*.
- In-nisa m'għandhomx jippruvaw johorġu tqal sakemm ikunu waqqfu Arava u jkun ġie kkonfermat li Arava tneħħa biżżejjed mill-ġisem permezz tal-proċedura ta' *wash-out* tal-medicina, jew ikunu għaddew sentejn mit-twaqqif ta' Arava jekk ma tkunx saret il-proċedura ta' *wash-out*.
- Nisa għandhom minnufih jikkuntattja lit-tabib tagħhom jekk ikollhom xi dewmien fil-menstrwazzjoni tagħhom jew jaħsbu li jistgħu jkunu tqal.
- Il-proċedura ta' *wash out* ta' Arava: Normalment, it-tul ta' żmien ta' proċedura kompleta ta' *wash out* hi ta' 11-il ġurnata, li matulu jingħata jew cholestyramine jew trab ta' charcoal attiv. It-tul ta' żmien jista' jiġi mmodifikat skont varjanti kliniċi jew ta' laboratorju. Dan il-kors jiġi segwit minn 2 testijiet separati tad-demem magħmula f'laboratorju b'mill-inqas 14-il ġurnata minn xulxin sabiex jiġi assigurat livell baxx ħafna ta' medicina fil-ġisem. Jekk il-livelli ta' Arava jibqgħu għoljin wisq, tista' tkun meħtieġa ripetizzjoni tal-proċedura ta' *wash out*. Jekk ma tiġix segwita l-proċedura, jistgħu jgħaddu sentejn sakemm jintlaħaq livell baxx ħafna ta' medicina fil-ġisem. Meta jiġi kkonfermat li l-livelli ta' Arava huma baxxi biżżejjed, in-nisa għandhom jistennew mill-inqas xahar ieħor qabel ma jinqabdu tqal.
- Ma jistax jiġi eskluż li Arava jgħaddi fis-semen. L-irġiel għandhom jużaw kontraċezzjoni affidabbli waqt it-trattament b' Arava. Jekk raġel ikun irid isir missier, it-tabib għandu jagħti parir biex Arava jitwaqqaf u mbagħad jgħaddu mill-proċedura ta' *wash out* tal-medicina. Meta jiġi kkonfermat li Arava tneħħa b'mod suffiċjenti mill-ġisem, l-irġiel għandhom jistennew mill-inqas 3 xhur biex isiru missirijiet.
- Għal aktar informazzjoni, il-pazjenti għandhom jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

**TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pilloli miksija b'rita
100 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali.

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

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata 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:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU 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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Sanofi-Aventis

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

**TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

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

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 JINGHATA

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:

TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

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

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali.

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

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata 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:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU 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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Sanofi-Aventis

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

**TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

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

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 JINGHATA

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:

TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

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

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

3 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm fil-pakkett originali.

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

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

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

EU/1/99/118/009 3 pilloli

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata 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:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Arava 100 mg pilloli miksija b'rita
leflunomide

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

Sanofi-Aventis

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Arava 10 mg pilloli miksija b'rita leflunomide

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet 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-ispizjar 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'inhum Arava u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Arava
3. Kif għandek tiehu Arava
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Arava
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Arava u għalxiex jintuża

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

Arava huwa wżat biex jittratta pazjenti adulti b'artrite rewmatoid attiva jew b'artrite psorjatika attiva.

Is-sintomi ta' l-artrite rewmatika jinkludu infjammazzjoni tal-ġogi, neħha, diffikultà fil-movimenti u uġiġħ. Sintomi oħra li jistgħu jeffettwaw il-ġisem kollu huma n-nuqqas ta' aptit, id-deni, nuqqas ta' enerġija u anemija (nuqqas ta' taċ-ċelluli ħomor tad-demem).

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

2. X' għandek tkun taf qabel ma tiehu Arava

Tihux Arava

- jekk qatt kellek xi reazzjoni **allergika** għal leflunomide (speċjalment xi reazzjoni serja tal-ġilda, spiss akkompanjata bid-deni, uġiġħ fil-ġogi, tbajja' ħomor tal-ġilda, jew infafet e.ż. is-sindrome ta' Stevens-Johnson) jew għal xi wiehed mill-ingredjenti l-oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6), jew jekk inti allergiku/a għal teriflunomide (użat għat-trattament tal-isklerozi multipla).
- jekk għandek xi **problemi fil-fwied**
- jekk għandek xi **problemi fil-kliwi** ta' grad moderat jew sever,
- jekk għandek livelli baxxi ħafna **tal-proteini fid-demem** (livelli baxxi ħafna tal-proteini fid-demem)
- jekk tbat 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-demem tiegħek, jew tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demem,
- 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** jew jekk ġejt f'kuntatt viċin ma xi hadd 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. Minhabba 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 inehħu Arava malajr u biżżejjed minn ġisimhom. Ikollok bżonn ta' test tad-demmi 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-demmi speċifiku (livell tal-kalcju). Livelli baxxi ta' kalcju 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-fejtan tal-ferita.

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

Fil-bidu DRESS tagħti sintomi li jixbhu dawk ta' meta jkollok rih flimkien ma' raxx fuq il-wieċ 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-demmi u żieda f'tip ta' ċelluli bojod tad-demmi (eosinofilja) u glandoli limfatiċi minfuħin.

Limfoistjoċitosi emofagoċitika (HLH- *Haemophagocytic lymphohistiocytosis*)

Kien hemm rapporti ta' reazzjoni rari iżda serja ħafna tas-sistema immunitarja, f'pazjenti li qed jieħdu ARAVA.

- Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi li ġejjin waqt li qed/a tieħu ARAVA: deni, raxx, sintomi newroloġiċi (eż. caqliq jew tregħid, stat konfużjonali, disturb fil-funzjoni tal-moħħ).

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

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 adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Arava

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, haċt 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 reumatika 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.g. 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 kancer
- 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-uġiġħ 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 reumatojdeja
- mediċina li tissejjaħ colestyramine (użata biex tnaqqas livell għoli ta' kolesterol) jew charcoal attiv għax dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' Leflunomide Winthrop li jiġi assorbit mill-gisem.

Jekk inti diġa' qiegħed tiegħu l-mediċina mhux sterojdi li jintużaw **kontra l-infjammazzjoni** (NSAIDs) u/jew **corticosteroids**, dawn jistgħu jtkomplew 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 tiegħu Arava, u għal xi żmien wara li titwaqqaf l-kura.

Arava ma' ikel, xorb u alkohol

Arava jista' jittiehed ma' l-ikel jew mingħajr ikel.

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

Tqala u Treddiġ

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

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

Dan jista' jieħu żmien sa sentejn. Dan jista' jitnaqqas għal ftit ġimghat billi jittieħdu ċerti mediċini li jhaffu 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 tohroġ tqila.

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

Jekk tissuspetta li inti tqila waqt li qiegħda tiegħu Arava, jew f'dawk is-sentejn wara tkun waqf 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.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Arava jista' jikkawżalek sturdament li jistgħu jfjixxluq milli tikkoncentra u tirreagixxi. Jekk jaffettwak, issuqx jew thaddem magni.

Arava fih il-lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li int intolleranti għal xi tip ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu Arava

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar 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 jehtiegu doża ta':

- Għall-artrite reumatika: 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 shiha b'ammont suffiċjenti ta' ilma.

Tista' tiehu 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 tiehu Arava għal perijodi twal.

Jekk tiehu Arava aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Arava:

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

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

- jekk jkollok **debbulizza**, sturdament jew tara kollox idur bik jew għandek **diffikulta' bin-nifs**, billi dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika severa,
- jekk tiżviluppa **raxx fil-ġilda** jew **ulċeri f'haqek**, 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-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici [DRESS]), ara sezzjoni 2.

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

- **ġilda pallida, gheja**, jew **tbenġil**, billi dawn jistgħu jindikaw il-preżenza ta' mard tad-demm ikkawżat minn żbilanċ f'diversi tipi ta' ċelluli tad-demm,
- **gheja, uġigh addominali**, jew **suffejra** (kulur isfar ta' l-għajnejn u tal-ġilda), billi dawn jistgħu jindikaw kundizzjonijiet serji bhall-insuffiċjenza tal-fwied, li tista' tkun fatali,
- xi sintomi ta' **infezzjoni** bhal **deni, grizmejk juġghawk** jew **sola**, billi din il-medicina tista' iżied iċ-ċans ta' infezzjoni serja li tista' tkun fatali,
- **soghla** jew **problemi bin-nifs** billi dawn jistgħu jindikaw problemi fil-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun jew ipertensjoni pulmonari jew nodulu pulmonari),
- tnevmim mhux tas-soltu, debulizza jew uġigh f'idejk jew f'saqajk għax dawn jistgħu jindikaw xi problemi fin-nervituri tiegħek (newropatija periferika).

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

- tnaqqis żġhir fl-ġhadd taċ-ċelluli bojod tad-demmm (lewkopenja),
- reazzjonijiet allergiċi ħfief,
- nuqqas ta' aptit, telf fil-piż (x'aktarx insinifikanti),
- għeja (astenja),
- uġiġħ ta' ras, sturdament,
- sensazzjonijiet abnormali fil-ġilda bħat-tnemnim (parasteżija),
- żieda ħafifa fil-pressurejoni tad-demmm,
- kolite
- dijarrea,
- tqalligħ, rimettar,
- infjammazzjoni tal-ħalq u ulċeri tal-ħalq,
- uġiġħ ta' żaqq,
- żieda fil-livelli ta' xi testijiet tal-fwied,
- żieda fil-waqqha tax-xaġħar,
- ekżema, ġilda xotta, raxx, ħakk,
- infjammazzjoni ta' l-ġherq (uġiġħ ikkawżat minn infjammazzjoni tal-membrana madwar l-ġherq is-soltu fis-saqajn jew fl'idejn),
- żieda ta' ċerta enzimi fid-demmm (creatine phosphokinase)
- problemi fin-nervituri tad-dirġin jew tar-riglejn (newropatija periferika).

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

- tnaqqis fl-ġhadd taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija) u tnaqqis fl-ġhadd tal-plejtlets fid-demmm (tromboċitopenja),
- tnaqqis fil-livell tal-potassju fid-demmm,
- ansjetà,
- disturbu fit-teġħim,
- urtikarja (nettle rash),
- qtugħ ta' l-ġherq tal-muskolu,
- żieda fil-livelli tax-xaħam fid-demmm (il-kolesterol u t-trigliceridi),
- tnaqqis fil-livell tal-fosfat fid-demmm.

Effetti sekundarji rari (tista' taffettwa sa 1 minn kull 1000 persuna)

- żieda fl-ġhadd ta' tip ta' ċelluli tad-demmm, hekk imsejha eosinofiliċi (eosinophilia); tnaqqis ħafif fl-ġhadd taċ-ċelluli bojod tad-demmm (lewkopenja); tnaqqis fl-ġhadd tat-tipi kollha taċ-ċelluli tad-demmm (panċitopenja),
- żieda qawwija fil-pressurejoni tad-demmm,
- 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-suffeja,
- infezzjonijiet qawwija msejha s-sepsis, li tista' tkun fatali,
- żieda ta' ċerta enzimi fid-demmm (lactate dehydrogenase).

Effetti sekundarji rari ħafna (tista' taffettwa sa 1 minn kull 10,000 persuna)

- tnaqqis immarkat fl-ġhadd ta' xi tipi ta' ċelluli bojod tad-demmm (agranuloċitosi),
- reazzjonijiet allergiċi severi u potenzjalment serji,
- infjammazzjoni tal-kanali li minnhom jgħaddi d-demmm (vaskulite, li tinkludi l-vaskulite nekrotika tal-ġilda),
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite),
- leżjoni serja fil-fwied bħal insuffiċjenza 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 sekundarji oħra bħal insuffiċjenza tal-kliewi, tnaqqis fil-livell ta' l-aċidu uriku fid-demmm tiegħek, ipertensjoni pulmonari, infertilità maskili (li hija reversibbli għaladarba t-trattament b'din il-medicina titwaqqaf), lupus kutanju (ikkaratterizzat minn raxx/eritema fuq daww 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 taht il-ġilda), jistgħu jseħħu wkoll b'frekwenza mhux magħrufa.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħżen Arava

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

Tużax din il-medicina 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 originali.

Flixxun: Żomm il-flixxun magħluq sew.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini 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-sustanzi 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 jkun għall-skop kummerċjali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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-Tqeghid 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 ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Arava 20 mg pilloli miksija b'rita leflunomide

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet 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-ispizjar 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 tiehu Arava
3. Kif għandek tiehu 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' medicini msejha 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, neħha, diffikultà fil-movimenti u uġiġħ. Sintomi oħra li jistgħu jeffettwaw il-ġisem kollu huma n-nuqqas ta' 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, neħha, diffikultà fil-movimenti, uġiġħ u ġilda bi rqajja' ħomor u bil-qxur (leżjonijiet tal-ġilda).

2. X' għandek tkun taf qabel ma tiehu Arava

Tihux Arava

- jekk qatt kellek xi reazzjoni **allergika** għal leflunomide (speċjalment xi reazzjoni serja tal-ġilda, spiss akkompanjata bid-deni, uġiġħ fil-ġogi, tbajja' ħomor tal-ġilda, jew infafet e.ż. is-sindrome ta' Stevens-Johnson) jew għal xi wiehed mill-ingredjenti l-oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6), jew jekk inti allergiku/a għal teriflunomide (użat għat-trattament tal-isklerozi multipla).
- jekk għandek xi **problemi fil -fwied**
- jekk għandek xi **problemi fil-kliwi** ta' grad moderat jew sever,
- jekk għandek livelli baxxi ħafna **tal-proteini fid-demm** (livelli baxxi ħafna tal-proteini fid-demm),
- jekk tbat 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 soffrejta minn **infjammazzjoni tal-pulmun** (mard interstizjali tal-pulmun)
- jekk qatt kellek **it-tuberkulosi** jew jekk ġejt f'kontatt viċin ma xi hadd 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. Minhabba 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 jiehdu ċerti mediċini biex inehhu Arava malajr u biżżejjed minn ġisimhom. Ikollok bżonn ta' test tad-demem 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-demem speċifiku (livell tal-kalcju). Livelli baxxi ta' kalcju foloz jistgħu jiġu osservati.
- jekk se jkollok jew reċentement kellek operazzjoni kirurgika maġġuri, jew jekk għad għandek ferita li ma fiqitx wara xi operazzjoni kirurgika. ARAVA jista' jdewwem il-fejqan tal-ferita.

Kultant, l-Arava jista' jikkawża xi problemi fid-demem, fil-kliwi, fil-pulmun jew fin-nervituri tad-dirġhin jew tar-riglejn. 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 jogħġbok aqra sezzjoni 4 (Effetti sekondarji possibbli)

Fil-bidu DRESS tagħti sintomi li jixbhu dawk ta' meta jkollok riħ flimkien ma' raxx fuq il-wieċ 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-demem u żieda f'tip ta' ċelluli bojod tad-demem (eosinofilja) u glandoli limfatiċi minfuħin.

Limfoistjoċitosi emofagoċitika (HLH- *Haemophagocytic lymphohistiocytosis*)

Kien hemm rapporti ta' reazzjoni rari iżda serja ħafna tas-sistema immunitarja, f'pazjenti li qed jiehdu ARAVA.

- Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi li ġejjin waqt li qed/a tieħu ARAVA: deni, raxx, sintomi newroloġiċi (eż. caqliq jew tregħid, stat konfużjonali, disturb fil-funzjoni tal-moħħ).

It-tabib tiegħek se jjer jagħmillek **it-testijiet tad-demem** f'intervalli regolari, qabel u waqt it-trattament bl-Arava, biex jimmoniterja ċ-ċelluli tad-demem u l-fwied tiegħek. It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja ukoll il-pessjoni tad-demem tiegħek regolarment għax Arava tista' żżid il-pessjoni.

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 adolexxenti 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 reumatika 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 jraġżnu l-istat immuni (e.ż. methotrexate), peress li t-teħid ta' dawn il-prodotti flimkien mhuwiex irrakkomandati.

- warfarin u mediċini orali oħra użati biex iwaqqas id-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 kancer
- duloxetine għad-depressjoni, inkontinenza awrinarja jew għall-mard tal-kliwi fid-dijabetiċi
- alosetron għall-immaniġġar ta' dijarea severa
- theophylline għall-ażma
- tizanidine, rilassant tal-muskoli
- kontraċettivi orali (li fihom ethinylestradiol u levonorgestrel)
- cefaclor, benzylpenicillin (penicillin G), ciprofloxacin għall-infezzjonijiet
- indomethacin, ketoprofen għall-uġiġh jew għall-infjammazzjoni
- furosemide għall-mard tal-qalb (dijuretiku, pillola tal-ilma)
- zidovudine għall-infezzjoni bl-HIV
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin għall-iperkolesterolimja (kolesterol għoli)
- sulfasalazine għall-mard infjammatorju tal-imsaren jew artrite rewmatojdeja
- mediċina li tissegjaħ colestyramine (użata biex tnaqqas livell għoli ta' kolesterol) jew charcoal attivati għax dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' Leflunomide Winthrop li jiġi assorbit mill-ġisem.

Jekk inti diġa' qiegħed tiegħu l-mediċina mhux sterojdi li jintużaw **kontra l-infjammazzjoni** (NSAIDs u/jew **corticosteroids**, dawn jistgħu jikkomplew 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 tiegħu Arava, u għal xi żmien wara li titwaqqaf l-kura.

Arava ma' ikel xorb u alkohol

Arava jista' jittiehed ma' l-ikel jew mingħajr ikel.

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

Tqala u Tredidh

Tihux l-Arava jekk inti jew taħseb li inti **tqila**. Jekk inti tqila jew tinqabad tqila waqt li qed tiegħu Arava, ir-riskju li jkollhom tarbija b'difetti tat-twelid serji jiżdied. Nisa li jistgħu jgħorggħu tqal m'għandhomx jiehdu 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 tippjova toħroġ tqila.

Dan jista' jiehdu żmien sa sentejn. Dan jista' jitnaqqas għal ftit ġimghat billi jittiehdu ċerti mediċini li jhaffu 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 iehor 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 tiegħu Arava, jew f'dawk is-sentejn wara tkun waqft il-kura, għandek tikkuntatja lit-tabib tiegħek **minnufih** biex tagħmel it-test tat-tqala. Jekk it-test jikkonferma li inti tqila, it-tabib jista' jissuggerixxi kura b'xi mediċini biex tneħħi Arava malajr u biżżejjed minn ġismek, għax dan jista' jnaqqas ir-riskju għat-tarbija tiegħek.

Tihux l-Arava waqt li qiegħda **treda**, billi l-leflunomide jista' jgħaddi fil-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Arava jista' jikkawżalek sturdament li jistgħu jfixxkluk milli tikkoncentra u tirreagixxi. Jekk jaffettwak, issuqx jew thaddem magni.

Arava fih il-lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li int intolleranti għal xi tip ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il- medicina.

3. Kif għandek tiehu Arava

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar 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 jehtiegu doża ta':

- Għall-artrite reumatika: 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 shiha b'ammont suffiċjenti ta' ilma.

Tista' tiehu madwar 4 ġimgħat jew aktar qabel ma tibda thossok ahjar. Xi pazjenti jistgħu wkoll ikollhom kambjament għall-ahjar wara 4 sa 6 xhur mill-bidu tal-kura.

Normalment sejjer tiehu Arava għal perijodi twal.

Jekk tiehu Arava aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Arava:

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

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

- jekk jkollok **debbulizza**, sturdament jew tara kollox idur bik jew għandek **diffikulta' bin-nifs**, billi dawn jistgħu jkun sinjali ta' reazzjoni allergika severa,
- jekk tiżviluppa **raxx fil-ġilda** jew **ulċeri f'halqek**, 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-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici [DRESS]), ara sezzjoni 2.

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

- **ġilda pallida, gheja**, jew **tbenġil**, billi dawn jistgħu jindikaw il-preżenza ta' mard tad-demm ikkawżat minn żbilanċ f' diversi tipi ta' ċelluli tad-demm,
- **gheja, uġigh addominali**, jew **suffejra** (kulur isfar ta' l-għajnejn u tal-ġilda), billi dawn jistgħu jindikaw kundizzjonijiet serji bhall-insuffiċjenza tal-fwied, li tista' tkun fatali,
- xi sintomi ta' **infezzjoni** bhal **deni, grizmejk juġghawk** jew **sola**, billi din il-medicina tista' iżied iċ-ċans ta' infezzjoni serja li tista' tkun fatali,

- **soghla** jew **problemi bin-nifs** billi dawn jistgħu jindikaw problemi fil-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun jew ipertensjoni pulmonari jew nodulu pulmonari),
- tnefnim mhux tas-soltu, debulizza jew uġiġh f'idejha jew f'saqajha 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 ta' ċelluli bojod tad-demm (lewkopenja),
- reazzjonijiet allergiċi ħfief,
- nuqqas ta' aptit, telf fil-piż (x'aktarx insinifikanti),
- għeja (astenja),
- uġiġh ta' ras, sturdament,
- sensazzjonijiet abnormali fil-ġilda bħat-tnefnim (parasteżija),
- żieda hafifa fil-pressjoni tad-demm,
- kolite
- dijarrea,
- tqalligħ, rimettar,
- infjammazzjoni tal-ħalq u ulċeri tal-ħalq,
- uġiġh ta' żaqq,
- żieda fil-livelli ta' xi testijiet tal-fwied,
- żieda fil-waqqha tax-xagħar,
- ekżema, ġilda xotta, raxx, ħakk,
- , infjammazzjoni ta' l-għerq (uġiġh ikkawżat minn infjammazzjoni tal-membrana madwar l-għerq is-soltu fis-saqajha jew fl'idejha),
- żieda ta' ċerta enzimi fid-demm (creatine phosphokinase),
- problemi fin-nervituri tad-dirgħin jew tar-riglejn (newropatija periferika).

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

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli 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-trigliceridi),
- 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 imsejha eosinofiliċi (eosinophilia); tnaqqis hafif fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm (lewkopenja); tnaqqis fl-għadd tat-tipi kollha ta' 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 msejha s-sepsis, li tista' tkun fatali,
- żieda ta' ċerta enzimi fid-demm (lactate dehydrogenase).

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

- tnaqqis immarkat fl-għadd ta' xi tipi ta' ċelluli bojod tad-demm (agranuloċitosi),
- reazzjonijiet allergiċi severi 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 insuffiċjenza tal-fwied jew nekrosi li tista' tkun fatali,

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

Effetti sekondarji ohra bħal insuffiċjenza tal-kliwi, tnaqqis fil-livell ta' l-aċidu uriku fid-demm tiegħek, ipertensjoni pulmonari, infertilità maskili (li hija reversibbli għaladarba t-trattament b'din il-medicina titwaqqaf), lupus kutanju (ikkaratterizzat minn raxx/eritema fuq daww 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 taht il-ġilda), jistgħu jseħħu wkoll b'frekwenza mhux magħrufa.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fulett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Arava

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħhar gurnata ta' dak ix-xahar.

Folja: Żomm fil-pakkett oriġinali.

Flixxun: Żomm il-flixxun magħluq sew.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Arava

- Is-sustanza attiva hija leflunomide. Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' leflunomide
- Is-sustanzi 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 jkun għall-skop kummerċjali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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-Awtorizzazzjonijiet-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 ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Arava 100 mg pilloli miksija b'rita leflunomide

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet 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-ispizjar 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'inhum Arava u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Arava
3. Kif għandek tiehu Arava
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Arava
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Arava u għalxiex jintuża

Arava jappartjeni għall-grupp ta' s medicini msejja 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, neħha, diffikultà fil-movimenti u uġiġħ. Sintomi oħra li jistgħu jeffettwaw il-ġisem kollu huma n-nuqqas ta' aptit, id-deni, nuqqas ta' enerġija u anemija (nuqqas ta' taċ-ċelluli ħomor tad-demem).

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

2. X' għandek tkun taf qabel ma tiehu Arava

Tihux Arava

- jekk qatt kellek xi reazzjoni **allergika** għal leflunomide (speċjalment xi reazzjoni serja tal-ġilda, spiss akkompanjata bid-deni, uġiġħ 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-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6), jew jekk inti allergiku/a għal teriflunomide (użat għat-trattament tal-isklerozi multipla).
- jekk għandek xi **problemi fil-fwied**,
- jekk għandek xi **problemi fil-kliwi** ta' grad moderat jew sever,
- jekk għandek livelli baxxi ħafna **tal-proteini fid-demem** (livelli baxxi ħafna tal-proteini fid-demem),
- jekk tbat i minn xi problemi li taffettwalek **id-difiza ta' l-immunità** tiegħek (e.g. AIDS),
- jekk għandek problema **bil-mudullun** tiegħek jew jekk għandek numru baxx ta' ċelluli ħomor jew bojod fid-demem tiegħek, jew tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demem,
- 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 soffrejta minn **infjammazzjoni tal-pulmun** (mard interstizjali tal-pulmun)
- jekk qatt kellek **it-tuberkulosi** jew jekk ġejt f'kuntatt viċin ma xi hadd 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. Minhabba 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 jiehdu ċerti mediċini biex inehhu Arava malajr u biżżejjed minn ġisimhom. Ikollok bżonn ta' test tad-demem 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-demem speċifiku (livell tal-kalcju). Livelli baxxi ta' kalcju 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-demem, fil-kliwi, fil-pulmun jew fin-nervituri tad-dirġhin jew tar-riglejn. 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 jogħġbok aqra sezzjoni 4 (Effetti sekondarji possibbli)

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

Limfoistjoċitosi emofagoċitika (HLH- *Haemophagocytic lymphohistiocytosis*)

Kien hemm rapporti ta' reazzjoni rari iżda serja ħafna tas-sistema immunitarja, f'pazjenti li qed jiehdu ARAVA.

- Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi li ġejjin waqt li qed/a tieħu ARAVA: deni, raxx, sintomi newroloġiċi (eż. caqliq jew tregħid, stat konfużjonali, disturb fil-funzjoni tal-moħħ).

It-tabib tiegħek se jjer jagħmillek **it-testijiet tad-demem** f'intervalli regolari, qabel u waqt it-trattament bl-Arava, biex jimmoniterja ċ-ċelluli tad-demem u l-fwied tiegħek. It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja ukoll il-pessjoni tad-demem tiegħek regolarment għax Arava tista' żżid il-pessjoni.

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 adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Arava

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, haadt 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 reumatika 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 kancer
- duloxetine għad-depressjoni, inkontinenza awrinarja jew għall-mard tal-kliwi fid-dijabetiċi
- alosetron għall-immaniġġar ta' dijarea severa
- theophylline għall-ażma
- tizanidine, rilassant tal-muskoli
- kontraċettivi orali (li fihom ethinylestradiol u levonorgestrel)
- cefaclor, benzylpenicillin (penicillin G), ciprofloxacin għall-infezzjonijiet
- indomethacin, ketoprofen għall-uġiġh jew għall-infjammazzjoni
- furosemide għall-mard tal-qalb (dijuretiku, pillola tal-ilma)
- zidovudine għall-infezzjoni bl-HIV
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin għall-iperkolesterolimja (kolesterol għoli)
- sulfasalazine għall-mard infjammatorju tal-imsaren jew artrite rewmatojdeja
- mediċina li tissejjaħ colestyramine (użata biex tnaqqas livell għoli ta' kolesterol) jew charcoal attivati għax dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' Leflunomide Winthrop li jiġi assorbit mill-ġisem.

Jekk inti diġa' qiegħed tiegħu l-mediċina mhux sterojdi li jintużaw **kontra l-infjammazzjoni** (NSAIDs u/jew **corticosteroids**, dawn jistgħu jtkomplew 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 tiegħu Arava, u għal xi żmien wara li titwaqqaf l-kura.

Arava mal-ikel, xorb u alkohol

Arava jista' jittiehed ma' l-ikel jew mingħajr ikel.

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

Tqala u Treddiġh

Tihux l-Arava jekk inti jew taħseb li inti **tqila**. Jekk inti tqila jew tinqabad tqila waqt li qed tiegħu Arava, ir-riskju li jkollhom tarbija b'difetti tat-twelid serji jżidied. 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 tipprowa toħroġ tqila

Dan jista' jieħu żmien sa sentejn. Dan jista' jitnaqqas għal ftit ġimgħat billi jittieħdu ċerti mediċini li jhaffu 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 tiegħu Arava, jew f'dawk is-sentejn wara tkun waqft il-kura, għandek tikkuntatja lit-tabib tiegħek **minnufih** biex tagħmel it-test tat-tqala. Jekk it-test jikkonferma li inti tqila, it-tabib jista' jissuggerixxi kura b' xi mediċini biex tneħħi Arava malajr u biżżejjed minn ġismek, għax dan jista' jnaqqas ir-riskju għat-tarbija tiegħek.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Arava jista' jikkawżalek sturdament li jistgħu jfixxkluk milli tikkoncentra u tirreagixxi. Jekk jaffettwak, issuqx jew thaddem magni.

Arava fih il-lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li int intolleranti għal xi tip ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehudin il- medicina.

3. Kif għandek tiehu Arava

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar 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 jehtiegu doża ta':

- Għall-artrite reumatika: 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 shiha b'ammont suffiċjenti ta' ilma.

Tista' tiehu madwar 4 ġimgħat jew aktar qabel ma tibda thossok ahjar. Xi pazjenti jistgħu wkoll ikollhom kambjament għall-ahjar wara 4 sa 6 xhur mill-bidu tal-kura. Normalment sejjer tiehu Arava għal perijodi twal.

Jekk tiehu Arava aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Arava:

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

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħall-kull medicina ohra, din il-medicina tista tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

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

- jekk jkollok **debbulizza**, sturdament jew tara kollox idur bik jew għandek **diffikulta' bin-nifs**, billi dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika severa, jekk tiżviluppa **raxx fil-ġilda** jew **ulċeri f'halqek**, 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-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici [DRESS]), ara sezzjoni 2.

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

- **ġilda pallida, gheja**, jew **tbenġil**, billi dawn jistgħu jindikaw il-preżenza ta' mard tad-demmm ikkawżat minn żbilanċ f'diversi tipi ta' ċelluli tad-demmm,
- **gheja, uġigh addominali**, jew **suffejra** (kulur isfar ta' l-ghajnejn u tal-ġilda), billi dawn jistgħu jindikaw kundizzjonijiet serji bħall-insuffiċjenza tal-fwied, li tista' tkun fatali,
- xi sintomi ta' **infezzjoni** bħal **deni, grizmejk juġġhawk** jew **sola**, billi din il-medicina tista' iżied iċ-ċans ta' infezzjoni serja li tista' tkun fatali,
- **soghla** jew **problemi bin-nifs** billi dawn jistgħu jindikaw problemi fil-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun jew ipertensjoni pulmonari jew nodulu pulmonari),

- tneħnim mhux tas-soltu, debulizza jew uġiġħ 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 ta' ċelluli bojod tad-demħ (lewķopenja),
- reazzjonijiet allergiċi ħfief,
- nuqqas t'aptit, telf fil-piż (x'aktarx insinifikanti),
- għeja (astenja),
- uġiġħ ta' ras, sturdament,
- sensazzjonijiet abnormali fil-ġilda bħat-tneħnim (parastezija),
- zieda ħafifa fil-pressjoni tad-demħ,
- kolite,
- dijarrea,
- tqalligħ, rimettar,
- infjammazzjoni tal-ħalq u ulċeri tal-ħalq,
- uġiġħ ta' żaqq,
- zieda fil-livelli ta' xi testijiet tal-fwied,
- zieda fil-waqgħa tax-xagħar,
- ekżema, ġilda xotta, raxx, ħakk,
- infjammazzjoni ta' l-għerq (uġiġħ ikkawżat minn infjammazzjoni tal-membrana madwar l-għerq is-soltu fis-saqajn jew fl'idejn),
- zieda ta' ċerta enżimi fid-demħ (creatine phosphokinase
- problemi fin-nervituri tad-dirġħin jew tar-riglejn (newropatija periferika).

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

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demħ (anemija) u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlets fid-demħ (tromboċitopenja),
- tnaqqis fil-livell tal-potassju fid-demħ,
- ansjetà,
- disturbu fit-teġħim,
- urtikarja (nettle rash),
- qtugħ ta' l-għerq tal-muskolu,
- zieda fil-livelli tax-xaħam fid-demħ (il-kolesterol u t-trigliceridi),
- tnaqqis fil-livell tal-fosfat fid-demħ.

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

- zieda fl-għadd ta' tip ta' ċelluli tad-demħ, hekk imsejħa eosinofiliċi (eosinophilia); tnaqqis ħafif fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demħ (lewķopenja), tnaqqis fl-għadd tat-tipi kollha ta' ċelluli tad-demħ (panċitopenja),
- zieda qawwija fil-pressjoni tad-demħ,
- infjammazzjoni tal-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun),
- zieda 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,
- zieda ta' ċerta enżimi fid-demħ (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-demħ (agranuloċitosi),
- reazzjonijiet allergiċi severi u potenzjalment serji,
- infjammazzjoni tal-kanali li minnhom jgħaddi d-demħ (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'imdaqquet 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 reversibbli għaladarba t-trattament b'din il-medicina titwaqqaf), lupus kutanju (ikkaratterizzat minn raxx/eritema fuq daww 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, kellek lit-tabib lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Arava

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

Tużax din il-medicina 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 medicini mal-ilma tad-dranagg jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri għinu 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-sustanzi l-oħra huma: Sustanzi 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-Tqeghid 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, aghmel kuntatt mar-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjonijiet-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 ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-medicina tinsab fuq is-sit elettronikuta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.