

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arava 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg λεφλουνομίδης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Κάθε δισκίο περιέχει 78 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Λευκό έως υπόλευκο, στρογγυλό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, στη μία πλευρά του οποίου φέρει το διακριτικό γνώρισμα ZBN.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η λεφλουνομίδα ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με:

- οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα ως «αντιρευματικό φάρμακο τροποποιητικό της νόσου» (DMARD),
- οξεία ψωριασική αρθρίτιδα.

Πρόσφατη ή ταυτόχρονη θεραπεία με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά αντιρευματικά φάρμακα τροποποιητικά της νόσου (DMARDs) (π.χ. μεθοτρεξάτη) μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Γι' αυτό, η έναρξη της θεραπείας με λεφλουνομίδα θα πρέπει να ληφθεί προσεκτικά υπόψη σε συνδυασμό με την αναλογία οφέλους/κινδύνου.

Επιπλέον, μετάταξη από τη λεφλουνομίδα σε ένα άλλο DMARD χωρίς να ακολουθήσει η διαδικασία έκπλυσης (βλ. παράγραφο 4.4) μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα επιπρόσθετων κινδύνων για ανεπιθύμητες ενέργειες ακόμη και για μεγάλο διάστημα μετά τη μετάταξη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται από γιατρούς που έχουν εμπειρία στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της ψωριασικής αρθρίτιδας.

Η αλανινοαμινοτρανσφεράση (ALT) ή γλουταμική πυροσταφυλική τρανσαμινάση ορού (SGPT) και μια γενική εξέταση αίματος που να περιλαμβάνει τον τύπο των λευκών και τα αιμοπετάλια, πρέπει να ελέγχονται συγχρόνως και με την ίδια συχνότητα:

- πριν από την έναρξη της λεφλουνομίδης
- κάθε δύο εβδομάδες κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και
- στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

- Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα: η θεραπεία με λεφλουνομίδα αρχίζει συνήθως με 100 mg ως δόση φόρτισης, εφάπαξ ημερησίως για 3 ημέρες. Παράλειψη της δόσης φόρτισης πιθανόν να μειώσει

τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 5.1).

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 10 mg έως 20 mg λεφλουνομίδης εφάπαξ ημερησίως ανάλογα με τη βαρύτητα (ενεργότητα) της νόσου.

- Στην ψωριασική αρθρίτιδα: η θεραπεία με λεφλουνομίδα αρχίζει συνήθως με 100 mg ως δόση φόρτισης, εφάπαξ ημερησίως για 3 ημέρες.
Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 20 mg λεφλουνομίδης εφάπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θεραπευτική δράση συνήθως εμφανίζεται μετά από 4-6 εβδομάδες και δυνατόν να υπάρξει περαιτέρω βελτίωση μετά από 4-6 μήνες.

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπιας μορφής νεφρική ανεπάρκεια.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Arava δε συνιστάται σε ασθενείς κάτω των 18 ετών, επειδή η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του δεν έχουν τεκμηριωθεί στη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Arava είναι για από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, με επαρκή ποσότητα υγρών. Το ποσοστό απορρόφησης της λεφλουνομίδης δεν επηρεάζεται αν ληφθεί με την τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία (ειδικότερα προηγούμενο σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα) στη δραστική ουσία, στον κύριο δραστικό μεταβολίτη την τεριφλουνομίδα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στο τμήμα 6.1.
- Ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.
- Ασθενείς με βαριάς μορφής καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας, π.χ. AIDS.
- Ασθενείς με σημαντικά διαταραγμένη λειτουργία του μυελού των οστών ή σημαντική αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία ή θρομβοπενία που οφείλεται σε διαφορετικά αίτια από τη ρευματοειδή ή την ψωριασική αρθρίτιδα.
- Ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με μέτριας έως σοβαρής μορφής νεφρική ανεπάρκεια, επειδή δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία σε αυτή την ομάδα των ασθενών.
- Ασθενείς με βαριάς μορφής υποπρωτεϊναιμία, π.χ. σε νεφρωσικό σύνδρομο.
- Έγκυες ή γυναίκες με πιθανότητα τεκνοποίησης οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδα και μετά από αυτή όσο χρονικό διάστημα τα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη στο πλάσμα είναι περισσότερο από 0,02 mg/l (βλ. παράγραφο 4.6). Η κύηση πρέπει να έχει αποκλεισθεί πριν από την έναρξη της αγωγής με λεφλουνομίδα.
- Γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά αντιρευματικά φάρμακα

τροποποιητικά της νόσου (DMARDs) (π.χ. μεθοτρεξάτη).

Ο δραστικός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, A771726, έχει μεγάλη ημιπερίοδο ζωής που ανέρχεται συνήθως σε 1-4 εβδομάδες. Μπορεί να παρουσιασθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. ηπατοτοξικότητα, αιματοτοξικότητα ή αλλεργικές αντιδράσεις, βλ. πιο κάτω), ακόμη και αν έχει διακοπεί η αγωγή με λεφλουνομίδη. Γι' αυτό, όταν παρουσιασθούν τέτοιες τοξικότητες ή εάν για οποιοδήποτε άλλο λόγο ο A771726 χρειαστεί να καθαριστεί από το σώμα, η διαδικασία έκπλυσης θα πρέπει να ακολουθηθεί. Η διαδικασία μπορεί να επαναληφθεί όσο είναι κλινικά αναγκαίο.

Σε περίπτωση επιθυμίας προς κύηση ή ακούσιας κύησης για τη διαδικασία έκπλυσης και τις άλλες συνιστώμενες ενέργειες, βλ. παράγραφο 4.6.

Ηπατικές αντιδράσεις

Σπάνια αναφέρθηκαν περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης, περιλαμβανομένων και περιπτώσεων με μοιραία κατάληξη, κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη. Οι περισσότερες των περιπτώσεων εμφανίστηκαν εντός των πρώτων 6 μηνών της αγωγής. Συχνά υπήρξε ταυτόχρονη αγωγή με άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Θεωρείται ουσιώδους σημασίας να ακολουθούνται αυστηρά οι συστάσεις παρακολούθησης.

Η ALT (SGPT) πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της λεφλουνομίδης και με την ίδια συχνότητα με την οποία διενεργείται γενική εξέταση αίματος (κάθε δύο εβδομάδες) κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες.

Για αυξήσεις των τιμών της ALT (SGPT) οι οποίες είναι διπλάσιες έως τριπλάσιες από το ανώτερο όριο των φυσιολογικών, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η μείωση της δόσης από 20 mg σε 10 mg και θα πρέπει να διεξάγεται εβδομαδιαία παρακολούθηση. Η χορήγηση λεφλουνομίδης πρέπει να διακοπεί και να αρχίσει η διαδικασία έκπλυσης, εφόσον η αύξηση των τιμών της ALT (SGPT) εξακολουθεί να είναι μεγαλύτερη από το διπλάσιο του ανώτερου ορίου των φυσιολογικών ή αν η αύξηση των τιμών της ALT είναι μεγαλύτερη από το τριπλάσιο του ανώτερου ορίου των φυσιολογικών τιμών. Συνιστάται να συνεχίζεται η παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων μετά την διακοπή της θεραπείας με λεφλουνομίδη, μέχρι τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων να επανέλθουν στις φυσιολογικές τιμές.

Λόγω του ενδεχόμενου αθροιστικής ηπατοτοξικής δράσης συνιστάται να αποφεύγεται η κατανάλωση οινοπνεύματος κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη.

Επειδή ο ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, A771726, δεσμεύεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες και αποβάλλεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού και απέκκρισης από τη χολή, αναμένεται ότι θα είναι αυξημένα τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα σε ασθενείς με υποπρωτεϊναιμία. Το Arava αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά υποπρωτεϊναιμία ή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Αιματολογικές αντιδράσεις

Μαζί με τον έλεγχο της ALT, θα πρέπει να διενεργείται μια γενική εξέταση αίματος που να περιλαμβάνει τον τύπο των λευκών και τα αιμοπετάλια πριν από την έναρξη της αγωγής με λεφλουνομίδη καθώς επίσης και κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες.

Ο κίνδυνος αιματολογικών διαταραχών αυξάνεται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αναιμία, λευκοπενία ή/και θρομβοπενία καθώς επίσης και σε ασθενείς με διαταραγμένη λειτουργία του μυελού των οστών ή σε εκείνους που είναι σε κίνδυνο καταστολής του μυελού των οστών. Εφόσον παρουσιασθούν τέτοιες δράσεις, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η έκπλυση (βλ. πιο κάτω) προκειμένου να μειωθούν τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα.

Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρών αιματολογικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανόμενης της παγκυτταροπενίας θα πρέπει να διακοπεί το Arava και οποιαδήποτε συνοδός μυελοκατασταλτική

αγωγή και θα πρέπει ν' αρχίσει η διαδικασία έκπλυσης της λεφλουνομίδης.

Συνδυασμοί με άλλες αγωγές

Προς το παρόν δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε τυχαιοποιημένες δοκιμές η συγχορήγηση λεφλουνομίδης με ανθελονοσιακά που χορηγούνται σε ρευματικές νόσους (π.χ. χλωροκίνη και υδροξυχλωροκίνη), ενδομυϊκά ή από του στόματος χορηγούμενο χρυσό, D-πενικιλλαμίνη, αζαθειοπρίνη και άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες περιλαμβανομένων των Αποκλειστών των άλφα Παραγόντων Νέκρωσης Όγκων («Tumour Necrosis Factor alpha-Inhibitors») (με εξαίρεση τη μεθοτρεξάτη, βλ. παράγραφο 4.5). Ο κίνδυνος που σχετίζεται με τη συνδυασμένη θεραπεία, ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένη αγωγή, είναι άγνωστος. Επειδή τέτοια θεραπευτική αγωγή μπορεί να προκαλέσει αθροιστική ή ακόμη και συνεργιστική τοξικότητα (π.χ. ηπατοτοξικότητα ή τοξικότητα του αίματος), δεν συνιστάται συνδυασμός με άλλο DMARD (αντιρευματικό φάρμακο τροποποιητικό της νόσου) (π.χ. μεθοτρεξάτη).

Συγχορήγηση της τεριφλουνομίδης με τη λεφλουνομίδα δεν συνιστάται, αφού η λεφλουνομίδα είναι η μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης.

Μετάταξη σε άλλα φάρμακα

Αφού η λεφλουνομίδα παραμένει αρκετό διάστημα στον οργανισμό, μια μετάταξη σε ένα άλλο DMARD (π.χ. μεθοτρεξάτη) χωρίς να διεξαχθεί η διαδικασία έκπλυσης (βλ. πιο κάτω) μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα επιπρόσθετων κινδύνων ακόμη και για μεγάλο διάστημα μετά τη μετάταξη (π.χ. αλληλεπιδράσεις κινητικής, τοξικότητα οργάνων).

Παρομοίως μια πρόσφατη θεραπεία με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μεθοτρεξάτη) μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Γι' αυτό η έναρξη της θεραπείας με λεφλουνομίδα θα πρέπει να ληφθεί προσεκτικά υπόψη σε συνδυασμό με την αναλογία οφέλους/κινδύνου και συνιστάται πιο στενή παρακολούθηση κατά την αρχική φάση της μετάταξης.

Δερματικές αντιδράσεις

Σε περίπτωση εξελκώσεως του στόματος θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση λεφλουνομίδης.

Σε ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με λεφλουνομίδα αναφέρθηκαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις συνδρόμου Stevens Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση και Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS). Μόλις γίνουν αντιληπτές δερματικές αντιδράσεις ή/και αντιδράσεις των βλεννογόνων οι οποίες δημιουργούν την υποψία για τέτοιες σοβαρές αντιδράσεις τότε το Agava και οποιαδήποτε άλλη ενδεχομένως συνοδός αγωγή θα πρέπει να διακοπούν και να αρχίσει αμέσως η διαδικασία έκπλυσης της λεφλουνομίδης. Σε τέτοιες περιπτώσεις είναι ουσιώδους σημασίας η πλήρης έκπλυση. Σε τέτοιες περιπτώσεις αντενδείκνυται επανέκθεση στη λεφλουνομίδα (βλ. παράγραφο 4.3).

Φλυκταινώδης ψωρίαση και επιδείνωση της ψωρίασης έχουν αναφερθεί μετά από τη χρήση λεφλουνομίδης. Διακοπή της αγωγής πιθανόν να εξεταστεί λαμβάνοντας υπόψη τη νόσο του ασθενούς και το ιστορικό.

Λοιμώξεις

Είναι γνωστό ότι φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες - όπως η λεφλουνομίδα - δυνατόν να ευαισθητοποιήσουν περισσότερο τους ασθενείς σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και των ευκαιριακών λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις, μπορεί να είναι σοβαρότερες από ότι συνήθως και γι' αυτό μπορεί να χρειασθεί πρόωμη και πιο εντατική αγωγή. Στην περίπτωση που παρουσιαστούν μη ελεγχόμενες λοιμώξεις βαριάς μορφής, ίσως κριθεί απαραίτητο να διακοπεί η θεραπεία με λεφλουνομίδα και να ακολουθηθεί διαδικασία έκπλυσης, όπως περιγράφεται πιο κάτω.

Σπάνιες περιπτώσεις Προϊούσας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λεφλουνομίδη μεταξύ άλλων ανοσοκατασταλτικών.

Πριν την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για ενεργή ή μη ενεργή («λανθάνουσα») φυματίωση, σύμφωνα με τις τοπικές συστάσεις. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει το ιατρικό ιστορικό, πιθανή προηγούμενη επαφή με φυματίωση, και/ή κατάλληλη διαλογή όπως ακτινογραφία πνευμόνων, δοκιμασία φυματίνης και/ή δοκιμή γ-ιντερφερόνης, όπως εφαρμόζεται. Υπενθυμίζεται στους συνταγογράφους ο κίνδυνος ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων στη δερματική δοκιμασία στη φυματίνη, ειδικά σε ασθενείς που είναι σοβαρά άρρωστοι ή ανοσοκατασταλμένοι. Οι ασθενείς με ιστορικό φυματίωσης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά λόγω της πιθανότητας επανενεργοποίησης της λοίμωξης.

Αντιδράσεις από το αναπνευστικό

Διάμεση πνευμονοπάθεια, καθώς και σπάνιες περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με λεφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος εμφάνισής τους μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με ιστορικό διάμεσης πνευμονοπάθειας. Η διάμεση πνευμονοπάθεια είναι μια δυνητικά θανατηφόρα διαταραχή, η οποία μπορεί να συμβεί σε οξεία φάση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα πνευμονικά συμπτώματα, όπως βήχας και δύσπνοια, μπορεί να είναι αιτία για διακοπή της θεραπείας και για περαιτέρω διερεύνηση, ανάλογα με την περίπτωση.

Περιφερική νευροπάθεια

Περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Arava. Οι περισσότεροι ασθενείς βελτιώθηκαν μετά από διακοπή του Arava, ωστόσο, αποτελέσματα μελέτης έδειξαν ευρεία μεταβλητότητα και κάποιοι ασθενείς είχαν εμμένοντα συμπτώματα. Ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών, ταυτόχρονη χορήγηση νευροτοξικών φαρμάκων και διαβήτης πιθανόν να αυξάνουν τον κίνδυνο για περιφερική νευροπάθεια. Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει Arava αναπτύξει περιφερική νευροπάθεια, να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της θεραπείας με Arava και να πραγματοποιείται η διαδικασία έκπλυσης του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

Κολίτιδα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεφλουνομίδη έχει αναφερθεί κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της μικροσκοπικής κολίτιδας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεφλουνομίδη και εμφανίζουν ανεξήγητη χρόνια διάρροια πρέπει να υποβάλλονται στις κατάλληλες διαγνωστικές εξετάσεις.

Αρτηριακή πίεση

Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της αγωγής με λεφλουνομίδη και στη συνέχεια περιοδικά.

Αναπαραγωγή (σύσταση για τους άνδρες)

Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι για ενδεχόμενη εμβρυοτοξικότητα που οφείλεται στον άνδρα. Θα πρέπει να διασφαλίζεται αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο εμβρυοτοξικότητας που οφείλεται στον άνδρα. Εντούτοις, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε πειραματόζωα προκειμένου να εκτιμηθεί αυτός ο ειδικός κίνδυνος. Για να ελαχιστοποιηθεί αυτός ο πιθανός κίνδυνος, οι άνδρες οι οποίοι επιθυμούν να τεκνοποιήσουν θα πρέπει να διακόψουν τη χορήγηση λεφλουνομιδης και να λάβουν 8 g χολεστουραμίνης 3 φορές ημερησίως για 11 ημέρες ή 50 g κόνεως ενεργοποιημένου άνθρακα 4 φορές την ημέρα για 11 ημέρες.

Στη συνέχεια σε κάθε περίπτωση μετρώνται οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα για πρώτη φορά. Κατόπιν μετά από ένα διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών θα πρέπει να προσδιορίζονται και πάλι οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα. Εφόσον και οι δύο συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι

κάτω από 0,02 mg/l και αφού παρέλθει περίοδος αναμονής τουλάχιστον 3 μηνών ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας είναι πολύ μικρός.

Διαδικασία έκπλυσης

Χορηγούνται 8 g χολεστυραμίνης 3 φορές ημερησίως. Εναλλακτικά, χορηγούνται 50 g κόνεως ενεργοποιημένου άνθρακα 4 φορές ημερησίως. Η διάρκεια μιας πλήρους έκπλυσης είναι συνήθως 11 ημέρες. Η διάρκεια μπορεί να τροποποιηθεί σε σχέση με τις κλινικές ή εργαστηριακές μεταβλητές.

Λακτόζη

Το Arava περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Παρεμβολή στον προσδιορισμό των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεφλουνομίδη και/ή τεριφλουνομίδη (του δραστικού μεταβολίτη της λεφλουνομίδης) ενδέχεται να προκύψει εσφαλμένη μείωση κατά τη μέτρηση των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου ανάλογα με τον τύπο της συσκευής ανάλυσης ασβεστίου που θα χρησιμοποιηθεί (π.χ. συσκευή ανάλυσης αερίων αίματος). Ως εκ τούτου, εκφράστηκαν αμφιβολίες σχετικά με την αξιοπιστία των μειωμένων επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου που παρατηρούνται σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με λεφλουνομίδη ή τεριφλουνομίδη. Στην περίπτωση αμφισβητούμενων μετρήσεων, συνιστάται ο προσδιορισμός της συνολικής συγκέντρωσης των επιπέδων ασβεστίου ορού διορθωμένων ως προς τη λευκωματίνη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Δυνατόν να εμφανισθούν αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες σε περίπτωση πρόσφατης χρήσης ή συγχορήγησης της λεφλουνομίδης με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα ή όταν ακολουθεί η αγωγή με λεφλουνομίδη χωρίς περίοδο έκπλυσης από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. επίσης οδηγίες όσον αφορά στο συνδυασμό με άλλες αγωγές, παράγραφο 4.4). Γι' αυτό, συνιστάται πιο στενή παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων και αιματολογικών παραμέτρων κατά την αρχική φάση της μετάταξης.

Μεθοτρεξάτη

Σε μια μικρή μελέτη (n=30) κατά τη συγχορήγηση λεφλουνομίδης (10-20 mg ημερησίως) με μεθοτρεξάτη (10-25 mg εβδομαδιαία) σε 5 από τους 30 ασθενείς παρουσιάστηκε 2πλάσια – 3πλάσια αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Οι αυξήσεις μειώθηκαν στους 2 ασθενείς μετά από συνέχιση και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων και σε 3 μετά από διακοπή της λεφλουνομίδης. Σε άλλους 5 ασθενείς εμφανίστηκε τριπλάσια αύξηση. Σε όλους αυτούς τους ασθενείς οι τιμές επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα, σε 2 μετά από διακοπή και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων και στους 3 με διακοπή της λεφλουνομίδης.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν διαπιστώθηκε κάποια φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της λεφλουνομίδης (10-20 mg/ημέρα) και της μεθοτρεξάτης (10-25 mg/εβδομάδα).

Εμβολιασμοί

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των εμβολιασμών κατά τη θεραπευτική αγωγή με τη λεφλουνομίδη. Ο εμβολιασμός με ζώντα εξασθενημένα εμβόλια, ωστόσο, δεν συνιστάται. Η μακρά ημίσεια ζωή της λεφλουνομίδης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν σχεδιάζεται η χορήγηση ενός ζώντος εξασθενημένου εμβολίου μετά τη διακοπή του Arava.

Βαρφαρίνη

Έχουν υπάρξει αναφορές περιστατικών αυξημένου χρόνου προθρομβίνης, όταν η λεφλουνομίδη και η βαρφαρίνη συγχωρηγήθηκαν. Μια φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με τη βαρφαρίνη παρατηρήθηκε με το A771726 σε μια κλινική φαρμακολογική μελέτη (βλ. παρακάτω). Επομένως, όταν η βαρφαρίνη συγχωρηγείται, συνιστάται στενή παρακολούθηση του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR).

ΜΣΑΦ/Κορτικοστεροειδή

Εάν ο ασθενής λαμβάνει ήδη μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και/ή κορτικοστεροειδή, αυτά μπορούν να συνεχιστούν μετά την έναρξη της λεφλουνομιδής.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη λεφλουνομίδη:

Χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένος άνθρακας

Συνιστάται στους ασθενείς που λαμβάνουν λεφλουνομίδη να μην λαμβάνουν χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα σε κόνι επειδή αυτό οδηγεί σε ταχεία και σημαντική μείωση της συγκέντρωσης του A771726 (ο ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομιδής· βλ. επίσης παράγραφο 5) στο πλάσμα. Σαν υπεύθυνος μηχανισμός θεωρείται η διακοπή της εντεροηπατικής ανακύκλωσης ή/και μέσω γαστρεντερικής διαπίδυσης του A771726.

Αναστολείς και επαγωγείς του CYP450

Μελέτες αναστολής *in vitro* σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια υποδηλώνουν ότι το κυτόχρωμα P450 (CYP) 1A2, 2C19 και 3A4 εμπλέκονται στο μεταβολισμό της λεφλουνομιδής. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης *in vivo* με τη λεφλουνομίδη και τη σιμετιδίνη [μη ειδικός ήπιος αποκλειστής του κυτοχρώματος (CYP) P450] εντοπίστηκε έλλειψη σημαντικής επίδρασης στην έκθεση του A771726. Μετά από συγχωρήγηση εφάπαξ δόσης λεφλουνομιδής σε άτομα που ελάμβαναν πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης (μη ειδικός επαγωγέας του κυτοχρώματος P450), τα μέγιστα επίπεδα του A771726 αυξήθηκαν κατά 40% περίπου, ενώ η AUC δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Ο μηχανισμός της δράσης αυτής δεν είναι σαφής.

Επίδραση της λεφλουνομιδής σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε μια μελέτη όπου συγχωρηγήθηκε η λεφλουνομίδη με κάποιο τριφασικό, από του στόματος χορηγούμενο, αντισυλληπτικό χάπι, το οποίο περιείχε 30 μg αιθυνυλοιστραδιόλης σε υγιείς εθελόντριες δεν παρατηρήθηκε μείωση της αντισυλληπτικής δράσης και η φαρμακοκινητική του A771726 ήταν εντός των αναμενόμενων ορίων. Μια φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τα από του στόματος αντισυλληπτικά παρατηρήθηκε με τον A771726 (βλ. παρακάτω).

Οι ακόλουθες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες αλληλεπίδρασης διενεργήθηκαν με τον A771726 (κύριος δραστικός μεταβολίτης της λεφλουνομιδής). Επειδή παρόμοιες αλληλεπιδράσεις φαρμάκου με φάρμακο δεν μπορούν να αποκλειστούν για τη λεφλουνομίδη στις συνιστώμενες δόσεις, τα ακόλουθα αποτελέσματα και συστάσεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με λεφλουνομίδη:

Επίδραση στη ρεπαγλινίδη (υπόστρωμα του CYP2C8)

Υπήρξε μια αύξηση στη μέση C_{max} και AUC της ρεπαγλινίδης (1,7 και 2,4 φορές, αντίστοιχα), μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του A771726, υποδηλώνοντας ότι ο A771726 είναι ένας αναστολέας του CYP2C8 *in vivo*. Επομένως, συνιστάται παρακολούθηση των ασθενών με ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP2C8, όπως η ρεπαγλινίδη, η πακλιταξέλη, η πιογλιταζόνη ή η ροσιγλιταζόνη, αφού ενδέχεται να έχουν υψηλότερη έκθεση.

Επίδραση στη καφεΐνη (υπόστρωμα CYP1A2)

Επαναλαμβανόμενες δόσεις του A771726 μείωσαν τη μέση C_{max} και AUC της καφεΐνης (υπόστρωμα

του CYP1A2) κατά 18% και 55%, αντίστοιχα, υποδηλώνοντας ότι ο A771726 ενδέχεται να είναι ένας ήπιος επαγωγέας του CYP1A2 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP1A2 (όπως η δουλοξετίνη, η αλοσετρόνη, η θεοφυλλίνη και η τιζανιδίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής, επειδή μπορούν να οδηγήσουν στη μείωση της αποτελεσματικότητας αυτών των προϊόντων.

Επίδραση στα υποστρώματα του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 (OAT3)

Υπήρξε μια αύξηση στη μέση C_{max} και AUC της κεφακλόρης (1,43 και 1,54 φορές, αντίστοιχα), μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του A771726, υποδηλώνοντας ότι ο A771726 είναι ένας αναστολέας του OAT3 *in vivo*. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν συγχωρηγείται με υποστρώματα του OAT3, όπως η κεφακλόρη, η βενζυλπενικιλίνη, η σιπροφλοξασίνη, η ινδομεθακίνη, η κετοπροφαίνη, η φουροσεμίδα, η σιμετιδίνη, η μεθοτρεξάτη, η ζιδοβουδίνη.

Επίδραση στο BCRP (Breast Cancer Resistance Protein – Πρωτεΐνη Αντίστασης του Καρκίνου του Μαστού) και/ή υποστρώματα του πολυπεπτιδίου B1 και B3 μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP1B1/B3)

Υπήρξε μια αύξηση στη μέση C_{max} και AUC της ροσουβαστατίνης (2,65 και 2,51 φορές, αντίστοιχα), μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του A771726. Ωστόσο, δεν υπήρξε εμφανής επίδραση αυτής της αύξησης της έκθεσης της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα στη δράση της αναγωγάσης HMG-CoA. Εάν χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα, η δόση της ροσουβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg εφάπαξ ημερησίως. Για άλλα υποστρώματα της BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, τοποτεκάνη, σουλφασαλαζίνη, δαουνορουμπικίνη, δοξορουμπικίνη) και της οικογένειας OATP ειδικά για τους αναστολείς της αναγωγάσης HMG-CoA (π.χ. σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, μεθοτρεξάτη, νατεγλινίδα, ρεπαγλινίδα, ριφαμπικίνη) η ταυτόχρονη χορήγηση πρέπει επίσης να γίνεται με προσοχή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα υπερβολικής έκθεσης στα φαρμακευτικά προϊόντα και θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Επίδραση στο από του στόματος αντισυλληπτικό (0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλης και 0,15 mg λεβονοργεστρέλης)

Υπήρξε μια αύξηση στη μέση C_{max} και AUC₀₋₂₄ της αιθινυλοιστραδιόλης (1,58 και 1,54 φορές, αντίστοιχα) και C_{max} και AUC₀₋₂₄ της λεβονοργεστρέλης (1,33 και 1,41 φορές, αντίστοιχα) μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του A771726. Αν και αυτή η αλληλεπίδραση δεν αναμένεται να επηρεάσει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο τύπος της θεραπευτικής αγωγής του από του στόματος αντισυλληπτικού.

Επίδραση στη βαρφαρίνη (υπόστρωμα του CYP2C9)

Επαναλαμβανόμενες δόσεις του A771726 δεν είχαν κάποια επίδραση στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης S, υποδηλώνοντας ότι ο A771726 δεν είναι ούτε αναστολέας, ούτε επαγωγέας του CYP2C9. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια μείωση 25% στην κορυφή του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR) όταν ο A771726 συγχωρηγήθηκε με βαρφαρίνη όπως συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη μόνη. Επομένως, όταν η βαρφαρίνη συγχωρηγείται, συνιστάται στενή παρακολούθηση του INR.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν υπόνοιες ότι ο ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, A771726 προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το Agava αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 2 χρόνια μετά (βλ. παρακάτω «περίοδος αναμονής») ή έως 11 ημέρες μετά τη θεραπεία (βλ. παρακάτω συντομευμένη «περίοδος έκπλυσης»).

Η ασθενής θα πρέπει να γνωρίζει ότι εφόσον παρουσιασθεί καθυστέρηση της εμμήνου ρύσεως ή για οποιοδήποτε λόγο υπάρχει υποψία κύσεως, θα πρέπει να ενημερώσει αμέσως τον ιατρό για να

διεξαχθεί τεστ κήσεως και στην περίπτωση που είναι θετικό, τότε ο ιατρός θα πρέπει να συζητήσει με την ασθενή τον πιθανό κίνδυνο για την κύηση. Με την αρχική καθυστέρηση του κύκλου είναι δυνατό, εφόσον μειωθούν ταχύως τα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη από το αίμα εφαρμόζοντας τη διαδικασία αποβολής του φαρμάκου, όπως περιγράφεται πιο κάτω, να ελαττωθεί ο κίνδυνος για το έμβρυο από τη λεφλουνομίδη.

Σε μία μικρή προοπτική μελέτη σε γυναίκες (n=64), οι οποίες έμειναν ακούσια έγκυες ενόσω λάμβαναν λεφλουνομίδη για όχι περισσότερο από τρεις εβδομάδες μετά τη σύλληψη και ακολούθησαν μια διαδικασία έκπλυσης του φαρμάκου, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές (p=0,13) στη συνολική συχνότητα των μειζόνων δομικών ανωμαλιών (5,4%) συγκρινόμενη με τις δύο ομάδες σύγκρισης [4,2% στην αντίστοιχη ομάδα ασθένειας (n=108) και 4,2% σε υγιείς έγκυες γυναίκες (n=78)].

Σε γυναίκες που βρίσκονται σε αγωγή με λεφλουνομίδη και επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, συνιστάται μια από τις ακόλουθες διαδικασίες προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι το έμβρυο δεν εκτίθεται σε τοξικές συγκεντρώσεις του A771726 (συγκέντρωση στόχος κάτω από 0,02 mg/l):

Περίοδος αναμονής

Για παρατεταμένη περίοδο αναμένεται ότι τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα θα είναι πάνω από 0,02 mg/l. Αναμένεται ότι η συγκέντρωση θα μειωθεί κάτω από 0,02 mg/l 2 χρόνια μετά τη διακοπή της αγωγής με λεφλουνομίδη.

Μετά από περίοδο αναμονής για 2 χρόνια, μετρώνται για πρώτη φορά οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα. Κατόπιν οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα θα πρέπει να προσδιορισθούν ακόμη μια φορά αφού παρέλθει διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών. Εφόσον και οι δύο συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι κάτω από 0,02 mg/l δεν αναμένεται κίνδυνος τερατογένεσης.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη δοκιμασία του δείγματος, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή με τον τοπικό του αντιπρόσωπο (βλ. παράγραφο 7).

Διαδικασία έκπλυσης

Αφού σταματήσει η αγωγή με λεφλουνομίδη:

- χορηγούνται 8 g χολεστυραμίνης 3 φορές ημερησίως για χρονικό διάστημα 11 ημερών,
- εναλλακτικά χορηγούνται 50 g κόνεως ενεργοποιημένου άνθρακα 4 φορές ημερησίως για χρονικό διάστημα 11 ημερών.

Παρ' όλα αυτά ακόμη και αν ακολουθηθεί κάποια από τις διαδικασίες έκπλυσης, απαιτείται επιβεβαίωση με τις 2 χωριστές δοκιμασίες αφού παρέλθει διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών και μια περίοδος αναμονής ενάμιση μήνα από τον πρώτο προσδιορισμό, που οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι κάτω από 0,02 mg/l ως τη γονιμοποίηση.

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μετά τη διακοπή της αγωγής απαιτείται περίοδος αναμονής για 2 χρόνια προτού μείνουν έγκυες. Στην περίπτωση που θεωρηθεί ότι δεν είναι δυνατή η περίοδος αναμονής για περίπου 2 χρόνια με χρήση αξιόπιστης αντισύλληψης, συνιστάται προληπτικά η έναρξη μιας διαδικασίας έκπλυσης.

Τόσο η χολεστυραμίνη όσο και ο ενεργοποιημένος άνθρακας σε κόνι μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση των οιστρογόνων και προγεσταγόνων, έτσι ώστε να μην είναι δυνατό να διασφαλιστεί αξιόπιστη αντισύλληψη με τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά κατά τη διαδικασία έκπλυσης με χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα σε κόνι. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων αντισύλληψης.

Θηλασμός

Από μελέτες σε πειραματόζωα προκύπτει ότι η λεφλουνομίδη ή οι μεταβολίτες της διέρχονται στο μητρικό γάλα. Γι' αυτό, γυναίκες που θηλάζουν δεν επιτρέπεται να λαμβάνουν λεφλουνομίδη.

Γονιμότητα

Αποτελέσματα μελετών γονιμότητας σε ζώα δεν έχουν δείξει επίδραση στην αρσενική και θηλυκή γονιμότητα, αλλά παρατηρήθηκαν επιβλαβείς επιδράσεις στα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Εφόσον παρουσιασθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τέτοιες όπως ζάλη μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα του ασθενή να συγκεντρωθεί και να αντιδράσει ανάλογα. Σε τέτοιες περιπτώσεις οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση και το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη λεφλουνομίδη είναι: ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης, λευκοπενία, παραισθησία, κεφαλαλγία, ζάλη, διάρροια, ναυτία, έμετος, διαταραχές του στοματικού βλεννογόνου (π.χ. αφθώδης στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος), κοιλιακό άλγος, αυξημένη απώλεια μαλλιών, έκζεμα, εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος), κνησμός, ξηροδερμία, τενοντοθηκίτιδα, αυξημένη CPK, ανορεξία, απώλεια σωματικού βάρους (συνήθως μη σημαντική), εξασθένηση, ελαφρές αλλεργικές αντιδράσεις και αύξηση των ηπατικών παραμέτρων [τρανσαμινάσες (ιδιαίτερα της ALT), λιγότερο συχνά της γάμμα-GT, της αλκαλικής φωσφατάσης, της χολερυθρίνης].

Ταξινόμηση της αναμενόμενης συχνότητας:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Σπάνιες: σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανόμενης της σήψης η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα

Όπως και άλλοι παράγοντες με ενδεχόμενη ανοσοκατασταλτική δράση, η λεφλουνομίδη μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανόμενων και των ευκαιριακών λοιμώξεων (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Επομένως μπορεί να αυξηθεί η ολική συχνότητα των λοιμώξεων (ειδικότερα η ρινίτιδα, η βρογχίτιδα και η πνευμονία).

Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Ο κίνδυνος κακοήθειας, ειδικότερα λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών, αυξάνεται με τη χρήση κάποιων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές: λευκοπενία (λευκοκύτταρα $> 2 \text{ G/l}$)

Όχι συχνές: αναιμία, ελαφρά θρομβοπενία (αιμοπετάλια $< 100 \text{ G/l}$)

Σπάνιες: πανκυτταροπενία (πιθανόν με μηχανισμό αναστολής της παραγωγής), λευκοπενία (λευκοκύτταρα $< 2 \text{ G/l}$), ηωσινοφιλία,

Πολύ σπάνιες: ακοκκιοκυταραιμία

Πρόσφατα, η συγχορήγηση ή η διαδοχική χρήση δυνητικά μυελοτοξικών φαρμάκων πιθανόν να σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο αιματολογικών επιδράσεων.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές: ελαφρές αλλεργικές αντιδράσεις
Πολύ σπάνιες: σοβαρές αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, αγγειίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της δερματικής νεκρωτικής αγγειίτιδας

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: αυξημένη CPK
Όχι συχνές: υποκαλιαιμία, υπερλιπιδαιμία, υποφωσφοραιμία
Σπάνιες: αυξημένη LDH
Μη γνωστές: υποουριχαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: άγχος

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: παραισθησία, κεφαλαλγία, ζάλη, περιφερική νευροπάθεια

Καρδιακές διαταραχές

Συχνές: ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης
Σπάνιες: σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Σπάνιες: διάμεση πνευμονοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονίτιδας), η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα
Μη γνωστή: πνευμονική υπέρταση

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της μικροσκοπικής κολίτιδας όπως λεμφοκυτταρική κολίτιδα, κολλαγονική κολίτιδα, διάρροια, ναυτία, έμετος, διαταραχές του στοματικού βλεννογόνου (π.χ. αφθώδης στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος), κοιλιακό άλγος
Όχι συχνές: διαταραχές γεύσης
Πολύ σπάνιες: παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνές: Αύξηση των ηπατικών παραμέτρων [τρανσαμινάσες (ιδιαίτερα της ALT), λιγότερο συχνά της γάμα-GT, της αλκαλικής φωσφατάσης, της χολερυθρίνης]
Σπάνιες: ηπατίτιδα, ίκτερος/χολόσταση.
Πολύ σπάνιες: σοβαρή βλάβη του ήπατος όπως ηπατική ανεπάρκεια και οξεία νέκρωση του ήπατος που μπορεί να αποβεί θανατηφόρος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: αυξημένη απώλεια μαλλιών, έκζεμα, εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος), κνησμός, ξηροδερμία
Όχι συχνές: κνίδωση
Πολύ σπάνιες: τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα
Μη γνωστές: δερματικός ερυθματώδης λύκος, φλυκταινώδης ψωρίαση ή επιδείνωση της ψωρίασης, Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: τενοντοθηκίτιδα
Όχι συχνές: ρήξη τένοντα

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών
Μη γνωστές: νεφρική ανεπάρκεια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού
Μη γνωστές: οριακές (αναστρέψιμες) μειώσεις των συγκεντρώσεων του σπέρματος, του ολικού αριθμού σπερματοζωαρίων και της ταχείας κινητικότητας

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης
Συχνές: ανορεξία, απώλεια σωματικού βάρους (συνήθως μη σημαντική), εξασθένηση

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Υπήρξαν αναφορές χρόνιας υπέρβασης της δοσολογίας σε ασθενείς που έλαβαν Arava σε ημερήσιες δόσεις, οι οποίες ήταν πέντε φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη ημερήσια δοσολογία καθώς επίσης αναφορές για οξεία υπέρβαση της δοσολογίας σε ενήλικες και παιδιά. Στην πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων υπερδοσολογίας δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συμφωνούν με το προφίλ ασφάλειας της λεφλουνομίδης είναι: υπογαστρικό άλγος, ναυτία, διάρροια, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, αναιμία, λευκοπενία, κνησμός και εξάνθημα.

Αντιμετώπιση

Στην περίπτωση που εμφανισθεί υπερδοσολογία ή τοξικότητα, συνιστάται χολεστυραμίνη ή άνθρακας προκειμένου να επιταχυνθεί η αποβολή. Όταν χορηγήθηκε από του στόματος χολεστυραμίνη σε δόση των 8 g, 3 φορές την ημέρα για 24 ώρες σε τρεις υγιείς εθελοντές μειώθηκαν τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα κατά 40% περίπου εντός 24 ωρών και 49% έως 65% εντός 48 ωρών.

Παρατηρήθηκε ότι μετά από τη χορήγηση ενεργοποιημένου άνθρακα (κόνις που γίνεται εναιώρημα) από του στόματος ή μέσω του ρινογαστρικού σωλήνα (50 g ανά 6ωρο για 24 ώρες) μειώθηκαν οι συγκεντρώσεις του δραστικού μεταβολίτη A771726 στο πλάσμα σε ποσοστό 37% εντός 24 ωρών και σε ποσοστό 48% εντός 48 ωρών.

Αυτές οι διαδικασίες έκπλυσης μπορεί να επαναληφθούν, αν είναι αναγκαίο κλινικά.

Μελέτες τόσο κατά την εφαρμογή αιμοδιύλισης όσο και υπό συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD) έδειξαν ότι ο A771726, κύριος μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, δεν είναι διαλυτός.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA13.

Φαρμακολογία σε ανθρώπους

Η λεφλουνομίδα είναι ένας αντιρευματικός παράγοντας, τροποποιητικός της νόσου με ιδιότητες ανασταλτικές του πολλαπλασιασμού.

Φαρμακολογία σε ζώα

Η λεφλουνομίδη είναι δραστική σε μοντέλα πειραματόζωων με αρθρίτιδα καθώς και με άλλες αυτοάνοσες νόσους ή και μεταμόσχευση, κυρίως αν χορηγηθεί κατά τη φάση ευαισθητοποίησης. Έχει ανοσορρυθμιστικά/ανοσοκατασταλτικά χαρακτηριστικά, δρα ως ανασταλτικός παράγοντας του πολλαπλασιασμού και παρουσιάζει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.

Σε μοντέλα πειραματόζωων με αυτοάνοσο νόσο, όταν χορηγήθηκε η λεφλουνομίδη κατά την πρόιμη φάση της εξέλιξης της νόσου παρουσιάστηκε η μέγιστη προφυλακτική δράση.

In vivo μεταβολίζεται ταχέως και σχεδόν πλήρως στο A771726, ο οποίος είναι δραστικός *in vitro* και θεωρείται ότι είναι υπεύθυνος για το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Μηχανισμός δράσης

Ο A771726, ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, αναστέλλει το ένζυμο διϋδροοροτική αφυδρογονάση (DHODH) στους ανθρώπους και επιδεικνύει ανασταλτική του πολλαπλασιασμού δράση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σε 4 ελεγχόμενες μελέτες (1 φάσης II και 3 φάσης III) παρουσιάστηκε η αποτελεσματικότητα του Arava στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Στη μελέτη φάσης II, μελέτη YU203, τυχαιοποιήθηκαν 402 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε placebo (n=102), σε 5 mg (n=95), σε 10 mg (n=101) ή 25 mg/ημέρα (n=104) λεφλουνομίδης. Η διάρκεια αγωγής ήταν 6 μήνες. Σε όλους τους ασθενείς κατά τις μελέτες φάσης III χορηγήθηκε μια αρχική δόση 100 mg λεφλουνομίδης για 3 ημέρες.

Στη μελέτη MN301 τυχαιοποιήθηκαν 358 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε 20 mg λεφλουνομίδης ημερησίως (n=133), σε 2 g σουλφασαλαζίνης την ημέρα (n=133) ή σε placebo (n=92). Η διάρκεια της αγωγής ήταν 6 μήνες.

Η μελέτη MN303 ήταν μια προαιρετική, 6μηνη τυφλή συνέχιση της MN301 χωρίς τη χορήγηση placebo, καταλήγοντας σε μια σύγκριση λεφλουνομίδης με σουλφασαλαζίνη επί 12 μήνες.

Στη μελέτη MN302 τυχαιοποιήθηκαν 999 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε 20 mg λεφλουνομίδης ημερησίως (n=501) ή σε 7,5 mg μεθοτρεξάτης την εβδομάδα τα οποία αυξήθηκαν σε 15 mg εβδομαδιαίως (n=498). Η συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού οξέος ήταν προαιρετική και χορηγήθηκε μόνο σε 10% των ασθενών. Η διάρκεια της αγωγής ήταν 12 μήνες.

Στη μελέτη US301 τυχαιοποιήθηκαν 482 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε 20 mg λεφλουνομίδης/ημέρα (n=182), σε 7,5 mg μεθοτρεξάτης/εβδομαδιαίως αυξανόμενη σε 15 mg την εβδομάδα (n=182) ή σε placebo (n=118). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν 1 mg φυλλικού οξέος 2 φορές ημερησίως. Η διάρκεια αγωγής ήταν 12 μήνες.

Η λεφλουνομίδη σε ημερήσια δόση τουλάχιστον 10 mg (10 έως 25 mg στη μελέτη YU203, 20 mg στις μελέτες MN301 και US301) ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη έναντι του placebo ως προς τη μείωση των σημείων και συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και στις 3 ελεγχόμενες με placebo μελέτες. Οι δείκτες ανταπόκρισης κατά ACR (Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας) στη μελέτη YU203 ήταν 27,7% έναντι του placebo, 31,9% στα 5 mg, 50,5% στα 10 mg και 54,5% στα 25 mg/ημέρα. Στις μελέτες φάσης III οι δείκτες ανταπόκρισης κατά το ACR για τα 20 mg λεφλουνομίδης ημερησίως έναντι του placebo ήταν 54,6% έναντι 28,6% (μελέτη MN301) και 49,4% έναντι 26,3% (μελέτη US301) αντίστοιχα. Μετά από 12 μηνών συνεχιζόμενη αγωγή, οι δείκτες ανταπόκρισης κατά το ACR στους ασθενείς υπό λεφλουνομίδη ήταν 52,3% (μελέτες MN301/303), 50,5% (μελέτη MN302) και 49,4% (μελέτη US301) συγκρινόμενοι με τους ασθενείς υπό σουλφασαλαζίνη που ήταν 53,8% (μελέτες MN301/303), 64,8% (μελέτη MN302) και 43,9% (μελέτη US301) στους ασθενείς υπό μεθοτρεξάτη. Στη μελέτη MN302 η λεφλουνομίδη ήταν σημαντικά λιγότερο αποτελεσματική από ότι η μεθοτρεξάτη. Παρ' όλα αυτά, στη μελέτη US301 δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ λεφλουνομίδης και μεθοτρεξάτης στις κυρίαρχες παραμέτρους αποτελεσματικότητας. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ λεφλουνομίδης και σουλφασαλαζίνης (μελέτη MN301). Το αποτέλεσμα από την αγωγή λεφλουνομίδης ήταν εμφανές

μετά από 1 μήνα, σταθεροποιήθηκε μέσα σε 3 έως 6 μήνες και συνεχίστηκε καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, παράλληλων ομάδων, μη κατωτερότητας (non-inferiority) συγκρίθηκε η σχετική αποτελεσματικότητα δύο διαφορετικών ημερήσιων δόσεων συντήρησης λεφλουνομίδης, ήτοι 10 mg και 20 mg. Από τα αποτελέσματα μπορεί να συναχθεί ότι η αποτελεσματικότητα που προκύπτει από τη δόση συντήρησης των 20 mg ήταν περισσότερο ευνοϊκή, ενώ, από την άλλη πλευρά, τα αποτελέσματα ως προς την ασφάλεια ευνοούσαν την ημερήσια δόση συντήρησης των 10 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η λεφλουνομίδα μελετήθηκε σε μονή πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, συγκρινόμενη με δραστική ουσία μελέτη σε 94 ασθενείς (47 ανά σκέλος) με πολυαρθρική μορφή νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Οι ασθενείς ήταν 3-17 ετών με ενεργή πολυαρθρική μορφή νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας ανεξάρτητα από τον τύπο έναρξης της νόσου και χωρίς να έχουν λάβει προηγουμένως μεθοτρεξάτη ή λεφλουνομίδα. Σε αυτή τη μελέτη, η δόση φόρτισης και συντήρησης της λεφλουνομίδης βασίστηκε σε 3 κατηγορίες ανάλογα με το σωματικό βάρος: < 20 kg, 20-40 kg και >40 kg. Μετά από 16 εβδομάδες αγωγής, η διαφορά στο ρυθμό απόκρισης ήταν στατιστικά σημαντική για τη μεθοτρεξάτη σύμφωνα με τον ορισμό για βελτίωση της νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας (DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν, η απόκριση διατηρήθηκε για 48 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.2).

Το σχήμα των ανεπιθύμητων ενεργειών της λεφλουνομίδης και της μεθοτρεξάτης φαίνεται να είναι παρόμοιο, αν και η δόση που χορηγήθηκε σε ασθενείς χαμηλού σωματικού βάρους οδήγησε σε σχετικά χαμηλή έκθεση (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτά τα στοιχεία δεν επιτρέπουν αποτελεσματική και ασφαλή δοσολογική σύσταση.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του Arava αποδείχθηκε σε μια ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη 3L01 σε 188 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, στους οποίους χορηγήθηκαν 20 mg ημερησίως. Η διάρκεια της αγωγής ήταν 6 μήνες.

Η λεφλουνομίδα σε ημερήσια δόση 20 mg ήταν σημαντικά ανώτερη έναντι του placebo ως προς τη μείωση των συμπτωμάτων της αρθρίτιδας σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα: οι κατά PsARC (δείκτες ανταπόκρισης για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας) ανταποκρίσεις ήταν 59% στην ομάδα της λεφλουνομίδης και 29,7% στην ομάδα του placebo για 6 μήνες ($p<0,0001$). Η αποτελεσματικότητα της λεφλουνομίδης στη βελτίωση της λειτουργίας και στη μείωση των βλαβών δέρματος ήταν μέτρια.

Μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη αξιολόγησε το ποσοστό ανταπόκρισης της κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πρώιμη PA που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν DMARD ($n=121$), κατά την οποία έλαβαν είτε 20 mg, είτε 100 mg λεφλουνομίδης σε δύο παράλληλες ομάδες κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της διπλής τυφλής περιόδου. Η αρχική περίοδος ακολουθήθηκε από μια ανοιχτή περίοδο συντήρησης τριών μηνών, κατά τη διάρκεια της οποίας και οι δύο ομάδες έλαβαν 20 mg λεφλουνομίδης ημερησίως. Κανένα επιπρόσθετο συνολικό όφελος δεν παρατηρήθηκε στον πληθυσμό που μελετήθηκε με τη χρήση του σχήματος με δόση φόρτισης. Τα δεδομένα ασφάλειας που αποκτήθηκαν και από τις δύο ομάδες αγωγής ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της λεφλουνομίδης, ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό και αυξημένων ηπατικών ενζύμων έτεινε να είναι υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν τη δόση φόρτισης των 100 mg λεφλουνομίδης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η λεφλουνομίδα μετατρέπεται ταχέως στο δραστικό μεταβολίτη, A771726, με μεταβολισμό της πρώτης δόσης (διάνοιξη δακτυλίου) στο τοίχωμα του εντέρου και στο ήπαρ. Σε μια μελέτη με ραδιοεπισημασμένη ^{14}C - λεφλουνομίδα σε τρεις υγιείς εθελοντές δεν ανιχνεύθηκε αμετάβλητη λεφλουνομίδα στο πλάσμα, στα ούρα ή στα κόπρανα. Σε άλλες μελέτες, σπάνια ανιχνεύθηκαν αμετάβλητα επίπεδα λεφλουνομίδης στο πλάσμα, ωστόσο, ήταν σε επίπεδα πλάσματος των ng/ml. Ο

μόνος ραδιοεπισημασμένος μεταβολίτης που ανιχνεύθηκε στο πλάσμα ήταν ο A771726. Ο μεταβολίτης αυτός ευθύνεται ουσιαστικά για όλη την *in vivo* δραστικότητα του Arava.

Απορρόφηση

Τα στοιχεία απέκκρισης από τη μελέτη ¹⁴C έδειξαν ότι απορροφήθηκε τουλάχιστον ποσοστό 82-95% της δόσης. Ο χρόνος επίτευξης μέγιστων συγκεντρώσεων του A771726 στο πλάσμα είναι πολύ ευμετάβλητος. Μετά την εφάπαξ χορήγηση τα μέγιστα επίπεδα του πλάσματος δυνατόν να παρουσιαστούν μετά από 1-24 ώρες. Η λεφλουνομίδη μπορεί να χορηγηθεί με την τροφή, επειδή ο ρυθμός απορρόφησης είναι συγκρίσιμος τόσο με ύπαρξη τροφής όσο και σε κατάσταση νηστείας. Λόγω της πολύ μεγάλης ημιπεριόδου ζωής του A771726 (περίπου 2 εβδομάδες) σε κλινικές μελέτες χορηγήθηκε δόση εφόδου 100 mg για 3 ημέρες προκειμένου να διευκολυνθεί η ταχεία επίτευξη των επιπέδων του A771726 σε σταθερή κατάσταση. Υπολογίζεται ότι χωρίς τη δόση εφόδου απαιτείται χρονικό διάστημα χορήγησης 2 μηνών προκειμένου να επιτευχθούν οι συγκεντρώσεις του πλάσματος σε σταθερή κατάσταση. Σε μελέτες πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του A771726 ήταν γραμμικές σε εύρος δόσης 5 έως 25 mg. Σε αυτές τις μελέτες η κλινική δράση έχει στενή σχέση με τις συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα και με την ημερήσια δόση λεφλουνομίδης. Σε επίπεδο δόσης 20 mg/ημέρα, οι κατά μέσο όρο συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 35 µg/ml. Τα επίπεδα πλάσματος σε σταθερή κατάσταση είναι αυξημένα περίπου κατά 33 έως 35 φορές συγκρινόμενα με εκείνα της εφάπαξ δόσεως.

Κατανομή

Στο πλάσμα των ανθρώπων ο A771726 δεσμεύεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες (λευκωματίνη). Το μη δεσμευμένο κλάσμα του A771726 ήταν 0,62% περίπου. Η δέσμευση του A771726 είναι γραμμική στις συγκεντρώσεις θεραπευτικού εύρους. Η δέσμευση του A771726 παρουσιάστηκε ελαφρώς μειωμένη και περισσότερο ευμετάβλητη στο πλάσμα ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η εκτεταμένη δέσμευση του A771726 με τις πρωτεΐνες μπορεί να προκαλέσει εκτόπιση άλλων φαρμάκων που έχουν υψηλή δέσμευση. Παρ' όλα αυτά μελέτες αλληλεπίδρασης με βαρφαρίνη *in vitro* ως προς τη δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις δεν εμφάνισαν κάποια αλληλεπίδραση. Από παρόμοιες μελέτες φάνηκε ότι η ιβουπροφαίνη και η δικλοφενάκη δεν εκτοπίζουν τον A771726, ενώ το αδέσμευτο κλάσμα του A771726 αυξάνεται κατά 2 έως 3 φορές σε παρουσία της τολβουταμίδης. Ο A771726 εκτόπισε την ιβουπροφαίνη, τη δικλοφενάκη και την τολβουταμίδη ενώ το αδέσμευτο κλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων αυξήθηκε μόνο κατά 10% έως 50%. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι οι δράσεις αυτές έχουν κλινική σημασία. Σύμφωνα με την εκτεταμένη δέσμευση με τις πρωτεΐνες, ο A771726 έχει χαμηλό φαινόμενο όγκο κατανομής (περίπου 11 λίτρα). Δεν υπάρχει κάποια ιδιαίτερη πρόσληψη στα ερυθροκύτταρα.

Βιομετασχηματισμός

Η λεφλουνομίδη μεταβολίζεται σε ένα κυρίαρχο (A771726) και σε πολλούς μικρότερης σημασίας μεταβολίτες συμπεριλαμβανόμενου του TFMA (4-τριφλουορομεθυλανιλίνη). Ο μεταβολικός βιομετασχηματισμός της λεφλουνομίδης σε A771726 και ο επακόλουθος μεταβολισμός του A771726 δεν ελέγχεται από ένα μεμονωμένο ένζυμο και παρατηρήθηκε ότι εντοπίζεται σε κυτταρικά κλάσματα μικροσωμάτων και κυτοσολίων. Από μελέτες αλληλεπίδρασης με σιμετιδίνη (μη ειδικός αποκλειστής του κυτοχρώματος P450) και ριφαμπικίνη (μη ειδικός επαγωγέας του κυτοχρώματος P450) φάνηκε ότι *in vivo* τα ένζυμα CYP ευθύνονται μόνο σε μικρό βαθμό για το μεταβολισμό της λεφλουνομίδης.

Αποβολή

Η αποβολή του A771726 είναι βραδεία και χαρακτηρίζεται από φαινομενική κάθαρση 31 ml/ώρα περίπου. Σε ασθενείς η ημιπερίοδος αποβολής είναι περίπου 2 εβδομάδες. Μετά από χορήγηση μιας ραδιοεπισημασμένης δόσης λεφλουνομίδης, η ραδιενέργεια απεκκρίθηκε εξίσου στα κόπρανα, πιθανόν μέσω αποβολής από τη χολή και τα ούρα. Ο A771726 ανιχνεύεται στα ούρα και στα κόπρανα ακόμη και 36 ημέρες μετά την εφάπαξ χορήγηση. Οι βασικοί μεταβολίτες στα ούρα ήταν

γλυκουρονικά προϊόντα τα οποία προέρχονται από τη λεφλουνομίδη (κυρίως σε δείγματα 0 έως 24 ωρών) και ένα παράγωγο οξανιλικού οξέος του A771726. Ο κυρίαρχος μεταβολίτης στα κόπρανα ήταν ο A771726.

Αποδείχθηκε στον άνθρωπο ότι η από του στόματος χορήγηση εναιωρήματος ενεργοποιημένου άνθρακα σε κόνη ή χολεστυραμίνης προκαλεί ταχεία και σημαντική αύξηση του ρυθμού αποβολής του A771726 και μείωση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος (βλ. παράγραφο 4.9). Αυτό πιστεύεται ότι επιτυγχάνεται με κάποιο μηχανισμό γαστρεντερικής διαπίδυσης και/ή με διακοπή της εντεροηπατικής ανακύκλωσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η λεφλουνομίδη χορηγήθηκε από του στόματος ως εφάπαξ δόση 100 mg σε 3 ασθενείς υπό αιμοδιύλιση και σε 3 ασθενείς υπό συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD). Η φαρμακοκινητική του μεταβολίτη A771726 σε άτομα υπό συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD) φάνηκε ότι ήταν παρόμοια με εκείνη των υγιών εθελοντών. Ταχύτερη αποβολή του μεταβολίτη A771726 παρατηρήθηκε σε άτομα υπό αιμοδιύλιση, γεγονός που δεν οφειλόταν στην απομάκρυνση του φαρμακευτικού προϊόντος με το διάλυμα αιμοκάθαρσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την αγωγή ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία. Ο δραστικός μεταβολίτης A771726 δεσμεύεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες και αποβάλλεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού και απέκκρισης από τη χολή. Σε ηπατική δυσλειτουργία οι διαδικασίες αυτές δυνατόν να επηρεασθούν.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του A771726 μετά την από του στόματος χορήγηση λεφλουνομιδης έχει μελετηθεί σε 73 παιδιατρικούς ασθενείς με πολυαρθρική μορφή νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ηλικίες που κυμαίνονται από 3 έως 17 έτη. Τα αποτελέσματα από μία πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση αυτών των δοκιμών έδειξαν ότι οι παιδιατρικοί ασθενείς με βάρος σώματος ≤ 40 kg παρουσιάζουν μειωμένη συστηματική έκθεση (μετρούμενη με C_{ss}) του A771726 σχετικά με τους ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε ηλικιωμένους (> 65 ετών) είναι περιορισμένα αλλά συμφωνούν με τη φαρμακοκινητική σε πιο νεαρούς ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η λεφλουνομίδη χορηγούμενη από του στόματος και ενδοπεριτοναϊκά αξιολογήθηκε σε μελέτες οξείας τοξικότητας σε ποντίκια και αρουραίους. Μετά την από του στόματος επαναλαμβανόμενη χορήγηση λεφλουνομιδης σε ποντίκια για 3 μήνες, σε αρουραίους και σκύλους για διάρκεια 6 μηνών και σε πιθήκους για 1 μήνα παρατηρήθηκε ότι στα μεγαλύτερα όργανα στόχους για τοξικότητα περιλαμβάνονται ο μυελός των οστών, το αίμα, ο γαστρεντερικός σωλήνας, το δέρμα, ο σπλήνας, ο θύμος και οι λεμφαδένες. Οι κυριότερες επιδράσεις ήταν αναιμία, λευκοπενία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων και πανμυελοπάθεια καθώς απεικονίζουν το βασικό τρόπο δράσης του συστατικού (αναστολή σύνθεσης του DNA). Σε αρουραίους και σκύλους ανευρέθησαν σωμάτια του Heinz και/ή σωμάτια του Howell – Jolly. Άλλες επιδράσεις που εντοπίστηκαν στην καρδιά, στο ήπαρ, στον κερατοειδή και στον αναπνευστικό σωλήνα μπορούν να εξηγηθούν ως λοιμώξεις λόγω της ανοσοκαταστολής. Η τοξικότητα στα ζώα βρέθηκε σε δόσεις ισοδύναμες των θεραπευτικών δόσεων για τους ανθρώπους.

Η λεφλουνομίδη δεν είναι μεταλλαξιογόνος. Παρ' όλα αυτά, ο δευτερεύων μεταβολίτης TFMA (4-τριφλουορομεθουλανιλίνη) προκάλεσε ρήξη ή θραύση των χρωμοσωμάτων και σημειακή μετάλλαξη

in vitro, ενώ τα διαθέσιμα στοιχεία δεν είναι επαρκή ως προς το δυναμικό του να εκδηλώσει αυτή τη δράση *in vivo*.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους η λεφλουνομίδη δεν εμφάνισε ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση. Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε ποντίκια παρουσιάστηκε αυξημένη συχνότητα κακοήθους λεμφώματος στην ομάδα των αρρένων με την υψηλότερη δόση, γεγονός που θεωρείται ότι οφείλεται στην ανοσοκατασταλτική δράση της λεφλουνομιδης. Στα θήλεα ποντίκια παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα, δοσοεξαρτώμενη, βρογχοκυψελιδικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων των πνευμόνων. Δεν είναι βέβαιη η σημασία των ευρημάτων στα ποντίκια σε σχέση με την κλινική χρήση της λεφλουνομιδης.

Η λεφλουνομίδη δεν έχει αντιγονικές ιδιότητες σε μοντέλα πειραματόζωων.

Η λεφλουνομίδη είναι εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις εντός του θεραπευτικού εύρους για τους ανθρώπους και σε μελέτες τοξικότητας μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα αναπαραγωγικά όργανα των αρρένων. Η γονιμότητα δεν μειώθηκε.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Άμυλο αραβοσίτου

Ποβιδόνη (E1201)

Κροσποβιδόνη (E1202)

Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές άνυδρο

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Λακτόζη μονοϋδρική

Επικάλυψη:

Τάλκης (E553b)

Υπρομελλόζη (E464)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κυψέλη: Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Φιάλη: Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη: Κυψέλη από φύλλο αλουμινίου. Συσκευασίες: 30 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Φιάλη: Φιάλη των 100 ml με φαρδύ στόμιο από HDPE, με βιδωτό πόμα με ενσωματωμένο

περιέκτη με ξηραντικό υλικό, που περιέχει είτε 30, είτε 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμιά ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D – 65 926 Frankfurt am Main
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/118/001-004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 02 Σεπτεμβρίου 1999
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 02 Σεπτεμβρίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arava 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg λεφλουνομίδης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Κάθε δισκίο περιέχει 72 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Κιτρινωπό έως υποκίτρινο τριγωνικό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, στη μία πλευρά του οποίου φέρει το διακριτικό γνώρισμα ZBO.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η λεφλουνομίδα ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με:

- οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα ως «αντιρευματικό φάρμακο τροποποιητικό της νόσου» (DMARD),
- οξεία ψωριασική αρθρίτιδα.

Πρόσφατη ή ταυτόχρονη θεραπεία με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά αντιρευματικά φάρμακα τροποποιητικά της νόσου (DMARDs) (π.χ. μεθοτρεξάτη) μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Γι' αυτό, η έναρξη της θεραπείας με λεφλουνομίδα θα πρέπει να ληφθεί προσεκτικά υπόψη σε συνδυασμό με την αναλογία οφέλους/κινδύνου.

Επιπλέον, μετάταξη από τη λεφλουνομίδα σε ένα άλλο DMARD χωρίς να ακολουθήσει η διαδικασία έκπλυσης (βλ. παράγραφο 4.4) μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα επιπρόσθετων κινδύνων για ανεπιθύμητες ενέργειες ακόμη και για μεγάλο διάστημα μετά τη μετάταξη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται από γιατρούς που έχουν εμπειρία στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της ψωριασικής αρθρίτιδας.

Η αλανινοαμινοτρανσφεράση (ALT) ή γλουταμική πυροσταφυλική τρανσαμινάση ορού (SGPT) και μια γενική εξέταση αίματος που να περιλαμβάνει τον τύπο των λευκών και τα αιμοπετάλια, πρέπει να ελέγχονται συγχρόνως και με την ίδια συχνότητα:

- πριν από την έναρξη της λεφλουνομίδης,
- κάθε δύο εβδομάδες κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και
- στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

- Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα: η θεραπεία με λεφλουνομίδα αρχίζει συνήθως με 100 mg ως δόση φόρτισης, εφάπαξ ημερησίως για 3 ημέρες. Παράλειψη της δόσης φόρτισης πιθανόν να μειώσει

τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 5.1).

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 10 mg έως 20 mg λεφλουνομίδης εφάπαξ ημερησίως ανάλογα με τη βαρύτητα (ενεργότητα) της νόσου.

- Στην ψωριασική αρθρίτιδα: η θεραπεία με λεφλουνομίδη αρχίζει συνήθως με 100 mg ως δόση φόρτισης, εφάπαξ ημερησίως για 3 ημέρες.
Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 20 mg λεφλουνομίδης εφάπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θεραπευτική δράση συνήθως εμφανίζεται μετά από 4-6 εβδομάδες και δυνατόν να υπάρξει περαιτέρω βελτίωση μετά από 4-6 μήνες.

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπιας μορφής νεφρική ανεπάρκεια.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Arava δε συνιστάται σε ασθενείς κάτω των 18 ετών, επειδή η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του δεν έχουν τεκμηριωθεί στη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Arava είναι για από του στόματος χρήση. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, με επαρκή ποσότητα υγρών. Το ποσοστό απορρόφησης της λεφλουνομίδης δεν επηρεάζεται αν ληφθεί με την τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία (ειδικότερα προηγούμενο σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα) στη δραστική ουσία, στον κύριο δραστικό μεταβολίτη την τεριφλουνομίδη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στο τμήμα 6.1.
- Ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.
- Ασθενείς με βαριάς μορφής καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας, π.χ. AIDS.
- Ασθενείς με σημαντικά διαταραγμένη λειτουργία του μυελού των οστών ή σημαντική αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία ή θρομβοπενία που οφείλεται σε διαφορετικά αίτια από τη ρευματοειδή ή την ψωριασική αρθρίτιδα.
- Ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με μέτριας έως σοβαρής μορφής νεφρική ανεπάρκεια, επειδή δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία σε αυτή την ομάδα των ασθενών.
- Ασθενείς με βαριάς μορφής υποπρωτεϊναιμία, π.χ. σε νεφρωσικό σύνδρομο.
- Έγκυες ή γυναίκες με πιθανότητα τεκνοποίησης οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη και μετά από αυτή όσο χρονικό διάστημα τα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη στο πλάσμα είναι περισσότερο από 0,02 mg/l (βλ. παράγραφο 4.6). Η κύηση πρέπει να έχει αποκλεισθεί πριν από την έναρξη της αγωγής με λεφλουνομίδη.
- Γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά αντιρευματικά φάρμακα

τροποποιητικά της νόσου (DMARDs) (π.χ. μεθοτρεξάτη).

Ο δραστικός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, A771726, έχει μεγάλη ημιπερίοδο ζωής που ανέρχεται συνήθως σε 1-4 εβδομάδες. Μπορεί να παρουσιασθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. ηπατοτοξικότητα, αιματοτοξικότητα ή αλλεργικές αντιδράσεις, βλ. πιο κάτω), ακόμη και αν έχει διακοπεί η αγωγή με λεφλουνομίδη. Γι' αυτό, όταν παρουσιασθούν τέτοιες τοξικότητες ή εάν για οποιοδήποτε άλλο λόγο ο A771726 χρειαστεί να καθαριστεί από το σώμα, η διαδικασία έκπλυσης θα πρέπει να ακολουθηθεί. Η διαδικασία μπορεί να επαναληφθεί όσο είναι κλινικά αναγκαίο.

Σε περίπτωση επιθυμίας προς κύηση ή ακούσιας κύησης για τη διαδικασία έκπλυσης και τις άλλες συνιστώμενες ενέργειες, βλ. παράγραφο 4.6.

Ηπατικές αντιδράσεις

Σπάνια αναφέρθηκαν περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης, περιλαμβανομένων και περιπτώσεων με μοιραία κατάληξη, κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη. Οι περισσότερες των περιπτώσεων εμφανίστηκαν εντός των πρώτων 6 μηνών της αγωγής. Συχνά υπήρξε ταυτόχρονη αγωγή με άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Θεωρείται ουσιώδους σημασίας να ακολουθούνται αυστηρά οι συστάσεις παρακολούθησης.

Η ALT (SGPT) πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της λεφλουνομίδης και με την ίδια συχνότητα με την οποία διενεργείται γενική εξέταση αίματος (κάθε δύο εβδομάδες) κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες.

Για αυξήσεις των τιμών της ALT (SGPT) οι οποίες είναι διπλάσιες έως τριπλάσιες από το ανώτερο όριο των φυσιολογικών, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η μείωση της δόσης από 20 mg σε 10 mg και θα πρέπει να διεξάγεται εβδομαδιαία παρακολούθηση. Η χορήγηση λεφλουνομίδης πρέπει να διακοπεί και να αρχίσει η διαδικασία έκπλυσης, εφόσον η αύξηση των τιμών της ALT (SGPT) εξακολουθεί να είναι μεγαλύτερη από το διπλάσιο του ανώτερου ορίου των φυσιολογικών ή αν η αύξηση των τιμών της ALT είναι μεγαλύτερη από το τριπλάσιο του ανώτερου ορίου των φυσιολογικών τιμών. Συνιστάται να συνεχίζεται η παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων μετά την διακοπή της θεραπείας με λεφλουνομίδη, μέχρι τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων να επανέλθουν στις φυσιολογικές τιμές.

Λόγω του ενδεχόμενου αθροιστικής ηπατοτοξικής δράσης συνιστάται να αποφεύγεται η κατανάλωση οινοπνεύματος κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη.

Επειδή ο ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, A771726, δεσμεύεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες και αποβάλλεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού και απέκκρισης από τη χολή, αναμένεται ότι θα είναι αυξημένα τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα σε ασθενείς με υποπρωτεϊναιμία. Το Arava αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά υποπρωτεϊναιμία ή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Αιματολογικές αντιδράσεις

Μαζί με τον έλεγχο της ALT, θα πρέπει να διενεργείται μια γενική εξέταση αίματος που να περιλαμβάνει τον τύπο των λευκών και τα αιμοπετάλια πριν από την έναρξη της αγωγής με λεφλουνομίδη καθώς επίσης και κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες.

Ο κίνδυνος αιματολογικών διαταραχών αυξάνεται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αναιμία, λευκοπενία ή/και θρομβοπενία καθώς επίσης και σε ασθενείς με διαταραγμένη λειτουργία του μυελού των οστών ή σε εκείνους που είναι σε κίνδυνο καταστολής του μυελού των οστών. Εφόσον παρουσιασθούν τέτοιες δράσεις, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η έκπλυση (βλ. πιο κάτω) προκειμένου να μειωθούν τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα.

Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρών αιματολογικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανόμενης της παγκυτταροπενίας θα πρέπει να διακοπεί το Arava και οποιαδήποτε συνοδός μυελοκατασταλτική

αγωγή και θα πρέπει ν' αρχίσει η διαδικασία έκπλυσης της λεφλουνομίδης.

Συνδυασμοί με άλλες αγωγές

Προς το παρόν δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε τυχαιοποιημένες δοκιμές η συγχορήγηση λεφλουνομίδης με ανθελονοσιακά που χορηγούνται σε ρευματικές νόσους (π.χ. χλωροκίνη και υδροξυχλωροκίνη), ενδομυϊκά ή από του στόματος χορηγούμενο χρυσό, D-πενικιλλαμίνη, αζαθειοπρίνη και άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες περιλαμβανομένων των Αποκλειστών των άλφα Παραγόντων Νέκρωσης Όγκων («Tumour Necrosis Factor alpha-Inhibitors») (με εξαίρεση τη μεθοτρεξάτη, βλ. παράγραφο 4.5). Ο κίνδυνος που σχετίζεται με τη συνδυασμένη θεραπεία, ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένη αγωγή, είναι άγνωστος. Επειδή τέτοια θεραπευτική αγωγή μπορεί να προκαλέσει αθροιστική ή ακόμη και συνεργιστική τοξικότητα (π.χ. ηπατοτοξικότητα ή τοξικότητα του αίματος), δεν συνιστάται συνδυασμός με άλλο DMARD (αντιρευματικό φάρμακο τροποποιητικό της νόσου) (π.χ. μεθοτρεξάτη).

Συγχορήγηση της τεριφλουνομίδης με τη λεφλουνομίδα δεν συνιστάται, αφού η λεφλουνομίδα είναι η μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης.

Μετάταξη σε άλλα φάρμακα

Αφού η λεφλουνομίδα παραμένει αρκετό διάστημα στον οργανισμό, μια μετάταξη σε ένα άλλο DMARD (π.χ. μεθοτρεξάτη) χωρίς να διεξαχθεί η διαδικασία έκπλυσης (βλ. πιο κάτω) μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα επιπρόσθετων κινδύνων ακόμη και για μεγάλο διάστημα μετά τη μετάταξη (π.χ. αλληλεπιδράσεις κινητικής, τοξικότητα οργάνων).

Παρομοίως μια πρόσφατη θεραπεία με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μεθοτρεξάτη) μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Γι' αυτό η έναρξη της θεραπείας με λεφλουνομίδα θα πρέπει να ληφθεί προσεκτικά υπόψη σε συνδυασμό με την αναλογία οφέλους/κινδύνου και συνιστάται πιο στενή παρακολούθηση κατά την αρχική φάση της μετάταξης.

Δερματικές αντιδράσεις

Σε περίπτωση εξελκώσεως του στόματος θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση λεφλουνομίδης.

Σε ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με λεφλουνομίδα αναφέρθηκαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις συνδρόμου Stevens Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση και Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS). Μόλις γίνουν αντιληπτές δερματικές αντιδράσεις ή/και αντιδράσεις των βλεννογόνων οι οποίες δημιουργούν την υποψία για τέτοιες σοβαρές αντιδράσεις τότε το Agava και οποιαδήποτε άλλη ενδεχομένως συνοδός αγωγή θα πρέπει να διακοπούν και να αρχίσει αμέσως η διαδικασία έκπλυσης της λεφλουνομίδης. Σε τέτοιες περιπτώσεις είναι ουσιώδους σημασίας η πλήρης έκπλυση. Σε τέτοιες περιπτώσεις αντενδείκνυται επανέκθεση στη λεφλουνομίδα (βλ. παράγραφο 4.3).

Φλυκταινώδης ψωρίαση και επιδείνωση της ψωρίασης έχουν αναφερθεί μετά από τη χρήση λεφλουνομίδης. Διακοπή της αγωγής πιθανόν να εξεταστεί λαμβάνοντας υπόψη τη νόσο του ασθενούς και το ιστορικό.

Λοιμώξεις

Είναι γνωστό ότι φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες - όπως η λεφλουνομίδα - δυνατόν να ευαισθητοποιήσουν περισσότερο τους ασθενείς σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και των ευκαιριακών λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις, μπορεί να είναι σοβαρότερες από ότι συνήθως και γι' αυτό μπορεί να χρειασθεί πρόωμη και πιο εντατική αγωγή. Στην περίπτωση που παρουσιαστούν μη ελεγχόμενες λοιμώξεις βαριάς μορφής, ίσως κριθεί απαραίτητο να διακοπεί η θεραπεία με λεφλουνομίδα και να ακολουθηθεί διαδικασία έκπλυσης, όπως περιγράφεται πιο κάτω.

Σπάνιες περιπτώσεις Προϊούσας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λεφλουνομίδη μεταξύ άλλων ανοσοκατασταλτικών.

Πριν την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για ενεργή ή μη ενεργή («λανθάνουσα») φυματίωση, σύμφωνα με τις τοπικές συστάσεις. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει το ιατρικό ιστορικό, πιθανή προηγούμενη επαφή με φυματίωση, και/ή κατάλληλη διαλογή όπως ακτινογραφία πνευμόνων, δοκιμασία φυματίνης και/ή δοκιμή γ-ιντερφερόνης, όπως εφαρμόζεται. Υπενθυμίζεται στους συνταγογράφους ο κίνδυνος ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων στη δερματική δοκιμασία στη φυματίνη, ειδικά σε ασθενείς που είναι σοβαρά άρρωστοι ή ανοσοκατασταλμένοι. Οι ασθενείς με ιστορικό φυματίωσης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά λόγω της πιθανότητας επανενεργοποίησης της λοίμωξης.

Αντιδράσεις από το αναπνευστικό

Διάμεση πνευμονοπάθεια, καθώς και σπάνιες περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με λεφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος εμφάνισής τους μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με ιστορικό διάμεσης πνευμονοπάθειας. Η διάμεση πνευμονοπάθεια είναι μια δυνητικά θανατηφόρα διαταραχή, η οποία μπορεί να συμβεί σε οξεία φάση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα πνευμονικά συμπτώματα, όπως βήχας και δύσπνοια, μπορεί να είναι αιτία για διακοπή της θεραπείας και για περαιτέρω διερεύνηση, ανάλογα με την περίπτωση.

Περιφερική νευροπάθεια

Περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Arava. Οι περισσότεροι ασθενείς βελτιώθηκαν μετά από διακοπή του Arava, ωστόσο, αποτελέσματα μελέτης έδειξαν ευρεία μεταβλητότητα και κάποιοι ασθενείς είχαν εμμένοντα συμπτώματα. Ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών, ταυτόχρονη χορήγηση νευροτοξικών φαρμάκων και διαβήτης πιθανόν να αυξάνουν τον κίνδυνο για περιφερική νευροπάθεια. Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει Arava αναπτύξει περιφερική νευροπάθεια, να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της θεραπείας με Arava και να πραγματοποιείται η διαδικασία έκπλυσης του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

Κολίτιδα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεφλουνομίδη έχει αναφερθεί κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της μικροσκοπικής κολίτιδας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεφλουνομίδη και εμφανίζουν ανεξήγητη χρόνια διάρροια πρέπει να υποβάλλονται στις κατάλληλες διαγνωστικές εξετάσεις.

Αρτηριακή πίεση

Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της αγωγής με λεφλουνομίδη και στη συνέχεια περιοδικά.

Αναπαραγωγή (σύσταση για τους άνδρες)

Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι για ενδεχόμενη εμβρυοτοξικότητα που οφείλεται στον άνδρα. Θα πρέπει να διασφαλίζεται αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη.

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο εμβρυοτοξικότητας που οφείλεται στον άνδρα. Εντούτοις, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε πειραματόζωα προκειμένου να εκτιμηθεί αυτός ο ειδικός κίνδυνος. Για να ελαχιστοποιηθεί αυτός ο πιθανός κίνδυνος, οι άνδρες οι οποίοι επιθυμούν να τεκνοποιήσουν θα πρέπει να διακόψουν τη χορήγηση λεφλουνομίδης και να λάβουν 8 g χολεστυραμίνης 3 φορές ημερησίως για 11 ημέρες ή 50 g κόνεως ενεργοποιημένου άνθρακα 4 φορές την ημέρα για 11 ημέρες.

Στη συνέχεια σε κάθε περίπτωση μετρώνται οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα για πρώτη

φορά. Κατόπιν μετά από ένα διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών θα πρέπει να προσδιορίζονται και πάλι οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα. Εφόσον και οι δύο συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι κάτω από 0,02 mg/l και αφού παρέλθει περίοδος αναμονής τουλάχιστον 3 μηνών ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας είναι πολύ μικρός.

Διαδικασία έκπλυσης

Χορηγούνται 8 g χολεστυραμίνης 3 φορές ημερησίως. Εναλλακτικά, χορηγούνται 50 g κόνεως ενεργοποιημένου άνθρακα 4 φορές ημερησίως. Η διάρκεια μιας πλήρους έκπλυσης είναι συνήθως 11 ημέρες. Η διάρκεια μπορεί να τροποποιηθεί σε σχέση με τις κλινικές ή εργαστηριακές μεταβλητές.

Λακτόζη

Το Arava περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Παρεμβολή στον προσδιορισμό των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεφλουνομίδη και/ή τεριφλουνομίδη (του δραστικού μεταβολίτη της λεφλουνομίδης) ενδέχεται να προκύψει εσφαλμένη μείωση κατά τη μέτρηση των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου ανάλογα με τον τύπο της συσκευής ανάλυσης ασβεστίου που θα χρησιμοποιηθεί (π.χ. συσκευή ανάλυσης αερίων αίματος). Ως εκ τούτου, εκφράστηκαν αμφιβολίες σχετικά με την αξιοπιστία των μειωμένων επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου που παρατηρούνται σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με λεφλουνομίδη ή τεριφλουνομίδη. Στην περίπτωση αμφισβητούμενων μετρήσεων, συνιστάται ο προσδιορισμός της συνολικής συγκέντρωσης των επιπέδων ασβεστίου ορού διορθωμένων ως προς τη λευκοματίνη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Δυνατόν να εμφανισθούν αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες σε περίπτωση πρόσφατης χρήσης ή συγχορήγησης της λεφλουνομίδης με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα ή όταν ακολουθεί η αγωγή με λεφλουνομίδη χωρίς περίοδο έκπλυσης από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. επίσης οδηγίες όσον αφορά στο συνδυασμό με άλλες αγωγές, παράγραφο 4.4). Γι' αυτό, συνιστάται πιο στενή παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων και αιματολογικών παραμέτρων κατά την αρχική φάση της μετάταξης.

Μεθοτρεξάτη

Σε μια μικρή μελέτη (n=30) κατά τη συγχορήγηση λεφλουνομίδης (10-20 mg ημερησίως) με μεθοτρεξάτη (10-25 mg εβδομαδιαία) σε 5 από τους 30 ασθενείς παρουσιάστηκε 2πλάσια – 3πλάσια αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Οι αυξήσεις μειώθηκαν στους 2 ασθενείς μετά από συνέχιση και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων και σε 3 μετά από διακοπή της λεφλουνομίδης. Σε άλλους 5 ασθενείς εμφανίστηκε τριπλάσια αύξηση. Σε όλους αυτούς τους ασθενείς οι τιμές επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα, σε 2 μετά από διακοπή και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων και στους 3 με διακοπή της λεφλουνομίδης.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν διαπιστώθηκε κάποια φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της λεφλουνομίδης (10-20 mg/ημέρα) και της μεθοτρεξάτης (10-25 mg/εβδομάδα).

Εμβολιασμοί

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των εμβολιασμών κατά τη θεραπευτική αγωγή με τη λεφλουνομίδη. Ο εμβολιασμός με ζώντα εξασθενημένα εμβόλια, ωστόσο, δεν συνιστάται. Η μακρά ημίσεια ζωή της λεφλουνομίδης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν σχεδιάζεται η χορήγηση ενός ζώντος εξασθενημένου εμβολίου μετά τη

διακοπή του Leflunomide Winthrop.

Βαρφαρίνη

Έχουν υπάρξει αναφορές περιστατικών αυξημένου χρόνου προθρομβίνης, όταν η λεφλουνομίδη και η βαρφαρίνη συγχωρηγήθηκαν. Μια φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με τη βαρφαρίνη παρατηρήθηκε με τον A771726 σε μια κλινική φαρμακολογική μελέτη (βλ. παρακάτω). Επομένως, όταν η βαρφαρίνη συγχωρηγείται, συνιστάται στενή παρακολούθηση του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR).

ΜΣΑΦ/Κορτικοστεροειδή

Εάν ο ασθενής λαμβάνει ήδη μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και/ή κορτικοστεροειδή, αυτά μπορούν να συνεχιστούν μετά την έναρξη της λεφλουνομίδης.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη λεφλουνομίδη:

Χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένος άνθρακας

Συνιστάται στους ασθενείς που λαμβάνουν λεφλουνομίδη να μην λαμβάνουν χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα σε κόνι επειδή αυτό οδηγεί σε ταχεία και σημαντική μείωση της συγκέντρωσης του A771726 (ο ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης: βλ. επίσης παράγραφο 5) στο πλάσμα. Σαν υπεύθυνος μηχανισμός θεωρείται η διακοπή της εντεροηπατικής ανακύκλωσης ή/και μέσω γαστρεντερικής διαπίδυσης του A771726.

Αναστολείς και επαγωγείς του CYP450

Μελέτες αναστολής *in vitro* σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια υποδηλώνουν ότι το κυτόχρωμα P450 (CYP) 1A2, 2C19 και 3A4 εμπλέκονται στο μεταβολισμό της λεφλουνομίδης. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης *in vivo* με τη λεφλουνομίδη και τη σιμετιδίνη [μη ειδικός ήπιος αποκλειστής του κυτοχρώματος (CYP) P450] εντοπίστηκε έλλειψη σημαντικής επίδρασης στην έκθεση του A771726. Μετά από συγχωρήγηση εφάπαξ δόσης λεφλουνομίδης σε άτομα που ελάμβαναν πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης (μη ειδικός επαγωγέας του κυτοχρώματος P450), τα μέγιστα επίπεδα του A771726 αυξήθηκαν κατά 40% περίπου, ενώ η AUC δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Ο μηχανισμός της δράσης αυτής δεν είναι σαφής.

Επίδραση της λεφλουνομίδης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε μια μελέτη όπου συγχωρηγήθηκε η λεφλουνομίδη με κάποιο τριφασικό, από του στόματος χορηγούμενο, αντισυλληπτικό χάπι, το οποίο περιείχε 30 μg αιθθυλοοιστραδιόλης σε υγιείς εθελόντριες δεν παρατηρήθηκε μείωση της αντισυλληπτικής δράσης και η φαρμακοκινητική του A771726 ήταν εντός των αναμενόμενων ορίων. Μια φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τα από του στόματος αντισυλληπτικά παρατηρήθηκε με τον A771726 (βλ. παρακάτω).

Οι ακόλουθες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες αλληλεπίδρασης διενεργήθηκαν με τον A771726 (κύριος δραστικός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης). Επειδή παρόμοιες αλληλεπιδράσεις φαρμάκου με φάρμακο δεν μπορούν να αποκλειστούν για τη λεφλουνομίδη στις συνιστώμενες δόσεις, τα ακόλουθα αποτελέσματα και συστάσεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με λεφλουνομίδη:

Επίδραση στη ρεπαγλινίδη (υπόστρωμα του CYP2C8)

Υπήρξε μια αύξηση στη μέση C_{max} και AUC της ρεπαγλινίδης (1,7 και 2,4 φορές, αντίστοιχα), μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του A771726, υποδηλώνοντας ότι ο A771726 είναι ένας αναστολέας του CYP2C8 *in vivo*. Επομένως, συνιστάται παρακολούθηση των ασθενών με ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP2C8, όπως η ρεπαγλινίδη, η πακλιταξέλη, η πιουλιταζόνη ή η ροσιγλιταζόνη, αφού ενδέχεται να έχουν υψηλότερη έκθεση.

Επίδραση στη καφεΐνη (υπόστρωμα CYP1A2)

Επαναλαμβανόμενες δόσεις του A771726 μείωσαν τη μέση C_{max} και AUC της καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP1A2) κατά 18% και 55%, αντίστοιχα, υποδηλώνοντας ότι ο A771726 ενδέχεται να είναι ένας ήπιος επαγωγέας του CYP1A2 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP1A2 (όπως η δουλοξετίνη, η αλοσετρόνη, η θεοφυλλίνη και η τιζανιδίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής, επειδή μπορούν να οδηγήσουν στη μείωση της αποτελεσματικότητας αυτών των προϊόντων.

Επίδραση στα υποστρώματα του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 (OAT3)

Υπήρξε μια αύξηση στη μέση C_{max} και AUC της κεφακλόρης (1,43 και 1,54 φορά, αντίστοιχα), μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του A771726, υποδηλώνοντας ότι ο A771726 είναι ένας αναστολέας του OAT3 *in vivo*. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγείται με υποστρώματα του OAT3, όπως η κεφακλόρη, η βενζυλπενικιλίνη, η σιπροφλοξασίνη, η ινδομεθακίνη, η κετοπροφαΐνη, η φουροσεμίδη, η σιμετιδίνη, η μεθοτρεξάτη, η ζιδοβουδίνη.

Επίδραση στο BCRP (Breast Cancer Resistance Protein – Πρωτεΐνη Αντίστασης του Καρκίνου του Μαστού) και/ή υποστρώματα του πολυπεπτιδίου B1 και B3 μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP1B1/B3)

Υπήρξε μια αύξηση στη μέση C_{max} και AUC της ροσουβαστατίνης (2,65 και 2,51 φορές, αντίστοιχα), μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του A771726. Ωστόσο, δεν υπήρξε εμφανής επίδραση αυτής της αύξησης της έκθεσης της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα στη δράση της αναγωγάσης HMG-CoA. Εάν χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα, η δόση της ροσουβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg εφάπαξ ημερησίως. Για άλλα υποστρώματα της BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, τοποτεκάνη, σουλφασαλαζίνη, δαουνουμπικίνη, δοξουμπικίνη) και της οικογένειας OATP ειδικά για τους αναστολείς της αναγωγάσης HMG-CoA (π.χ. σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, μεθοτρεξάτη, νατεγλινίδη, ρεπαγλινίδη, ριφαμπικίνη) η ταυτόχρονη χορήγηση πρέπει επίσης να γίνεται με προσοχή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα υπερβολικής έκθεσης στα φαρμακευτικά προϊόντα και θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Επίδραση στο από του στόματος αντισυλληπτικό (0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλης και 0,15 mg λεβονοργεστρέλης)

Υπήρξε μια αύξηση στη μέση C_{max} και AUC_{0-24} της αιθινυλοιστραδιόλης (1,58 και 1,54 φορά, αντίστοιχα) και C_{max} και AUC_{0-24} της λεβονοργεστρέλης (1,33 και 1,41 φορά, αντίστοιχα) μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του A771726. Αν και αυτή η αλληλεπίδραση δεν αναμένεται να επηρεάσει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο τύπος της θεραπευτικής αγωγής του από στόματος αντισυλληπτικού.

Επίδραση στη βαρφαρίνη (υπόστρωμα του CYP2C9)

Επαναλαμβανόμενες δόσεις του A771726 δεν είχαν κάποια επίδραση στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης S, υποδηλώνοντας ότι ο A771726 δεν είναι ούτε αναστολέας, ούτε επαγωγέας του CYP2C9. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια μείωση 25% στην κορυφή του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR) όταν ο A771726 συγχορηγήθηκε με βαρφαρίνη όπως συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη μόνη. Επομένως, όταν η βαρφαρίνη συγχορηγείται, συνιστάται στενή παρακολούθηση του INR.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν υπόνοιες ότι ο ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, A771726 προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το Agava αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 2 χρόνια μετά (βλ. παρακάτω «περίοδος αναμονής») ή έως 11 ημέρες μετά τη θεραπεία (βλ. παρακάτω συντομευμένη «περίοδος έκπλυσης»).

Η ασθενής θα πρέπει να γνωρίζει ότι εφόσον παρουσιασθεί καθυστέρηση της εμμήνου ρύσεως ή για οποιοδήποτε λόγο υπάρχει υποψία κύησης, θα πρέπει να ενημερώσει αμέσως τον ιατρό για να διεξαχθεί τεστ κύησης και στην περίπτωση που είναι θετικό, τότε ο ιατρός θα πρέπει να συζητήσει με την ασθενή τον πιθανό κίνδυνο για την κύηση. Με την αρχική καθυστέρηση του κύκλου είναι δυνατό, εφόσον μειωθούν ταχύως τα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη από το αίμα εφαρμόζοντας τη διαδικασία αποβολής του φαρμάκου, όπως περιγράφεται πιο κάτω, να ελαττωθεί ο κίνδυνος για το έμβρυο από τη λεφλουνομίδη.

Σε μία μικρή προοπτική μελέτη σε γυναίκες (n=64), οι οποίες έμειναν ακούσια έγκυες ενόσω λάμβαναν λεφλουνομίδη για όχι περισσότερο από τρεις εβδομάδες μετά τη σύλληψη και ακολούθησαν μια διαδικασία έκπλυσης του φαρμάκου, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές (p=0,13) στη συνολική συχνότητα των μειζόνων δομικών ανωμαλιών (5,4%) συγκρινόμενη με τις δύο ομάδες σύγκρισης [4,2% στην αντίστοιχη ομάδα ασθένειας (n=108) και 4,2% σε υγιείς έγκυες γυναίκες (n=78)].

Σε γυναίκες που βρίσκονται σε αγωγή με λεφλουνομίδη και επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, συνιστάται μια από τις ακόλουθες διαδικασίες προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι το έμβρυο δεν εκτίθεται σε τοξικές συγκεντρώσεις του A771726 (συγκέντρωση στόχος < 0,02 mg/l):

Περίοδος αναμονής

Για παρατεταμένη περίοδο αναμένεται ότι τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα θα είναι πάνω από 0,02 mg/l. Αναμένεται ότι η συγκέντρωση θα μειωθεί < 0,02 mg/l 2 χρόνια μετά τη διακοπή της αγωγής με λεφλουνομίδη.

Μετά από περίοδο αναμονής για 2 χρόνια, μετρώνται την πρώτη φορά οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα. Κατόπιν οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα θα πρέπει να προσδιορισθούν ακόμη μια φορά αφού παρέλθει διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών. Εφόσον και οι δύο συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι < 0,02 mg/l δεν αναμένεται κίνδυνος τερατογένεσης.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη δοκιμασία του δείγματος, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή με τον τοπικό του αντιπρόσωπο (βλ. παράγραφο 7).

Διαδικασία έκπλυσης

Αφού σταματήσει η αγωγή με λεφλουνομίδη:

- χορηγούνται 8 g χολεστυραμίνης 3 φορές ημερησίως για χρονικό διάστημα 11 ημερών,
- εναλλακτικά χορηγούνται 50 g κόνεως ενεργοποιημένου άνθρακα 4 φορές ημερησίως για χρονικό διάστημα 11 ημερών.

Παρ' όλα αυτά ακόμη και αν ακολουθηθεί κάποια από τις διαδικασίες έκπλυσης, απαιτείται επιβεβαίωση με τις 2 χωριστές δοκιμασίες αφού παρέλθει διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών και μια περίοδος αναμονής ενάμιση μήνα από τον πρώτο προσδιορισμό, που οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι < 0,02 mg/l ως τη γονιμοποίηση.

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μετά τη διακοπή της αγωγής απαιτείται περίοδος αναμονής για 2 χρόνια προτού μείνουν έγκυες. Στην περίπτωση που θεωρηθεί ότι δεν είναι δυνατή η περίοδος αναμονής για περίπου 2 χρόνια με χρήση αξιόπιστης αντισύλληψης, συνιστάται προληπτικά η έναρξη μιας διαδικασίας έκπλυσης.

Τόσο η χολεστυραμίνη όσο και ο ενεργοποιημένος άνθρακας σε κόνι μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση των οιστρογόνων και προγεσταγόνων, έτσι ώστε να μην είναι δυνατό να διασφαλιστεί αξιόπιστη αντισύλληψη με τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά κατά τη διαδικασία έκπλυσης με χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα σε κόνι. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών

μεθόδων αντισύλληψης.

Θηλασμός

Από μελέτες σε πειραματόζωα προκύπτει ότι η λεφλουνομίδη ή οι μεταβολίτες της διέρχονται στο μητρικό γάλα. Γι' αυτό, γυναίκες που θηλάζουν δεν επιτρέπεται να λαμβάνουν λεφλουνομίδη.

Γονιμότητα

Αποτελέσματα μελετών γονιμότητας σε ζώα δεν έχουν δείξει επίδραση στην αρσενική και θηλυκή γονιμότητα, αλλά παρατηρήθηκαν επιβλαβείς επιδράσεις στα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Εφόσον παρουσιασθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τέτοιες όπως ζάλη μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα του ασθενή να συγκεντρωθεί και να αντιδράσει ανάλογα. Σε τέτοιες περιπτώσεις οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση και το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη λεφλουνομίδη είναι: ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης, λευκοπενία, παραισθησία, κεφαλαλγία, ζάλη, διάρροια, ναυτία, έμετος, διαταραχές του στοματικού βλεννογόνου (π.χ. αφθώδης στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος), κοιλιακό άλγος, αυξημένη απώλεια μαλλιών, έκζεμα, εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος), κνησμός, ξηροδερμία, τενοντοθηκίτιδα, αυξημένη CPK, ανορεξία, απώλεια σωματικού βάρους (συνήθως μη σημαντική), εξασθένηση, ελαφρές αλλεργικές αντιδράσεις και αύξηση των ηπατικών παραμέτρων [τρανσαμινάσες (ιδιαίτερα της ALT), λιγότερο συχνά της γάμμα-GT, της αλκαλικής φωσφατάσης, της χολερυθρίνης].

Ταξινόμηση της αναμενόμενης συχνότητας:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Σπάνιες: σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σήψης η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα.

Όπως και άλλοι παράγοντες με ενδεχόμενη ανοσοκατασταλτική δράση, η λεφλουνομίδη μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και των ευκαιριακών λοιμώξεων (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Επομένως μπορεί να αυξηθεί η ολική συχνότητα των λοιμώξεων (ειδικότερα η ρινίτιδα, η βρογχίτιδα και η πνευμονία).

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Ο κίνδυνος κακοήθειας, ειδικότερα λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών, αυξάνεται με τη χρήση κάποιων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές: λευκοπενία (λευκοκύτταρα $> 2 \text{ G/l}$)

Όχι συχνές: αναιμία, ελαφρά θρομβοπενία (αιμοπετάλια $< 100 \text{ G/l}$)

Σπάνιες: πανκυτταροπενία (πιθανόν με μηχανισμό αναστολής της παραγωγής), λευκοπενία (λευκοκύτταρα <2 G/l), ηωσινοφιλία
Πολύ σπάνιες: ακοκκιοκυτταραιμία

Πρόσφατα, η συγχρηγήση ή η διαδοχική χρήση δυνητικά μυελοτοξικών φαρμάκων πιθανόν να σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο αιματολογικών επιδράσεων.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές: ελαφρές αλλεργικές αντιδράσεις
Πολύ σπάνιες: σοβαρές αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, αγγειίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της δερματικής νεκρωτικής αγγειίτιδας

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: αυξημένη CPK
Όχι συχνές: υποκαλιαιμία, υπερλιπιδαιμία, υποφωσφοραιμία
Σπάνιες: αυξημένη LDH
Μη γνωστές: υποουριχαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: άγχος

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: παραισθησία, κεφαλαλγία, ζάλη, περιφερική νευροπάθεια

Καρδιακές διαταραχές

Συχνές: ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης
Σπάνιες: σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Σπάνιες: διάμεση πνευμονοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονίτιδας), η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα
Μη γνωστή: πνευμονική υπέρταση

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της μικροσκοπικής κολίτιδας όπως λεμφοκυτταρική κολίτιδα, κολλαγονική κολίτιδα, διάρροια, ναυτία, έμετος, διαταραχές του στοματικού βλεννογόνου (π.χ. αφθώδης στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος), κοιλιακό άλγος
Όχι συχνές: διαταραχές γεύσης
Πολύ σπάνιες: παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνές: αύξηση των ηπατικών παραμέτρων [τρανσαμινάσες (ιδιαίτερα της ALT), λιγότερο συχνά της γάμα-GT, της αλκαλικής φωσφατάσης, της χολερυθρίνης]
Σπάνιες: ηπατίτιδα, ίκτερος/χολόσταση
Πολύ σπάνιες: σοβαρή βλάβη του ήπατος όπως ηπατική ανεπάρκεια και οξεία νέκρωση του ήπατος που μπορεί να αποβεί θανατηφόρος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: αυξημένη απώλεια μαλλιών, έκζεμα, εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος), κνησμός, ξηροδερμία
Όχι συχνές: κνίδωση
Πολύ σπάνιες: τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα
Μη γνωστές: δερματικός ερυθματώδης λύκος, φλυκταινώδης ψωρίαση ή επιδείνωση της ψωρίασης, Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: τενοντοθηκίτιδα

Όχι συχνές: ρήξη τένοντα

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές: νεφρική ανεπάρκεια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Μη γνωστές: οριακές (αναστρέψιμες) μειώσεις των συγκεντρώσεων του σπέρματος, του ολικού αριθμού σπερματοζωαρίων και της ταχείας κινητικότητας

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: ανορεξία, απώλεια σωματικού βάρους (συνήθως μη σημαντική), εξασθένηση

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Υπήρξαν αναφορές χρόνιας υπέρβασης της δοσολογίας σε ασθενείς που έλαβαν Arava σε ημερήσιες δόσεις, οι οποίες ήταν πέντε φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη ημερήσια δοσολογία καθώς επίσης αναφορές για οξεία υπέρβαση της δοσολογίας σε ενήλικες και παιδιά. Στην πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων υπερδοσολογίας δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συμφωνούν με το προφίλ ασφάλειας της λεφλουνομίδης είναι: υπογαστρικό άλγος, ναυτία, διάρροια, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, αναιμία, λευκοπενία, κνησμός και εξάνθημα.

Αντιμετώπιση

Στην περίπτωση που εμφανισθεί υπερδοσολογία ή τοξικότητα, συνιστάται χολεστυραμίνη ή άνθρακας προκειμένου να επιταχυνθεί η αποβολή. Όταν χορηγήθηκε από του στόματος χολεστυραμίνη σε δόση των 8 g, 3 φορές την ημέρα για 24 ώρες σε τρεις υγιείς εθελοντές μειώθηκαν τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα κατά 40% περίπου εντός 24 ωρών και 49%-65% εντός 48 ωρών.

Παρατηρήθηκε ότι μετά από τη χορήγηση ενεργοποιημένου άνθρακα (κόνις που γίνεται εναιώρημα) από του στόματος ή μέσω του ρινογαστρικού σωλήνα (50 g ανά 6ωρο για 24 ώρες) μειώθηκαν οι συγκεντρώσεις του δραστικού μεταβολίτη A771726 στο πλάσμα σε ποσοστό 37% εντός 24 ωρών και σε ποσοστό 48% εντός 48 ωρών.

Αυτές οι διαδικασίες έκπλυσης μπορεί να επαναληφθούν, αν είναι αναγκαίο κλινικά.

Μελέτες τόσο κατά την εφαρμογή αιμοδιύλισης όσο και υπό συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD) έδειξαν ότι ο A771726, κύριος μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, δεν είναι διαλυτός.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA13.
Φαρμακολογία σε ανθρώπους

Η λεφλουνομίδη είναι ένας αντιρευματικός παράγοντας, τροποποιητικός της νόσου με ιδιότητες ανασταλτικές του πολλαπλασιασμού.

Φαρμακολογία σε ζώα

Η λεφλουνομίδη είναι δραστική σε μοντέλα πειραματόζωων με αρθρίτιδα καθώς και με άλλες αυτοάνοσες νόσους ή και μεταμόσχευση, κυρίως αν χορηγηθεί κατά τη φάση ευαισθητοποίησης. Έχει ανοσορρυθμιστικά/ανοσοκατασταλτικά χαρακτηριστικά, δρα ως ανασταλτικός παράγοντας του πολλαπλασιασμού και παρουσιάζει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.

Σε μοντέλα πειραματόζωων με αυτοάνοσο νόσο, όταν χορηγήθηκε η λεφλουνομίδη κατά την πρόιμη φάση της εξέλιξης της νόσου παρουσιάστηκε η μέγιστη προφυλακτική δράση.

In vivo μεταβολίζεται ταχέως και σχεδόν πλήρως στο A771726, ο οποίος είναι δραστικός *in vitro* και θεωρείται ότι είναι υπεύθυνος για το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Μηχανισμός δράσης

Ο A771726, ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομιδης, αναστέλλει το ένζυμο διϋδροοροτική αφυδρογονάση (DHODH) στους ανθρώπους και επιδεικνύει ανασταλτική του πολλαπλασιασμού δράση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σε 4 ελεγχόμενες μελέτες (1 φάσης II και 3 φάσης III) παρουσιάστηκε η αποτελεσματικότητα του Arava στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Στη μελέτη φάσης II, μελέτη YU203, τυχαιοποιήθηκαν 402 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε placebo (n=102), σε 5 mg (n=95), σε 10 mg (n=101) ή 25 mg/ημέρα (n=104) λεφλουνομιδης. Η διάρκεια αγωγής ήταν 6 μήνες.

Σε όλους τους ασθενείς κατά τις μελέτες φάσης III χορηγήθηκε μια αρχική δόση 100 mg λεφλουνομιδης για 3 ημέρες.

Στη μελέτη MN301 τυχαιοποιήθηκαν 358 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε 20 mg λεφλουνομιδης ημερησίως (n=133), σε 2 g σουλφασαλαζίνης την ημέρα (n=133) ή σε placebo (n=92). Η διάρκεια της αγωγής ήταν 6 μήνες.

Η μελέτη MN303 ήταν μια προαιρετική, 6μηνη τυφλή συνέχιση της MN301 χωρίς τη χορήγηση placebo, καταλήγοντας σε μια σύγκριση λεφλουνομιδης με σουλφασαλαζίνη επί 12 μήνες.

Στη μελέτη MN302 τυχαιοποιήθηκαν 999 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε 20 mg λεφλουνομιδης ημερησίως (n=501) ή σε 7,5 mg μεθοτρεξάτης την εβδομάδα τα οποία αυξήθηκαν σε 15 mg εβδομαδιαίως (n=498). Η συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού οξέος ήταν προαιρετική και χορηγήθηκε μόνο σε 10% των ασθενών. Η διάρκεια της αγωγής ήταν 12 μήνες.

Στη μελέτη US301 τυχαιοποιήθηκαν 482 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε 20 mg λεφλουνομιδης/ημέρα (n=182), σε 7,5 mg μεθοτρεξάτης/εβδομαδιαίως αυξανόμενη σε 15 mg την εβδομάδα (n=182) ή σε placebo (n=118). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν 1 mg φυλλικού οξέος 2 φορές ημερησίως. Η διάρκεια αγωγής ήταν 12 μήνες.

Η λεφλουνομίδη σε ημερήσια δόση τουλάχιστον 10 mg (10-25 mg στη μελέτη YU203, 20 mg στις μελέτες MN301 και US301) ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη έναντι του placebo ως προς τη μείωση των σημείων και συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και στις 3 ελεγχόμενες με placebo μελέτες. Οι δείκτες ανταπόκρισης κατά ACR (Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας) στη μελέτη YU203 ήταν 27,7% έναντι του placebo, 31,9% στα 5 mg, 50,5% στα 10 mg και 54,5% στα 25 mg/ημέρα. Στις μελέτες φάσης III οι δείκτες ανταπόκρισης κατά το ACR για τα 20 mg λεφλουνομιδης ημερησίως έναντι του placebo ήταν 54,6% έναντι 28,6% (μελέτη MN301) και 49,4% έναντι 26,3% (μελέτη US301) αντίστοιχα. Μετά από 12 μηνών συνεχιζόμενη αγωγή, οι δείκτες ανταπόκρισης κατά το ACR στους ασθενείς υπό λεφλουνομίδη ήταν 52,3% (μελέτες MN301/303), 50,5% (μελέτη MN302) και 49,4% (μελέτη US301) συγκρινόμενοι με τους ασθενείς υπό σουλφασαλαζίνη που ήταν 53,8% (μελέτες MN301/303), 64,8% (μελέτη MN302) και 43,9% (μελέτη US301) στους ασθενείς υπό μεθοτρεξάτη. Στη μελέτη MN302 η λεφλουνομίδη ήταν σημαντικά λιγότερο αποτελεσματική από ότι η μεθοτρεξάτη. Παρ' όλα αυτά, στη μελέτη US301 δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ λεφλουνομιδης και μεθοτρεξάτης στις κυρίως

παραμέτρους αποτελεσματικότητας. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ λεφλουνομίδης και σουλφασαλαζίνης (μελέτη MN301). Το αποτέλεσμα από την αγωγή λεφλουνομίδης ήταν εμφανές μετά από 1 μήνα, σταθεροποιήθηκε μέσα σε 3-6 μήνες και συνεχίστηκε καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, παράλληλων ομάδων, μη κατωτερότητας (non-inferiority) συγκρίθηκε η σχετική αποτελεσματικότητα δύο διαφορετικών ημερήσιων δόσεων συντήρησης λεφλουνομίδης, ήτοι 10 mg και 20 mg. Από τα αποτελέσματα μπορεί να συναχθεί ότι η αποτελεσματικότητα που προκύπτει από τη δόση συντήρησης των 20 mg ήταν περισσότερο ευνοϊκή, ενώ, από την άλλη πλευρά, τα αποτελέσματα ως προς την ασφάλεια ευνοούσαν την ημερήσια δόση συντήρησης των 10 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η λεφλουνομίδη μελετήθηκε σε μονή πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, συγκρινόμενη με δραστική ουσία μελέτη σε 94 ασθενείς (47 ανά σκέλος) με πολυαρθρική μορφή νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Οι ασθενείς ήταν 3-17 ετών με ενεργή πολυαρθρική μορφή νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας ανεξάρτητα από τον τύπο έναρξης της νόσου και χωρίς να έχουν λάβει προηγουμένως μεθοτρεξάτη ή λεφλουνομίδη. Σε αυτή τη μελέτη, η δόση φόρτισης και συντήρησης της λεφλουνομίδης βασίστηκε σε 3 κατηγορίες ανάλογα με το σωματικό βάρος: < 20 kg, 20-40 kg και >40 kg. Μετά από 16 εβδομάδες αγωγής, η διαφορά στο ρυθμό απόκρισης ήταν στατιστικά σημαντική για τη μεθοτρεξάτη σύμφωνα με τον ορισμό για βελτίωση της νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας (DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν, η απόκριση διατηρήθηκε για 48 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.2).

Το σχήμα των ανεπιθύμητων ενεργειών της λεφλουνομίδης και της μεθοτρεξάτης φαίνεται να είναι παρόμοιο, αν και η δόση που χορηγήθηκε σε ασθενείς χαμηλού σωματικού βάρους οδήγησε σε σχετικά χαμηλή έκθεση (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτά τα στοιχεία δεν επιτρέπουν αποτελεσματική και ασφαλή δοσολογική σύσταση.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του Arava αποδείχθηκε σε μια ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη 3L01 σε 188 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, στους οποίους χορηγήθηκαν 20 mg ημερησίως. Η διάρκεια της αγωγής ήταν 6 μήνες. Η λεφλουνομίδη σε ημερήσια δόση 20 mg ήταν σημαντικά ανώτερη έναντι του placebo ως προς τη μείωση των συμπτωμάτων της αρθρίτιδας σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα: οι κατά PsARC (δείκτες ανταπόκρισης για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας) ανταποκρίσεις ήταν 59% στην ομάδα της λεφλουνομίδης και 29,7% στην ομάδα του placebo για 6 μήνες ($p<0,0001$). Η αποτελεσματικότητα της λεφλουνομίδης στη βελτίωση της λειτουργίας και στη μείωση των βλαβών δέρματος ήταν μέτρια.

Μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη αξιολόγησε το ποσοστό ανταπόκρισης της κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πρώιμη PA που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν DMARD ($n=121$), κατά την οποία έλαβαν είτε 20 mg, είτε 100 mg λεφλουνομίδης σε δύο παράλληλες ομάδες κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της διπλής τυφλής περιόδου. Η αρχική περίοδος ακολουθήθηκε από μια ανοιχτή περίοδο συντήρησης τριών μηνών, κατά τη διάρκεια της οποίας και οι δύο ομάδες έλαβαν 20 mg λεφλουνομίδης ημερησίως. Κανένα επιπρόσθετο συνολικό όφελος δεν παρατηρήθηκε στον πληθυσμό που μελετήθηκε με τη χρήση του σχήματος με δόση φόρτισης. Τα δεδομένα ασφάλειας που αποκτήθηκαν και από τις δύο ομάδες αγωγής ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της λεφλουνομίδης, ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό και αυξημένων ηπατικών ενζύμων έτεινε να είναι υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν τη δόση φόρτισης των 100 mg λεφλουνομίδης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η λεφλουνομίδη μετατρέπεται ταχέως στο δραστικό μεταβολίτη, A771726, με μεταβολισμό της πρώτης δόδου (διάνοιξη δακτυλίου) στο τοίχωμα του εντέρου και στο ήπαρ. Σε μια μελέτη με ραδιοεπισημασμένη ^{14}C - λεφλουνομίδη σε τρεις υγιείς εθελοντές δεν ανιχνεύθηκε αμετάβλητη λεφλουνομίδη στο πλάσμα, στα ούρα ή στα κόπρανα. Σε άλλες μελέτες, σπάνια ανιχνεύθηκαν

αμετάβλητα επίπεδα λεφλουνομίδης στο πλάσμα, ωστόσο, ήταν σε επίπεδα πλάσματος των ng/ml. Ο μόνος ραδιοεπισημασμένος μεταβολίτης που ανιχνεύθηκε στο πλάσμα ήταν ο A771726. Ο μεταβολίτης αυτός ευθύνεται ουσιαστικά για όλη την *in vivo* δραστικότητα του Arava.

Απορρόφηση

Τα στοιχεία απέκκρισης από τη μελέτη ¹⁴C έδειξαν ότι απορροφήθηκε τουλάχιστον ποσοστό 82-95% της δόσης. Ο χρόνος επίτευξης μέγιστων συγκεντρώσεων του A771726 στο πλάσμα είναι πολύ ευμετάβλητος. Μετά την εφάπαξ χορήγηση τα μέγιστα επίπεδα του πλάσματος δυνατόν να παρουσιαστούν μετά από 1-24 ώρες. Η λεφλουνομίδη μπορεί να χορηγηθεί με την τροφή, επειδή ο ρυθμός απορρόφησης είναι συγκρίσιμος τόσο με ύπαρξη τροφής όσο και σε κατάσταση νηστείας. Λόγω της πολύ μεγάλης ημιπεριόδου ζωής του A771726 (περίπου 2 εβδομάδες) σε κλινικές μελέτες χορηγήθηκε δόση εφόδου 100 mg για 3 ημέρες προκειμένου να διευκολυνθεί η ταχεία επίτευξη των επιπέδων του A771726 σε σταθερή κατάσταση. Υπολογίζεται ότι χωρίς τη δόση εφόδου απαιτείται χρονικό διάστημα χορήγησης 2 μηνών προκειμένου να επιτευχθούν οι συγκεντρώσεις του πλάσματος σε σταθερή κατάσταση. Σε μελέτες πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του A771726 ήταν γραμμικές σε εύρος δόσης 5 έως 25 mg. Σε αυτές τις μελέτες η κλινική δράση έχει στενή σχέση με τις συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα και με την ημερήσια δόση λεφλουνομίδης. Σε επίπεδο δόσης 20 mg/ημέρα, οι κατά μέσο όρο συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 35 µg/ml. Τα επίπεδα πλάσματος σε σταθερή κατάσταση είναι αυξημένα περίπου κατά 33 έως 35 φορές συγκρινόμενα με εκείνα της εφάπαξ δόσεως.

Κατανομή

Στο πλάσμα των ανθρώπων ο A771726 δεσμεύεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες (λευκωματίνη). Το μη δεσμευμένο κλάσμα του A771726 ήταν 0,62% περίπου. Η δέσμευση του A771726 είναι γραμμική στις συγκεντρώσεις θεραπευτικού εύρους. Η δέσμευση του A771726 παρουσιάστηκε ελαφρώς μειωμένη και περισσότερο ευμετάβλητη στο πλάσμα ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η εκτεταμένη δέσμευση του A771726 με τις πρωτεΐνες μπορεί να προκαλέσει εκτόπιση άλλων φαρμάκων που έχουν υψηλή δέσμευση. Παρ' όλα αυτά μελέτες αλληλεπίδρασης με βαρφαρίνη *in vitro* ως προς τη δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις δεν εμφάνισαν κάποια αλληλεπίδραση. Από παρόμοιες μελέτες φάνηκε ότι η ιβουπροφαίνη και η δικλοφενάκη δεν εκτοπίζουν τον A771726, ενώ το αδέσμευτο κλάσμα του A771726 αυξάνεται κατά 2 έως 3 φορές σε παρουσία της τολβουταμίδης. Ο A771726 εκτόπισε την ιβουπροφαίνη, τη δικλοφενάκη και την τολβουταμίδη ενώ το αδέσμευτο κλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων αυξήθηκε μόνο κατά 10% έως 50%. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι οι δράσεις αυτές έχουν κλινική σημασία. Σύμφωνα με την εκτεταμένη δέσμευση με τις πρωτεΐνες, ο A771726 έχει χαμηλό φαινόμενο όγκο κατανομής (περίπου 11 λίτρα). Δεν υπάρχει κάποια ιδιαίτερη πρόσληψη στα ερυθροκύτταρα.

Βιομετασχηματισμός

Η λεφλουνομίδη μεταβολίζεται σε ένα κυρίαρχο (A771726) και σε πολλούς μικρότερης σημασίας μεταβολίτες συμπεριλαμβανόμενου του TFMA (4-τριφλουορομεθυλανιλίνη). Ο μεταβολικός βιομετασχηματισμός της λεφλουνομίδης σε A771726 και ο επακόλουθος μεταβολισμός του A771726 δεν ελέγχεται από ένα μεμονωμένο ένζυμο και παρατηρήθηκε ότι εντοπίζεται σε κυτταρικά κλάσματα μικροσωμάτων και κυτοσολίων. Από μελέτες αλληλεπίδρασης με σιμετιδίνη (μη ειδικός αποκλειστής του κυτοχρώματος P450) και ριφαμπικίνη (μη ειδικός επαγωγέας του κυτοχρώματος P450) φάνηκε ότι *in vivo* τα ένζυμα CYP ευθύνονται μόνο σε μικρό βαθμό για το μεταβολισμό της λεφλουνομίδης.

Αποβολή

Η αποβολή του A771726 είναι βραδεία και χαρακτηρίζεται από φαινομενική κάθαρση 31 ml/ώρα περίπου. Σε ασθενείς η ημιπερίοδος αποβολής είναι περίπου 2 εβδομάδες. Μετά από χορήγηση μιας ραδιοεπισημασμένης δόσης λεφλουνομίδης, η ραδιενέργεια απεκκρίθηκε εξίσου στα κόπρανα, πιθανόν μέσω αποβολής από τη χολή και τα ούρα. Ο A771726 ανιχνεύεται στα ούρα και στα κόπρανα

ακόμη και 36 ημέρες μετά την εφάπαξ χορήγηση. Οι βασικοί μεταβολίτες στα ούρα ήταν γλυκουρονικά προϊόντα τα οποία προέρχονται από τη λεφλουνομίδη (κυρίως σε δείγματα 0 έως 24 ωρών) και ένα παράγωγο οξανιλικού οξέος του A771726. Ο κυρίαρχος μεταβολίτης στα κόπρανα ήταν ο A771726.

Αποδείχθηκε στον άνθρωπο ότι η από του στόματος χορήγηση εναιωρήματος ενεργοποιημένου άνθρακα σε κόνι ή χολεστουραμίνης προκαλεί ταχεία και σημαντική αύξηση του ρυθμού αποβολής του A771726 και μείωση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος (βλ. παράγραφο 4.9). Αυτό πιστεύεται ότι επιτυγχάνεται με κάποιο μηχανισμό γαστρεντερικής διαπίδυσης και/ή με διακοπή της εντεροηπατικής ανακύκλωσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η λεφλουνομίδη χορηγήθηκε από του στόματος ως εφάπαξ δόση 100 mg σε 3 ασθενείς υπό αιμοδιύλιση και σε 3 ασθενείς υπό συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD). Η φαρμακοκινητική του μεταβολίτη A771726 σε άτομα υπό συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD) φάνηκε ότι ήταν παρόμοια με εκείνη των υγιών εθελοντών. Ταχύτερη αποβολή του μεταβολίτη A771726 παρατηρήθηκε σε άτομα υπό αιμοδιύλιση, γεγονός που δεν οφειλόταν στην απομάκρυνση του φαρμακευτικού προϊόντος με το διάλυμα αιμοκάθαρσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την αγωγή ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία. Ο δραστικός μεταβολίτης A771726 δεσμεύεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες και αποβάλλεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού και απέκκρισης από τη χολή. Σε ηπατική δυσλειτουργία οι διαδικασίες αυτές δυνατόν να επηρεασθούν.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του A771726 μετά την από του στόματος χορήγηση λεφλουνομιδής έχει μελετηθεί σε 73 παιδιατρικούς ασθενείς με πολυαρθρική μορφή νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ηλικίες που κυμαίνονται από 3 έως 17 έτη. Τα αποτελέσματα από μία πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση αυτών των δοκιμών έδειξαν ότι οι παιδιατρικοί ασθενείς με βάρος σώματος ≤ 40 kg παρουσιάζουν μειωμένη συστηματική έκθεση (μετρούμενη με C_{ss}) του A771726 σχετικά με τους ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε ηλικιωμένους (> 65 ετών) είναι περιορισμένα αλλά συμφωνούν με τη φαρμακοκινητική σε πιο νεαρούς ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η λεφλουνομίδη χορηγούμενη από του στόματος και ενδοπεριτοναϊκά αξιολογήθηκε σε μελέτες οξείας τοξικότητας σε ποντίκια και αρουραίους. Μετά την από του στόματος επαναλαμβανόμενη χορήγηση λεφλουνομιδής σε ποντίκια για 3 μήνες, σε αρουραίους και σκύλους για διάρκεια 6 μηνών και σε πιθήκους για 1 μήνα παρατηρήθηκε ότι στα μεγαλύτερα όργανα στόχους για τοξικότητα περιλαμβάνονται ο μυελός των οστών, το αίμα, ο γαστρεντερικός σωλήνας, το δέρμα, ο σπλήνας, ο θύμος και οι λεμφαδένες. Οι κυριότερες επιδράσεις ήταν αναιμία, λευκοπενία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων και πανμυελοπάθεια καθώς απεικονίζουν το βασικό τρόπο δράσης του συστατικού (αναστολή σύνθεσης του DNA). Σε αρουραίους και σκύλους ανευρέθησαν σωματίδια του Heinz και/ή σωματίδια του Howell – Jolly. Άλλες επιδράσεις που εντοπίστηκαν στην καρδιά, στο ήπαρ, στον κερατοειδή και στον αναπνευστικό σωλήνα μπορούν να εξηγηθούν ως λοιμώξεις λόγω της ανοσοκαταστολής. Η τοξικότητα στα ζώα βρέθηκε σε δόσεις ισοδύναμες των θεραπευτικών δόσεων για τους ανθρώπους.

Η λεφλουνομίδη δεν είναι μεταλλαξιογόνος. Παρ' όλα αυτά, ο δευτερεύων μεταβολίτης TFMA

(4-τριφλουρομεθυλανιλίνη) προκάλεσε ρήξη ή θραύση των χρωμοσωμάτων και σημειακή μετάλλαξη *in vitro*, ενώ τα διαθέσιμα στοιχεία δεν είναι επαρκή ως προς το δυναμικό του να εκδηλώσει αυτή τη δράση *in vivo*.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους η λεφλουνομίδη δεν εμφάνισε ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση. Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε ποντίκια παρουσιάστηκε αυξημένη συχνότητα κακοήθους λεμφώματος στην ομάδα των αρρένων με την υψηλότερη δόση, γεγονός που θεωρείται ότι οφείλεται στην ανοσοκατασταλτική δράση της λεφλουνομίδης. Στα θήλεα ποντίκια παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα, δόσοεξαρτώμενη, βρογχοκυψελιδικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων των πνευμόνων. Δεν είναι βέβαιη η σημασία των ευρημάτων στα ποντίκια σε σχέση με την κλινική χρήση της λεφλουνομίδης.

Η λεφλουνομίδη δεν έχει αντιγονικές ιδιότητες σε μοντέλα πειραματόζωων.

Η λεφλουνομίδη είναι εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις εντός του θεραπευτικού εύρους για τους ανθρώπους και σε μελέτες τοξικότητας μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα αναπαραγωγικά όργανα των αρρένων. Η γονιμότητα δεν μειώθηκε.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Άμυλο αραβοσίτου

Ποβιδόνη (E1201)

Κροσποβιδόνη (E1202)

Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές άνυδρο

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Λακτόζη μονοϋδρική.

Επικάλυψη:

Τάλκης (E553b)

Υπρομελλόζη (E464)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000

Σιδήρου ΙΙΙ οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κυψέλη: Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Φιάλη: Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη: Κυψέλη από φύλλο αλουμινίου. Συσκευασίες: 30 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Φιάλη: Φιάλη των 100 ml με φαρδύ στόμιο από HDPE, με βιδωτό πώμα με ενσωματωμένο περιέκτη με ξηραντικό υλικό, που περιέχει 30, 50 ή 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμιά ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D – 65 926 Frankfurt am Main
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/118/005-008
EU/1/99/118/010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 02 Σεπτεμβρίου 1999
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 02 Σεπτεμβρίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arava 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg λεφλουνομίδης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Κάθε δισκίο περιέχει 138,42 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Λευκό έως υπόλευκο, στρογγυλό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, στη μία πλευρά του οποίου φέρει το διακριτικό γνώρισμα ZBP.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η λεφλουνομίδα ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με:

- οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα ως «αντιρευματικό φάρμακο τροποποιητικό της νόσου» (DMARD),
- οξεία ψωριασική αρθρίτιδα.

Πρόσφατη ή ταυτόχρονη θεραπεία με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά αντιρευματικά φάρμακα τροποποιητικά της νόσου (DMARDs) (π.χ. μεθοτρεξάτη) μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Γι' αυτό, η έναρξη της θεραπείας με λεφλουνομίδα θα πρέπει να ληφθεί προσεκτικά υπόψη σε συνδυασμό με την αναλογία οφέλους/κινδύνου.

Επιπλέον, μετάταξη από τη λεφλουνομίδα σε ένα άλλο DMARD χωρίς να ακολουθήσει η διαδικασία έκπλυσης (βλ. παράγραφο 4.4) μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα επιπρόσθετων κινδύνων για ανεπιθύμητες ενέργειες ακόμη και για μεγάλο διάστημα μετά τη μετάταξη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται από γιατρούς που έχουν εμπειρία στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της ψωριασικής αρθρίτιδας.

Η αλανινοαμινοτρανσφεράση (ALT) (ή γλουταμική πυροσταφυλική τρανσαμινάση ορού SGPT) και μια γενική εξέταση αίματος που να περιλαμβάνει τον τύπο των λευκών και τα αιμοπετάλια, πρέπει να ελέγχονται συγχρόνως και με την ίδια συχνότητα:

- πριν από την έναρξη της λεφλουνομίδης,
- κάθε δύο εβδομάδες κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και
- στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

- Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα: η θεραπεία με λεφλουνομίδα αρχίζει συνήθως με 100 mg ως δόση φόρτισης, εφάπαξ ημερησίως για 3 ημέρες. Παράλειψη της δόσης φόρτισης πιθανόν να μειώσει

τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 5.1).

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 10 mg έως 20 mg λεφλουνομίδης εφάπαξ ημερησίως ανάλογα με τη βαρύτητα (ενεργότητα) της νόσου.

- Στην ψωριασική αρθρίτιδα: η θεραπεία με λεφλουνομίδα αρχίζει συνήθως με 100 mg ως δόση φόρτισης, εφάπαξ ημερησίως για 3 ημέρες.
Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 20 mg λεφλουνομίδης εφάπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θεραπευτική δράση συνήθως εμφανίζεται μετά από 4-6 εβδομάδες και δυνατόν να υπάρξει περαιτέρω βελτίωση μετά από 4-6 μήνες.

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπιας μορφής νεφρική ανεπάρκεια.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Arava δε συνιστάται σε ασθενείς κάτω των 18 ετών, επειδή η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του δεν έχουν τεκμηριωθεί στη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Arava είναι για από του στόματος χρήση. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, με επαρκή ποσότητα υγρών. Το ποσοστό απορρόφησης της λεφλουνομίδης δεν επηρεάζεται αν ληφθεί με την τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία (ειδικότερα προηγούμενο σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα) στη δραστική ουσία, στον κύριο δραστικό μεταβολίτη την τεριφλουνομίδα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στο τμήμα 6.1.
- Ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.
- Ασθενείς με βαριάς μορφής καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας, π.χ. AIDS.
- Ασθενείς με σημαντικά διαταραγμένη λειτουργία του μυελού των οστών ή σημαντική αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία ή θρομβοπενία που οφείλεται σε διαφορετικά αίτια από τη ρευματοειδή ή την ψωριασική αρθρίτιδα.
- Ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με μέτριας έως σοβαρής μορφής νεφρική ανεπάρκεια, επειδή δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία σε αυτή την ομάδα των ασθενών.
- Ασθενείς με βαριάς μορφής υποπρωτεϊναιμία, π.χ. σε νεφρωσικό σύνδρομο.
- Έγκυες ή γυναίκες με πιθανότητα τεκνοποίησης οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδα και μετά από αυτή όσο χρονικό διάστημα τα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη στο πλάσμα είναι περισσότερο από 0,02 mg/l (βλ. παράγραφο 4.6). Η κύηση πρέπει να έχει αποκλεισθεί πριν από την έναρξη της αγωγής με λεφλουνομίδα.
- Γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά αντιρευματικά φάρμακα

τροποποιητικά της νόσου (DMARDs) (π.χ. μεθοτρεξάτη).

Ο δραστικός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, A771726, έχει μεγάλη ημιπερίοδο ζωής που ανέρχεται συνήθως σε 1-4 εβδομάδες. Μπορεί να παρουσιασθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. ηπατοτοξικότητα, αιματοτοξικότητα ή αλλεργικές αντιδράσεις, βλ. πιο κάτω), ακόμη και αν έχει διακοπεί η αγωγή με λεφλουνομίδη. Γι' αυτό, όταν παρουσιασθούν τέτοιες τοξικότητες ή εάν για οποιοδήποτε λόγο ο A771726 χρειαστεί να καθαριστεί από το σώμα, η διαδικασία έκπλυσης θα πρέπει να ακολουθηθεί. Η διαδικασία μπορεί να επαναληφθεί όσο είναι κλινικά αναγκαίο.

Σε περίπτωση επιθυμίας προς κύηση ή ακούσιας κύησης για τη διαδικασία έκπλυσης και τις άλλες συνιστώμενες ενέργειες, βλ. παράγραφο 4.6.

Ηπατικές αντιδράσεις

Σπάνια αναφέρθηκαν περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης, περιλαμβανομένων και περιπτώσεων με μοιραία κατάληξη, κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη. Οι περισσότερες των περιπτώσεων εμφανίστηκαν εντός των πρώτων 6 μηνών της αγωγής. Συχνά υπήρξε ταυτόχρονη αγωγή με άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Θεωρείται ουσιώδους σημασίας να ακολουθούνται αυστηρά οι συστάσεις παρακολούθησης.

Η ALT (SGPT) πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της λεφλουνομίδης και με την ίδια συχνότητα με την οποία διενεργείται γενική εξέταση αίματος (κάθε δύο εβδομάδες) κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες.

Για αυξήσεις των τιμών της ALT (SGPT) οι οποίες είναι διπλάσιες έως τριπλάσιες από το ανώτερο όριο των φυσιολογικών, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η μείωση της δόσης από 20 mg σε 10 mg και θα πρέπει να διεξάγεται εβδομαδιαία παρακολούθηση. Η χορήγηση λεφλουνομίδης πρέπει να διακοπεί και να αρχίσει η διαδικασία έκπλυσης, εφόσον η αύξηση των τιμών της ALT (SGPT) εξακολουθεί να είναι μεγαλύτερη από το διπλάσιο του ανώτερου ορίου των φυσιολογικών ή αν η αύξηση των τιμών της ALT είναι μεγαλύτερη από το τριπλάσιο του ανώτερου ορίου των φυσιολογικών τιμών. Συνιστάται να συνεχίζεται η παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων μετά την διακοπή της θεραπείας με λεφλουνομίδη, μέχρι τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων να επανέλθουν στις φυσιολογικές τιμές.

Λόγω του ενδεχόμενου αθροιστικής ηπατοτοξικής δράσης συνιστάται να αποφεύγεται η κατανάλωση οινοπνεύματος κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη.

Επειδή ο ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, A771726, δεσμεύεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες και αποβάλλεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού και απέκκρισης από τη χολή, αναμένεται ότι θα είναι αυξημένα τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα σε ασθενείς με υποπρωτεϊναιμία. Το Arava αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά υποπρωτεϊναιμία ή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Αιματολογικές αντιδράσεις

Μαζί με τον έλεγχο της ALT, θα πρέπει να διενεργείται μια γενική εξέταση αίματος που να περιλαμβάνει τον τύπο των λευκών και τα αιμοπετάλια πριν από την έναρξη της αγωγής με λεφλουνομίδη καθώς επίσης και κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες.

Ο κίνδυνος αιματολογικών διαταραχών αυξάνεται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αναιμία, λευκοπενία ή/και θρομβοπενία καθώς επίσης και σε ασθενείς με διαταραγμένη λειτουργία του μυελού των οστών ή σε εκείνους που είναι σε κίνδυνο καταστολής του μυελού των οστών. Εφόσον παρουσιασθούν τέτοιες δράσεις, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η έκπλυση (βλ. πιο κάτω) προκειμένου να μειωθούν τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα.

Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρών αιματολογικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανόμενης της παγκυτταροπενίας θα πρέπει να διακοπεί το Arava και οποιαδήποτε συνοδός μυελοκατασταλτική

αγωγή και θα πρέπει ν' αρχίσει η διαδικασία έκπλυσης της λεφλουνομίδης.

Συνδυασμοί με άλλες αγωγές

Προς το παρόν δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε τυχαιοποιημένες δοκιμές η συγχορήγηση λεφλουνομίδης με ανθελονοσιακά που χορηγούνται σε ρευματικές νόσους (π.χ. χλωροκίνη και υδροξυχλωροκίνη), ενδομυϊκά ή από του στόματος χορηγούμενο χρυσό, D-πενικιλλαμίνη, αζαθειοπρίνη και άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες περιλαμβανομένων των Αποκλειστών των άλφα Παραγόντων Νέκρωσης Όγκων («Tumour Necrosis Factor alpha-Inhibitors») (με εξαίρεση τη μεθοτρεξάτη, βλ. παράγραφο 4.5). Ο κίνδυνος που σχετίζεται με τη συνδυασμένη θεραπεία, ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένη αγωγή, είναι άγνωστος. Επειδή τέτοια θεραπευτική αγωγή μπορεί να προκαλέσει αθροιστική ή ακόμη και συνεργιστική τοξικότητα (π.χ. ηπατοτοξικότητα ή τοξικότητα του αίματος), δεν συνιστάται συνδυασμός με άλλο DMARD (αντιρευματικό φάρμακο τροποποιητικό της νόσου) (π.χ. μεθοτρεξάτη).

Συγχορήγηση της τεριφλουνομίδης με τη λεφλουνομίδα δεν συνιστάται, αφού η λεφλουνομίδα είναι η μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης.

Μετάταξη σε άλλα φάρμακα

Αφού η λεφλουνομίδα παραμένει αρκετό διάστημα στον οργανισμό, μια μετάταξη σε ένα άλλο DMARD (π.χ. μεθοτρεξάτη) χωρίς να διεξαχθεί η διαδικασία έκπλυσης (βλ. πιο κάτω) μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα επιπρόσθετων κινδύνων ακόμη και για μεγάλο διάστημα μετά τη μετάταξη (π.χ. αλληλεπιδράσεις κινητικής, τοξικότητα οργάνων).

Παρομοίως μια πρόσφατη θεραπεία με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μεθοτρεξάτη) μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Γι' αυτό η έναρξη της θεραπείας με λεφλουνομίδα θα πρέπει να ληφθεί προσεκτικά υπόψη σε συνδυασμό με την αναλογία οφέλους/κινδύνου και συνιστάται πιο στενή παρακολούθηση κατά την αρχική φάση της μετάταξης.

Δερματικές αντιδράσεις

Σε περίπτωση εξελκώσεως του στόματος θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση λεφλουνομίδης.

Σε ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με λεφλουνομίδα αναφέρθηκαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις συνδρόμου Stevens Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση και Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS). Μόλις γίνουν αντιληπτές δερματικές αντιδράσεις ή/και αντιδράσεις των βλεννογόνων οι οποίες δημιουργούν την υποψία για τέτοιες σοβαρές αντιδράσεις τότε το Agava και οποιαδήποτε άλλη ενδεχομένως συνοδός αγωγή θα πρέπει να διακοπούν και να αρχίσει αμέσως η διαδικασία έκπλυσης της λεφλουνομίδης. Σε τέτοιες περιπτώσεις είναι ουσιώδους σημασίας η πλήρης έκπλυση. Σε τέτοιες περιπτώσεις αντενδείκνυται επανέκθεση στη λεφλουνομίδα (βλ. παράγραφο 4.3).

Φλυκταινώδης ψωρίαση και επιδείνωση της ψωρίασης έχουν αναφερθεί μετά από τη χρήση λεφλουνομίδης. Διακοπή της αγωγής πιθανόν να εξεταστεί λαμβάνοντας υπόψη τη νόσο του ασθενούς και το ιστορικό.

Λοιμώξεις

Είναι γνωστό ότι φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες - όπως η λεφλουνομίδα - δυνατόν να ευαισθητοποιήσουν περισσότερο τους ασθενείς σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και των ευκαιριακών λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις, μπορεί να είναι σοβαρότερες από ότι συνήθως και γι' αυτό μπορεί να χρειασθεί πρόωμη και πιο εντατική αγωγή. Στην περίπτωση που παρουσιαστούν μη ελεγχόμενες λοιμώξεις βαριάς μορφής, ίσως κριθεί απαραίτητο να διακοπεί η θεραπεία με λεφλουνομίδα και να ακολουθηθεί διαδικασία έκπλυσης, όπως περιγράφεται πιο κάτω.

Σπάνιες περιπτώσεις Προϊούσας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λεφλουνομίδη μεταξύ άλλων ανοσοκατασταλτικών.

Πριν την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για ενεργή ή μη ενεργή («λανθάνουσα») φυματίωση, σύμφωνα με τις τοπικές συστάσεις. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει το ιατρικό ιστορικό, πιθανή προηγούμενη επαφή με φυματίωση, και/ή κατάλληλη διαλογή όπως ακτινογραφία πνευμόνων, δοκιμασία φυματίνης και/ή δοκιμή γ-ιντερφερόνης, όπως εφαρμόζεται. Υπενθυμίζεται στους συνταγογράφους ο κίνδυνος ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων στη δερματική δοκιμασία στη φυματίνη, ειδικά σε ασθενείς που είναι σοβαρά άρρωστοι ή ανοσοκατασταλμένοι. Οι ασθενείς με ιστορικό φυματίωσης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά λόγω της πιθανότητας επανενεργοποίησης της λοίμωξης.

Αντιδράσεις από το αναπνευστικό

Διάμεση πνευμονοπάθεια, καθώς και σπάνιες περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με λεφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος εμφάνισής τους μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με ιστορικό διάμεσης πνευμονοπάθειας. Η διάμεση πνευμονοπάθεια είναι μια δυνητικά θανατηφόρα διαταραχή, η οποία μπορεί να συμβεί σε οξεία φάση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα πνευμονικά συμπτώματα, όπως βήχας και δύσπνοια, μπορεί να είναι αιτία για διακοπή της θεραπείας και για περαιτέρω διερεύνηση, ανάλογα με την περίπτωση.

Περιφερική νευροπάθεια

Περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Arava. Οι περισσότεροι ασθενείς βελτιώθηκαν μετά από διακοπή του Arava, ωστόσο, αποτελέσματα μελέτης έδειξαν ευρεία μεταβλητότητα και κάποιοι ασθενείς είχαν εμμένοντα συμπτώματα. Ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών, ταυτόχρονη χορήγηση νευροτοξικών φαρμάκων και διαβήτης πιθανόν να αυξάνουν τον κίνδυνο για περιφερική νευροπάθεια. Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει Arava αναπτύξει περιφερική νευροπάθεια, να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της θεραπείας με Arava και να πραγματοποιείται η διαδικασία έκπλυσης του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

Κολίτιδα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεφλουνομίδη έχει αναφερθεί κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της μικροσκοπικής κολίτιδας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεφλουνομίδη και εμφανίζουν ανεξήγητη χρόνια διάρροια πρέπει να υποβάλλονται στις κατάλληλες διαγνωστικές εξετάσεις.

Αρτηριακή πίεση

Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της αγωγής με λεφλουνομίδη και στη συνέχεια περιοδικά.

Αναπαραγωγή (σύσταση για τους άνδρες)

Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι για ενδεχόμενη εμβρυοτοξικότητα που οφείλεται στον άνδρα. Θα πρέπει να διασφαλίζεται αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη.

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο εμβρυοτοξικότητας που οφείλεται στον άνδρα. Εντούτοις, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε πειραματόζωα προκειμένου να εκτιμηθεί αυτός ο ειδικός κίνδυνος. Για να ελαχιστοποιηθεί αυτός ο πιθανός κίνδυνος, οι άνδρες οι οποίοι επιθυμούν να τεκνοποιήσουν θα πρέπει να διακόψουν τη χορήγηση λεφλουνομίδης και να λάβουν 8 g χολεστυραμίνης 3 φορές ημερησίως για 11 ημέρες ή 50 g κόνεως ενεργοποιημένου άνθρακα 4 φορές την ημέρα για 11 ημέρες.

Στη συνέχεια σε κάθε περίπτωση μετρώνται οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα για πρώτη

φορά. Κατόπιν μετά από ένα διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών θα πρέπει να προσδιορίζονται και πάλι οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα. Εφόσον και οι δύο συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι κάτω από 0,02 mg/l και αφού παρέλθει περίοδος αναμονής τουλάχιστον 3 μηνών ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας είναι πολύ μικρός.

Διαδικασία έκπλυσης

Χορηγούνται 8 g χολεστυραμίνης 3 φορές ημερησίως. Εναλλακτικά, χορηγούνται 50 g κόνεως ενεργοποιημένου άνθρακα 4 φορές ημερησίως. Η διάρκεια μιας πλήρους έκπλυσης είναι συνήθως 11 ημέρες. Η διάρκεια μπορεί να τροποποιηθεί σε σχέση με τις κλινικές ή εργαστηριακές μεταβλητές.

Λακτόζη

Το Arava περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Παρεμβολή στον προσδιορισμό των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεφλουνομίδη και/ή τεριφλουνομίδη (του δραστικού μεταβολίτη της λεφλουνομίδης) ενδέχεται να προκύψει εσφαλμένη μείωση κατά τη μέτρηση των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου ανάλογα με τον τύπο της συσκευής ανάλυσης ασβεστίου που θα χρησιμοποιηθεί (π.χ. συσκευή ανάλυσης αερίων αίματος). Ως εκ τούτου, εκφράστηκαν αμφιβολίες σχετικά με την αξιοπιστία των μειωμένων επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου που παρατηρούνται σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με λεφλουνομίδη ή τεριφλουνομίδη. Στην περίπτωση αμφισβητούμενων μετρήσεων, συνιστάται ο προσδιορισμός της συνολικής συγκέντρωσης των επιπέδων ασβεστίου ορού διορθωμένων ως προς τη λευκοματίνη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Δυνατόν να εμφανισθούν αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες σε περίπτωση πρόσφατης χρήσης ή συγχορήγησης της λεφλουνομίδης με ηπατοτοξικά ή αιματοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα ή όταν ακολουθεί η αγωγή με λεφλουνομίδη χωρίς περίοδο έκπλυσης από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. επίσης οδηγίες όσον αφορά στο συνδυασμό με άλλες αγωγές, παράγραφο 4.4). Γι' αυτό, συνιστάται πιο στενή παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων και αιματολογικών παραμέτρων κατά την αρχική φάση της μετάταξης.

Μεθοτρεξάτη

Σε μια μικρή μελέτη (n=30) κατά τη συγχορήγηση λεφλουνομίδης (10-20 mg ημερησίως) με μεθοτρεξάτη (10-25 mg εβδομαδιαία) σε 5 από τους 30 ασθενείς παρουσιάστηκε 2πλάσια – 3πλάσια αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Οι αυξήσεις μειώθηκαν στους 2 ασθενείς μετά από συνέχιση και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων και σε 3 μετά από διακοπή της λεφλουνομίδης. Σε άλλους 5 ασθενείς εμφανίστηκε τριπλάσια αύξηση. Σε όλους αυτούς τους ασθενείς οι τιμές επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα, σε 2 μετά από διακοπή και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων και στους 3 με διακοπή της λεφλουνομίδης.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν διαπιστώθηκε κάποια φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της λεφλουνομίδης (10-20 mg/ημέρα) και της μεθοτρεξάτης (10-25 mg/εβδομάδα).

Εμβολιασμοί

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των εμβολιασμών κατά τη θεραπευτική αγωγή με τη λεφλουνομίδη. Ο εμβολιασμός με ζώντα εξασθενημένα εμβόλια, ωστόσο, δεν συνιστάται. Η μακρά ημίσεια ζωή της λεφλουνομίδης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν σχεδιάζεται η χορήγηση ενός ζώντος εξασθενημένου εμβολίου μετά τη

διακοπή του Leflunomide Winthrop.

Βαρφαρίνη

Έχουν υπάρξει αναφορές περιστατικών αυξημένου χρόνου προθρομβίνης, όταν η λεφλουνομίδη και η βαρφαρίνη συγχωρηγήθηκαν. Μια φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με τη βαρφαρίνη παρατηρήθηκε με τον A771726 σε μια κλινική φαρμακολογική μελέτη (βλ. παρακάτω). Επομένως, όταν η βαρφαρίνη συγχωρηγείται, συνιστάται στενή παρακολούθηση του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR).

ΜΣΑΦ/Κορτικοστεροειδή

Εάν ο ασθενής λαμβάνει ήδη μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και/ή κορτικοστεροειδή, αυτά μπορούν να συνεχιστούν μετά την έναρξη της λεφλουνομίδης.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη λεφλουνομίδη:

Χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένος άνθρακας

Συνιστάται στους ασθενείς που λαμβάνουν λεφλουνομίδη να μην λαμβάνουν χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα σε κόνι επειδή αυτό οδηγεί σε ταχεία και σημαντική μείωση της συγκέντρωσης του A771726 (ο ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης: βλ. επίσης παράγραφο 5) στο πλάσμα. Σαν υπεύθυνος μηχανισμός θεωρείται η διακοπή της εντεροηπατικής ανακύκλωσης ή/και μέσω γαστρεντερικής διαπίδυσης του A771726.

Αναστολείς και επαγωγείς του CYP450

Μελέτες αναστολής *in vitro* σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια υποδηλώνουν ότι το κυτόχρωμα P450 (CYP) 1A2, 2C19 και 3A4 εμπλέκονται στο μεταβολισμό της λεφλουνομίδης. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης *in vivo* με τη λεφλουνομίδη και τη σιμετιδίνη [μη ειδικός ήπιος αποκλειστής του κυτοχρώματος (CYP) P450] εντοπίστηκε έλλειψη σημαντικής επίδρασης στην έκθεση του A771726. Μετά από συγχωρήγηση εφάπαξ δόσης λεφλουνομίδης σε άτομα που ελάμβαναν πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης (μη ειδικός επαγωγέας του κυτοχρώματος P450), τα μέγιστα επίπεδα του A771726 αυξήθηκαν κατά 40% περίπου, ενώ η AUC δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Ο μηχανισμός της δράσης αυτής δεν είναι σαφής.

Επίδραση της λεφλουνομίδης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε μια μελέτη όπου συγχωρηγήθηκε η λεφλουνομίδη με κάποιο τριφασικό, από του στόματος χορηγούμενο, αντισυλληπτικό χάπι, το οποίο περιείχε 30 μg αιθυνυλοιστραδιόλης σε υγιείς εθελόντριες δεν παρατηρήθηκε μείωση της αντισυλληπτικής δράσης και η φαρμακοκινητική του A771726 ήταν εντός των αναμενόμενων ορίων. Μια φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τα από του στόματος αντισυλληπτικά παρατηρήθηκε με τον A771726 (βλ. παρακάτω).

Οι ακόλουθες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες αλληλεπίδρασης διενεργήθηκαν με τον A771726 (κύριος δραστικός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης). Επειδή παρόμοιες αλληλεπιδράσεις φαρμάκου με φάρμακο δεν μπορούν να αποκλειστούν για τη λεφλουνομίδη στις συνιστώμενες δόσεις, τα ακόλουθα αποτελέσματα και συστάσεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με λεφλουνομίδη:

Επίδραση στη ρεπαγλινίδη (υπόστρωμα του CYP2C8)

Υπήρξε μια αύξηση στη μέση C_{max} και AUC της ρεπαγλινίδης (1,7 και 2,4 φορές, αντίστοιχα), μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του A771726, υποδηλώνοντας ότι ο A771726 είναι ένας αναστολέας του CYP2C8 *in vivo*. Επομένως, συνιστάται παρακολούθηση των ασθενών με ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP2C8, όπως η ρεπαγλινίδη, η πακλιταξέλη, η πιογλιταζόνη ή η ροσιγλιταζόνη, αφού ενδέχεται να έχουν υψηλότερη έκθεση.

Επίδραση στη καφεΐνη (υπόστρωμα CYP1A2)

Επαναλαμβανόμενες δόσεις του A771726 μείωσαν τη μέση C_{max} και AUC της καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP1A2) κατά 18% και 55%, αντίστοιχα, υποδηλώνοντας ότι ο A771726 ενδέχεται να είναι ένας ήπιος επαγωγέας του CYP1A2 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP1A2 (όπως η δουλοξετίνη, η αλοσετρόνη, η θεοφυλλίνη και η τιζανιδίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής, επειδή μπορούν να οδηγήσουν στη μείωση της αποτελεσματικότητας αυτών των προϊόντων.

Επίδραση στα υποστρώματα του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 (OAT3)

Υπήρξε μια αύξηση στη μέση C_{max} και AUC της κεφακλόρης (1,43 και 1,54 φορά, αντίστοιχα), μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του A771726, υποδηλώνοντας ότι ο A771726 είναι ένας αναστολέας του OAT3 *in vivo*. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγείται με υποστρώματα του OAT3, όπως η κεφακλόρη, η βενζυλπενικιλίνη, η σιπροφλοξασίνη, η ινδομεθακίνη, η κετοπροφαίνη, η φουροσεμίδη, η σιμετιδίνη, η μεθοτρεξάτη, η ζιδοβουδίνη.

Επίδραση στο BCRP (Breast Cancer Resistance Protein – Πρωτεΐνη Αντίστασης του Καρκίνου του Μαστού) και/ή υποστρώματα του πολυπεπτιδίου B1 και B3 μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP1B1/B3)

Υπήρξε μια αύξηση στη μέση C_{max} και AUC της ροσουβαστατίνης (2,65 και 2,51 φορές, αντίστοιχα), μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του A771726. Ωστόσο, δεν υπήρξε εμφανής επίδραση αυτής της αύξησης της έκθεσης της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα στη δράση της αναγωγάσης HMG-CoA. Εάν χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα, η δόση της ροσουβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg εφάπαξ ημερησίως. Για άλλα υποστρώματα της BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, τοποτεκάνη, σουλφασαλαζίνη, δαουνουμπικίνη, δοξουμπικίνη) και της οικογένειας OATP ειδικά για τους αναστολείς της αναγωγάσης HMG-CoA (π.χ. σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, μεθοτρεξάτη, νατεγλινίδη, ρεπαγλινίδη, ριφαμπικίνη) η ταυτόχρονη χορήγηση πρέπει επίσης να γίνεται με προσοχή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα υπερβολικής έκθεσης στα φαρμακευτικά προϊόντα και θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Επίδραση στο από του στόματος αντισυλληπτικό (0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλης και 0,15 mg λεβονοργεστρέλης)

Υπήρξε μια αύξηση στη μέση C_{max} και AUC_{0-24} της αιθινυλοιστραδιόλης (1,58 και 1,54 φορά, αντίστοιχα) και C_{max} και AUC_{0-24} της λεβονοργεστρέλης (1,33 και 1,41 φορά, αντίστοιχα) μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του A771726. Αν και αυτή η αλληλεπίδραση δεν αναμένεται να επηρεάσει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο τύπος της θεραπευτικής αγωγής του από του στόματος αντισυλληπτικού.

Επίδραση στη βαρφαρίνη (υπόστρωμα του CYP2C9)

Επαναλαμβανόμενες δόσεις του A771726 δεν είχαν κάποια επίδραση στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης S, υποδηλώνοντας ότι ο A771726 δεν είναι ούτε αναστολέας, ούτε επαγωγέας του CYP2C9. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια μείωση 25% στην κορυφή του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR) όταν ο A771726 συγχορηγήθηκε με βαρφαρίνη όπως συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη μόνη. Επομένως, όταν η βαρφαρίνη συγχορηγείται, συνιστάται στενή παρακολούθηση του INR.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν υπόνοιες ότι ο ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, A771726 προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το Agava αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 2 χρόνια μετά (βλ. παρακάτω «περίοδος αναμονής») ή έως 11 ημέρες μετά τη θεραπεία (βλ. παρακάτω συντομευμένη «περίοδος έκπλυσης»).

Η ασθενής θα πρέπει να γνωρίζει ότι εφόσον παρουσιασθεί καθυστέρηση της εμμήνου ρύσεως ή για οποιοδήποτε λόγο υπάρχει υποψία κύησης, θα πρέπει να ενημερώσει αμέσως τον ιατρό για να διεξαχθεί τεστ κύησης και στην περίπτωση που είναι θετικό, τότε ο ιατρός θα πρέπει να συζητήσει με την ασθενή τον πιθανό κίνδυνο για την κύηση. Με την αρχική καθυστέρηση του κύκλου είναι δυνατό, εφόσον μειωθούν ταχύως τα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη από το αίμα εφαρμόζοντας τη διαδικασία αποβολής του φαρμάκου, όπως περιγράφεται πιο κάτω, να ελαττωθεί ο κίνδυνος για το έμβρυο από τη λεφλουνομίδη.

Σε μία μικρή προοπτική μελέτη σε γυναίκες (n=64), οι οποίες έμειναν ακούσια έγκυες ενόσω λάμβαναν λεφλουνομίδη για όχι περισσότερο από τρεις εβδομάδες μετά τη σύλληψη και ακολούθησαν μια διαδικασία έκπλυσης του φαρμάκου, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές (p=0,13) στη συνολική συχνότητα των μειζόνων δομικών ανωμαλιών (5,4%) συγκρινόμενη με τις δύο ομάδες σύγκρισης [4,2% στην αντίστοιχη ομάδα ασθένειας (n=108) και 4,2% σε υγιείς έγκυες γυναίκες (n=78)].

Σε γυναίκες που βρίσκονται σε αγωγή με λεφλουνομίδη και επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, συνιστάται μια από τις ακόλουθες διαδικασίες προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι το έμβρυο δεν εκτίθεται σε τοξικές συγκεντρώσεις του A771726 (συγκέντρωση στόχος < 0,02 mg/l):

Περίοδος αναμονής

Για παρατεταμένη περίοδο αναμένεται ότι τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα θα είναι πάνω από 0,02 mg/l. Αναμένεται ότι η συγκέντρωση θα μειωθεί < 0,02 mg/l 2 χρόνια μετά τη διακοπή της αγωγής με λεφλουνομίδη.

Μετά από περίοδο αναμονής για 2 χρόνια, μετρώνται την πρώτη φορά οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα. Κατόπιν οι συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα θα πρέπει να προσδιορισθούν ακόμη μια φορά αφού παρέλθει διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών. Εφόσον και οι δύο συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι < 0,02 mg/l δεν αναμένεται κίνδυνος τερατογένεσης.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη δοκιμασία του δείγματος, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή με τον τοπικό του αντιπρόσωπο (βλ. παράγραφο 7).

Διαδικασία έκπλυσης

Αφού σταματήσει η αγωγή με λεφλουνομίδη:

- χορηγούνται 8 g χολεστυραμίνης 3 φορές ημερησίως για χρονικό διάστημα 11 ημερών,
- εναλλακτικά χορηγούνται 50 g κόνεως ενεργοποιημένου άνθρακα 4 φορές ημερησίως για χρονικό διάστημα 11 ημερών.

Παρ' όλα αυτά ακόμη και αν ακολουθηθεί κάποια από τις διαδικασίες έκπλυσης, απαιτείται επιβεβαίωση με τις 2 χωριστές δοκιμασίες αφού παρέλθει διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών και μια περίοδος αναμονής ενάμιση μήνα από τον πρώτο προσδιορισμό, που οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι < 0,02 mg/l ως τη γονιμοποίηση.

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μετά τη διακοπή της αγωγής απαιτείται περίοδος αναμονής για 2 χρόνια προτού μείνουν έγκυες. Στην περίπτωση που θεωρηθεί ότι δεν είναι δυνατή η περίοδος αναμονής για περίπου 2 χρόνια με χρήση αξιόπιστης αντισύλληψης, συνιστάται προληπτικά η έναρξη μιας διαδικασίας έκπλυσης.

Τόσο η χολεστυραμίνη όσο και ο ενεργοποιημένος άνθρακας σε κόνι μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση των οιστρογόνων και προγεσταγόνων, έτσι ώστε να μην είναι δυνατό να διασφαλιστεί αξιόπιστη αντισύλληψη με τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά κατά τη διαδικασία έκπλυσης με χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα σε κόνι. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών

μεθόδων αντισύλληψης.

Θηλασμός

Από μελέτες σε πειραματόζωα προκύπτει ότι η λεφλουνομίδη ή οι μεταβολίτες της διέρχονται στο μητρικό γάλα. Γι' αυτό, γυναίκες που θηλάζουν δεν επιτρέπεται να λαμβάνουν λεφλουνομίδη.

Γονιμότητα

Αποτελέσματα μελετών γονιμότητας σε ζώα δεν έχουν δείξει επίδραση στην αρσενική και θηλυκή γονιμότητα, αλλά παρατηρήθηκαν επιβλαβείς επιδράσεις στα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Εφόσον παρουσιασθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τέτοιες όπως ζάλη μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα του ασθενή να συγκεντρωθεί και να αντιδράσει ανάλογα. Σε τέτοιες περιπτώσεις οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση και το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη λεφλουνομίδη είναι: ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης, λευκοπενία, παραισθησία, κεφαλαλγία, ζάλη, διάρροια, ναυτία, έμετος, διαταραχές του στοματικού βλεννογόνου (π.χ. αφθώδης στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος), κοιλιακό άλγος, αυξημένη απώλεια μαλλιών, έκζεμα, εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος), κνησμός, ξηροδερμία, τενοντοθηκίτιδα, αυξημένη CPK, ανορεξία, απώλεια σωματικού βάρους (συνήθως μη σημαντική), εξασθένηση, ελαφρές αλλεργικές αντιδράσεις και αύξηση των ηπατικών παραμέτρων [τρανσαμινάσες (ιδιαίτερα της ALT), λιγότερο συχνά της γάμμα-GT, της αλκαλικής φωσφατάσης, της χολερυθρίνης].

Ταξινόμηση της αναμενόμενης συχνότητας:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Σπάνιες: σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σήψης η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα.

Όπως και άλλοι παράγοντες με ενδεχόμενη ανοσοκατασταλτική δράση, η λεφλουνομίδη μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και των ευκαιριακών λοιμώξεων (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Επομένως μπορεί να αυξηθεί η ολική συχνότητα των λοιμώξεων (ειδικότερα η ρινίτιδα, η βρογχίτιδα και η πνευμονία).

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Ο κίνδυνος κακοήθειας, ειδικότερα των λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών αυξάνεται με τη χρήση ορισμένων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές: λευκοπενία (λευκοκύτταρα $> 2 \text{ G/l}$)

Όχι συχνές: αναιμία, ελαφρά θρομβοπενία (αιμοπετάλια $< 100 \text{ G/l}$)

Σπάνιες: πανκυτταροπενία (πιθανόν με μηχανισμό αναστολής της παραγωγής), λευκοπενία (λευκοκύτταρα <2 G/l), ηωσινοφιλία
Πολύ σπάνιες: ακοκκιοκυτταραιμία

Πρόσφατα, η συγχωρήγηση ή η διαδοχική χρήση δυνητικά μυελοτοξικών φαρμάκων πιθανόν να σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο αιματολογικών επιδράσεων.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές: ελαφρές αλλεργικές αντιδράσεις
Πολύ σπάνιες: σοβαρές αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, αγγειίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της δερματικής νεκρωτικής αγγειίτιδας

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: αυξημένη CPK
Όχι συχνές: υποκαλιαιμία, υπερλιπιδαιμία, υποφωσφοραιμία
Σπάνιες: αυξημένη LDH
Μη γνωστές: υποουριχαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: άγχος

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: παραισθησία, κεφαλαλγία, ζάλη, περιφερική νευροπάθεια

Καρδιακές διαταραχές

Συχνές: ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης
Σπάνιες: σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Σπάνιες: διάμεση πνευμονοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονίτιδας), η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα.
Μη γνωστή: πνευμονική υπέρταση

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της μικροσκοπικής κολίτιδας όπως λεμφοκυτταρική κολίτιδα, κολλαγονική κολίτιδα, διάρροια, ναυτία, έμετος, διαταραχές του στοματικού βλεννογόνου (π.χ. αφθώδης στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος), κοιλιακό άλγος.
Όχι συχνές: διαταραχές γεύσης
Πολύ σπάνιες: παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνές: αύξηση των ηπατικών παραμέτρων [τρανσαμινάσες (ιδιαίτερα της ALT), λιγότερο συχνά της γάμα-GT, της αλκαλικής φωσφατάσης, της χολερυθρίνης]
Σπάνιες: ηπατίτιδα, ίκτερος/χολόσταση
Πολύ σπάνιες: σοβαρή βλάβη του ήπατος όπως ηπατική ανεπάρκεια και οξεία νέκρωση του ήπατος που μπορεί να αποβεί θανατηφόρος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: αυξημένη απώλεια μαλλιών, έκζεμα, εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος), κνησμός, ξηροδερμία
Όχι συχνές: κνίδωση
Πολύ σπάνιες: τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα
Μη γνωστές: δερματικός ερυθματώδης λύκος, φλυκταινώδης ψωρίαση ή επιδείνωση της ψωρίασης, Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: τενοντοθηκίτιδα

Όχι συχνές: ρήξη τένοντα

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές: νεφρική ανεπάρκεια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Μη γνωστές: οριακές (αναστρέψιμες) μειώσεις των συγκεντρώσεων του σπέρματος, του ολικού αριθμού σπερματοζωαρίων και της ταχείας κινητικότητας

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: ανορεξία, απώλεια σωματικού βάρους (συνήθως μη σημαντική), εξασθένηση

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Υπήρξαν αναφορές χρόνιας υπέρβασης της δοσολογίας σε ασθενείς που έλαβαν Arava σε ημερήσιες δόσεις, οι οποίες ήταν πέντε φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη ημερήσια δοσολογία καθώς επίσης αναφορές για οξεία υπέρβαση της δοσολογίας σε ενήλικες και παιδιά. Στην πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων υπερδοσολογίας δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συμφωνούν με το προφίλ ασφάλειας της λεφλουνομίδης είναι: υπογαστρικό άλγος, ναυτία, διάρροια, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, αναιμία, λευκοπενία, κνησμός και εξάνθημα.

Αντιμετώπιση

Στην περίπτωση που εμφανισθεί υπερδοσολογία ή τοξικότητα, συνιστάται χολεστυραμίνη ή άνθρακας προκειμένου να επιταχυνθεί η αποβολή. Όταν χορηγήθηκε από του στόματος χολεστυραμίνη σε δόση των 8 g, 3 φορές την ημέρα για 24 ώρες σε τρεις υγιείς εθελοντές μειώθηκαν τα επίπεδα του A771726 στο πλάσμα κατά 40% περίπου εντός 24 ωρών και 49%-65% εντός 48 ωρών.

Παρατηρήθηκε ότι μετά από τη χορήγηση ενεργοποιημένου άνθρακα (κόνις που γίνεται εναιώρημα) από του στόματος ή μέσω του ρινογαστρικού σωλήνα (50 g ανά 6ωρο για 24 ώρες) μειώθηκαν οι συγκεντρώσεις του δραστικού μεταβολίτη A771726 στο πλάσμα σε ποσοστό 37% εντός 24 ωρών και σε ποσοστό 48% εντός 48 ωρών.

Αυτές οι διαδικασίες έκπλυσης μπορεί να επαναληφθούν, αν είναι αναγκαίο κλινικά.

Μελέτες τόσο κατά την εφαρμογή αιμοδιύλισης όσο και υπό συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD) έδειξαν ότι ο A771726, κύριος μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, δεν είναι διαλυτός.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA13.

Φαρμακολογία σε ανθρώπους

Η λεφλουνομίδη είναι ένας αντιρευματικός παράγοντας, τροποποιητικός της νόσου με ιδιότητες ανασταλτικές του πολλαπλασιασμού.

Φαρμακολογία σε ζώα

Η λεφλουνομίδη είναι δραστική σε μοντέλα πειραματόζωων με αρθρίτιδα καθώς και με άλλες αυτοάνοσες νόσους ή και μεταμόσχευση, κυρίως αν χορηγηθεί κατά τη φάση ευαισθητοποίησης. Έχει ανοσορρυθμιστικά/ανοσοκατασταλτικά χαρακτηριστικά, δρα ως ανασταλτικός παράγοντας του πολλαπλασιασμού και παρουσιάζει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.

Σε μοντέλα πειραματόζωων με αυτοάνοσο νόσο, όταν χορηγήθηκε η λεφλουνομίδη κατά την πρόιμη φάση της εξέλιξης της νόσου παρουσιάστηκε η μέγιστη προφυλακτική δράση.

In vivo μεταβολίζεται ταχέως και σχεδόν πλήρως στο A771726, ο οποίος είναι δραστικός *in vitro* και θεωρείται ότι είναι υπεύθυνος για το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Μηχανισμός δράσης

Ο A771726, ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομιδης, αναστέλλει το ένζυμο διϋδροοροτική αφυδρογονάση (DHODH) στους ανθρώπους και επιδεικνύει ανασταλτική του πολλαπλασιασμού δράση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σε 4 ελεγχόμενες μελέτες (1 φάσης II και 3 φάσης III) παρουσιάστηκε η αποτελεσματικότητα του Arava στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Στη μελέτη φάσης II, μελέτη YU203, τυχαιοποιήθηκαν 402 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε placebo (n=102), σε 5 mg (n=95), σε 10 mg (n=101) ή 25 mg/ημέρα (n=104) λεφλουνομιδης. Η διάρκεια αγωγής ήταν 6 μήνες.

Σε όλους τους ασθενείς κατά τις μελέτες φάσης III χορηγήθηκε μια αρχική δόση 100 mg λεφλουνομιδης για 3 ημέρες.

Στη μελέτη MN301 τυχαιοποιήθηκαν 358 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε 20 mg λεφλουνομιδης ημερησίως (n=133), σε 2 g σουλφασαλαζίνης την ημέρα (n=133) ή σε placebo (n=92). Η διάρκεια της αγωγής ήταν 6 μήνες.

Η μελέτη MN303 ήταν μια προαιρετική, 6μηνη τυφλή συνέχιση της MN301 χωρίς τη χορήγηση placebo, καταλήγοντας σε μια σύγκριση λεφλουνομιδης με σουλφασαλαζίνη επί 12 μήνες.

Στη μελέτη MN302 τυχαιοποιήθηκαν 999 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε 20 mg λεφλουνομιδης ημερησίως (n=501) ή σε 7,5 mg μεθοτρεξάτης την εβδομάδα τα οποία αυξήθηκαν σε 15 mg εβδομαδιαίως (n=498). Η συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού οξέος ήταν προαιρετική και χορηγήθηκε μόνο σε 10% των ασθενών. Η διάρκεια της αγωγής ήταν 12 μήνες.

Στη μελέτη US301 τυχαιοποιήθηκαν 482 άτομα με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα σε 20 mg λεφλουνομιδης/ημέρα (n=182), σε 7,5 mg μεθοτρεξάτης/εβδομαδιαίως αυξανόμενη σε 15 mg την εβδομάδα (n=182) ή σε placebo (n=118). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν 1 mg φυλλικού οξέος 2 φορές ημερησίως. Η διάρκεια αγωγής ήταν 12 μήνες.

Η λεφλουνομίδη σε ημερήσια δόση τουλάχιστον 10 mg (10-25 mg στη μελέτη YU203, 20 mg στις μελέτες MN301 και US301) ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη έναντι του placebo ως προς τη μείωση των σημείων και συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και στις 3 ελεγχόμενες με placebo μελέτες. Οι δείκτες ανταπόκρισης κατά ACR (Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας) στη μελέτη YU203 ήταν 27,7% έναντι του placebo, 31,9% στα 5 mg, 50,5% στα 10 mg και 54,5% στα 25 mg/ημέρα. Στις μελέτες φάσης III οι δείκτες ανταπόκρισης κατά το ACR για τα 20 mg λεφλουνομιδης ημερησίως έναντι του placebo ήταν 54,6% έναντι 28,6% (μελέτη MN301) και 49,4% έναντι 26,3% (μελέτη US301) αντίστοιχα. Μετά από 12 μηνών συνεχιζόμενη αγωγή, οι δείκτες ανταπόκρισης κατά το ACR στους ασθενείς υπό λεφλουνομίδη ήταν 52,3% (μελέτες MN301/303), 50,5% (μελέτη MN302) και 49,4% (μελέτη US301) συγκρινόμενοι με τους ασθενείς υπό σουλφασαλαζίνη που ήταν 53,8% (μελέτες MN301/303), 64,8% (μελέτη MN302) και 43,9% (μελέτη US301) στους ασθενείς υπό μεθοτρεξάτη. Στη μελέτη MN302 η λεφλουνομίδη ήταν σημαντικά λιγότερο αποτελεσματική από ότι η μεθοτρεξάτη. Παρ' όλα αυτά, στη μελέτη US301 δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ λεφλουνομιδης και μεθοτρεξάτης στις κυρίως

παραμέτρους αποτελεσματικότητας. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ λεφλουνομίδης και σουλφασαλαζίνης (μελέτη MN301). Το αποτέλεσμα από την αγωγή λεφλουνομίδης ήταν εμφανές μετά από 1 μήνα, σταθεροποιήθηκε μέσα σε 3-6 μήνες και συνεχίστηκε καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής.

Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, παράλληλων ομάδων, μη κατωτερότητας (non-inferiority) συγκρίθηκε η σχετική αποτελεσματικότητα δύο διαφορετικών ημερήσιων δόσεων συντήρησης λεφλουνομίδης, ήτοι 10 mg και 20 mg. Από τα αποτελέσματα μπορεί να συναχθεί ότι η αποτελεσματικότητα που προκύπτει από τη δόση συντήρησης των 20 mg ήταν περισσότερο ευνοϊκή, ενώ, από την άλλη πλευρά, τα αποτελέσματα ως προς την ασφάλεια ευνοούσαν την ημερήσια δόση συντήρησης των 10 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η λεφλουνομίδη μελετήθηκε σε μονή πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, συγκρινόμενη με δραστική ουσία μελέτη σε 94 ασθενείς (47 ανά σκέλος) με πολυαρθρική μορφή νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Οι ασθενείς ήταν 3-17 ετών με ενεργή πολυαρθρική μορφή νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας ανεξάρτητα από τον τύπο έναρξης της νόσου και χωρίς να έχουν λάβει προηγουμένως μεθοτρεξάτη ή λεφλουνομίδη. Σε αυτή τη μελέτη, η δόση φόρτισης και συντήρησης της λεφλουνομίδης βασίστηκε σε 3 κατηγορίες ανάλογα με το σωματικό βάρος: < 20 kg, 20-40 kg και >40 kg. Μετά από 16 εβδομάδες αγωγής, η διαφορά στο ρυθμό απόκρισης ήταν στατιστικά σημαντική για τη μεθοτρεξάτη σύμφωνα με τον ορισμό για βελτίωση της νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας (DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν, η απόκριση διατηρήθηκε για 48 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.2).

Το σχήμα των ανεπιθύμητων ενεργειών της λεφλουνομίδης και της μεθοτρεξάτης φαίνεται να είναι παρόμοιο, αν και η δόση που χορηγήθηκε σε ασθενείς χαμηλού σωματικού βάρους οδήγησε σε σχετικά χαμηλή έκθεση (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτά τα στοιχεία δεν επιτρέπουν αποτελεσματική και ασφαλή δοσολογική σύσταση.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του Arava αποδείχθηκε σε μια ελεγχόμενη τυχαίοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη 3L01 σε 188 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, στους οποίους χορηγήθηκαν 20 mg ημερησίως. Η διάρκεια της αγωγής ήταν 6 μήνες.

Η λεφλουνομίδη σε ημερήσια δόση 20 mg ήταν σημαντικά ανώτερη έναντι του placebo ως προς τη μείωση των συμπτωμάτων της αρθρίτιδας σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα: οι κατά PsARC (δείκτες ανταπόκρισης για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας) ανταποκρίσεις ήταν 59% στην ομάδα της λεφλουνομίδης και 29,7% στην ομάδα του placebo για 6 μήνες ($p<0,0001$). Η αποτελεσματικότητα της λεφλουνομίδης στη βελτίωση της λειτουργίας και στη μείωση των βλαβών δέρματος ήταν μέτρια.

Μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Μια τυχαίοποιημένη μελέτη αξιολόγησε το ποσοστό ανταπόκρισης της κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πρώιμη PA που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν DMARD ($n=121$), κατά την οποία έλαβαν είτε 20 mg, είτε 100 mg λεφλουνομίδης σε δύο παράλληλες ομάδες κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών της διπλής τυφλής περιόδου. Η αρχική περίοδος ακολουθήθηκε από μια ανοιχτή περίοδο συντήρησης τριών μηνών, κατά τη διάρκεια της οποίας και οι δύο ομάδες έλαβαν 20 mg λεφλουνομίδης ημερησίως. Κανένα επιπρόσθετο συνολικό όφελος δεν παρατηρήθηκε στον πληθυσμό που μελετήθηκε με τη χρήση του σχήματος με δόση φόρτισης. Τα δεδομένα ασφαλείας που αποκτήθηκαν και από τις δύο ομάδες αγωγής ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφαλείας της λεφλουνομίδης, ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό και αυξημένων ηπατικών ενζύμων έτεινε να είναι υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν τη δόση φόρτισης των 100 mg λεφλουνομίδης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η λεφλουνομίδη μετατρέπεται ταχέως στο δραστικό μεταβολίτη, A771726, με μεταβολισμό της πρώτης δόσης (διάνοιξη δακτυλίου) στο τοίχωμα του εντέρου και στο ήπαρ. Σε μια μελέτη με

ραδιοεπισημασμένη ^{14}C - λεφλουνομίδη σε τρεις υγιείς εθελοντές δεν ανιχνεύθηκε αμετάβλητη λεφλουνομίδη στο πλάσμα, στα ούρα ή στα κόπρανα. Σε άλλες μελέτες, σπάνια ανιχνεύθηκαν αμετάβλητα επίπεδα λεφλουνομίδης στο πλάσμα, ωστόσο, ήταν σε επίπεδα πλάσματος των ng/ml. Ο μόνος ραδιοεπισημασμένος μεταβολίτης που ανιχνεύθηκε στο πλάσμα ήταν ο A771726. Ο μεταβολίτης αυτός ευθύνεται ουσιαστικά για όλη την *in vivo* δραστικότητα του Arava.

Απορρόφηση

Τα στοιχεία απέκκρισης από τη μελέτη ^{14}C έδειξαν ότι απορροφήθηκε τουλάχιστον ποσοστό 82-95% της δόσης. Ο χρόνος επίτευξης μέγιστων συγκεντρώσεων του A771726 στο πλάσμα είναι πολύ ευμετάβλητος. Μετά την εφάπαξ χορήγηση τα μέγιστα επίπεδα του πλάσματος δυνατόν να παρουσιασθούν μετά από 1-24 ώρες. Η λεφλουνομίδη μπορεί να χορηγηθεί με την τροφή, επειδή ο ρυθμός απορρόφησης είναι συγκρίσιμος τόσο με ύπαρξη τροφής όσο και σε κατάσταση νηστείας. Λόγω της πολύ μεγάλης ημιπεριόδου ζωής του A771726 (περίπου 2 εβδομάδες) σε κλινικές μελέτες χορηγήθηκε δόση εφόδου 100 mg για 3 ημέρες προκειμένου να διευκολυνθεί η ταχεία επίτευξη των επιπέδων του A771726 σε σταθερή κατάσταση. Υπολογίζεται ότι χωρίς τη δόση εφόδου απαιτείται χρονικό διάστημα χορήγησης 2 μηνών προκειμένου να επιτευχθούν οι συγκεντρώσεις του πλάσματος σε σταθερή κατάσταση. Σε μελέτες πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του A771726 ήταν γραμμικές σε εύρος δόσης 5 έως 25 mg. Σε αυτές τις μελέτες η κλινική δράση έχει στενή σχέση με τις συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα και με την ημερήσια δόση λεφλουνομίδης. Σε επίπεδο δόσης 20 mg/ημέρα, οι κατά μέσο όρο συγκεντρώσεις του A771726 στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 35 µg/ml. Τα επίπεδα πλάσματος σε σταθερή κατάσταση είναι αυξημένα περίπου κατά 33 έως 35 φορές συγκρινόμενα με εκείνα της εφάπαξ δόσεως.

Κατανομή

Στο πλάσμα των ανθρώπων ο A771726 δεσμεύεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες (λευκωματίνη). Το μη δεσμευμένο κλάσμα του A771726 ήταν 0,62% περίπου. Η δέσμευση του A771726 είναι γραμμική στις συγκεντρώσεις θεραπευτικού εύρους. Η δέσμευση του A771726 παρουσιάστηκε ελαφρώς μειωμένη και περισσότερο ευμετάβλητη στο πλάσμα ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η εκτεταμένη δέσμευση του A771726 με τις πρωτεΐνες μπορεί να προκαλέσει εκτόπιση άλλων φαρμάκων που έχουν υψηλή δέσμευση. Παρ' όλα αυτά μελέτες αλληλεπίδρασης με βαρφαρίνη *in vitro* ως προς τη δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις δεν εμφάνισαν κάποια αλληλεπίδραση. Από παρόμοιες μελέτες φάνηκε ότι η ιβουπροφαίνη και η δικλοφενάκη δεν εκτοπίζουν τον A771726, ενώ το αδέσμευτο κλάσμα του A771726 αυξάνεται κατά 2 έως 3 φορές σε παρουσία της τολβουταμίδης. Ο A771726 εκτόπισε την ιβουπροφαίνη, τη δικλοφενάκη και την τολβουταμίδη ενώ το αδέσμευτο κλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων αυξήθηκε μόνο κατά 10% έως 50%. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι οι δράσεις αυτές έχουν κλινική σημασία. Σύμφωνα με την εκτεταμένη δέσμευση με τις πρωτεΐνες, ο A771726 έχει χαμηλό φαινόμενο όγκο κατανομής (περίπου 11 λίτρα). Δεν υπάρχει κάποια ιδιαίτερη πρόσληψη στα ερυθροκύτταρα.

Βιομετασχηματισμός

Η λεφλουνομίδη μεταβολίζεται σε ένα κυρίαρχο (A771726) και σε πολλούς μικρότερης σημασίας μεταβολίτες συμπεριλαμβανόμενου του TFMA (4-τριφλουορομεθυλανιλίνη). Ο μεταβολικός βιομετασχηματισμός της λεφλουνομίδης σε A771726 και ο επακόλουθος μεταβολισμός του A771726 δεν ελέγχεται από ένα μεμονωμένο ένζυμο και παρατηρήθηκε ότι εντοπίζεται σε κυτταρικά κλάσματα μικροσωμάτων και κυτοσολίων. Από μελέτες αλληλεπίδρασης με σιμετιδίνη (μη ειδικός αποκλειστής του κυτοχρώματος P450) και ριφαμπικίνη (μη ειδικός επαγωγέας του κυτοχρώματος P450) φάνηκε ότι *in vivo* τα ένζυμα CYP ευθύνονται μόνο σε μικρό βαθμό για το μεταβολισμό της λεφλουνομίδης.

Αποβολή

Η αποβολή του A771726 είναι βραδεία και χαρακτηρίζεται από φαινομενική κάθαρση 31 ml/ώρα περίπου. Σε ασθενείς η ημιπερίοδος αποβολής είναι περίπου 2 εβδομάδες. Μετά από χορήγηση μιας

ραδιοεπισημασμένης δόσης λεφλουνομίδης, η ραδιενέργεια απεκκρίθηκε εξίσου στα κόπρανα, πιθανόν μέσω αποβολής από τη χολή και τα ούρα. Ο A771726 ανιχνεύεται στα ούρα και στα κόπρανα ακόμη και 36 ημέρες μετά την εφάπαξ χορήγηση. Οι βασικοί μεταβολίτες στα ούρα ήταν γλυκουρονικά προϊόντα τα οποία προέρχονται από τη λεφλουνομίδη (κυρίως σε δείγματα 0 έως 24 ωρών) και ένα παράγωγο οξανλικού οξέος του A771726. Ο κυρίαρχος μεταβολίτης στα κόπρανα ήταν ο A771726.

Αποδείχθηκε στον άνθρωπο ότι η από του στόματος χορήγηση εναιωρήματος ενεργοποιημένου άνθρακα σε κόνι ή χολεστουραμίνης προκαλεί ταχεία και σημαντική αύξηση του ρυθμού αποβολής του A771726 και μείωση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος (βλ. παράγραφο 4.9). Αυτό πιστεύεται ότι επιτυγχάνεται με κάποιο μηχανισμό γαστρεντερικής διαπίδωσης και/ή με διακοπή της εντεροηπατικής ανακύκλωσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η λεφλουνομίδη χορηγήθηκε από του στόματος ως εφάπαξ δόση 100 mg σε 3 ασθενείς υπό αιμοδιύλιση και σε 3 ασθενείς υπό συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD). Η φαρμακοκινητική του μεταβολίτη A771726 σε άτομα υπό συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD) φάνηκε ότι ήταν παρόμοια με εκείνη των υγιών εθελοντών. Ταχύτερη αποβολή του μεταβολίτη A771726 παρατηρήθηκε σε άτομα υπό αιμοδιύλιση, γεγονός που δεν οφειλόταν στην απομάκρυνση του φαρμακευτικού προϊόντος με το διάλυμα αιμοκάθαρσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την αγωγή ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία. Ο δραστικός μεταβολίτης A771726 δεσμεύεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες και αποβάλλεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού και απέκκρισης από τη χολή. Σε ηπατική δυσλειτουργία οι διαδικασίες αυτές δυνατόν να επηρεασθούν.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του A771726 μετά την από του στόματος χορήγηση λεφλουνομίδης έχει μελετηθεί σε 73 παιδιατρικούς ασθενείς με πολυαρθρική μορφή νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ηλικίες που κυμαίνονται από 3 έως 17 έτη. Τα αποτελέσματα από μία πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση αυτών των δοκιμών έδειξαν ότι οι παιδιατρικοί ασθενείς με βάρος σώματος ≤ 40 kg παρουσιάζουν μειωμένη συστηματική έκθεση (μετρούμενη με C_{ss}) του A771726 σχετικά με τους ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε ηλικιωμένους (> 65 ετών) είναι περιορισμένα αλλά συμφωνούν με τη φαρμακοκινητική σε πιο νεαρούς ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η λεφλουνομίδη χορηγούμενη από του στόματος και ενδοπεριτοναϊκά αξιολογήθηκε σε μελέτες οξείας τοξικότητας σε ποντίκια και αρουραίους. Μετά την από του στόματος επαναλαμβανόμενη χορήγηση λεφλουνομίδης σε ποντίκια για 3 μήνες, σε αρουραίους και σκύλους για διάρκεια 6 μηνών και σε πιθήκους για 1 μήνα παρατηρήθηκε ότι στα μεγαλύτερα όργανα στόχους για τοξικότητα περιλαμβάνονται ο μυελός των οστών, το αίμα, ο γαστρεντερικός σωλήνας, το δέρμα, ο σπλήνας, ο θύμος και οι λεμφαδένες. Οι κυριότερες επιδράσεις ήταν αναιμία, λευκοπενία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων και πανμυελοπάθεια καθώς απεικονίζουν το βασικό τρόπο δράσης του συστατικού (αναστολή σύνθεσης του DNA). Σε αρουραίους και σκύλους ανευρέθησαν σωματίδια του Heinz και/ή σωματίδια του Howell – Jolly. Άλλες επιδράσεις που εντοπίστηκαν στην καρδιά, στο ήπαρ, στον κερατοειδή και στον αναπνευστικό σωλήνα μπορούν να εξηγηθούν ως λοιμώξεις λόγω της ανοσοκαταστολής. Η τοξικότητα στα ζώα βρέθηκε σε δόσεις ισοδύναμες των θεραπευτικών δόσεων για τους ανθρώπους.

Η λεφλουνομίδη δεν είναι μεταλλαξιόγonos. Παρ' όλα αυτά, ο δευτερεύων μεταβολίτης TFMA (4-τριφλουρομεθυλανιλίνη) προκάλεσε ρήξη ή θραύση των χρωμοσωμάτων και σημειακή μετάλλαξη *in vitro*, ενώ τα διαθέσιμα στοιχεία δεν είναι επαρκή ως προς το δυναμικό του να εκδηλώσει αυτή τη δράση *in vivo*.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους η λεφλουνομίδη δεν εμφάνισε ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση. Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε ποντίκια παρουσιάσθηκε αυξημένη συχνότητα κακοήθους λεμφώματος στην ομάδα των αρρένων με την υψηλότερη δόση, γεγονός που θεωρείται ότι οφείλεται στην ανοσοκατασταλτική δράση της λεφλουνομιδης. Στα θήλεα ποντίκια παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα, δοσοεξαρτώμενη, βρογχοκυψελιδικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων των πνευμόνων. Δεν είναι βέβαιη η σημασία των ευρημάτων στα ποντίκια σε σχέση με την κλινική χρήση της λεφλουνομιδης.

Η λεφλουνομίδη δεν έχει αντιγονικές ιδιότητες σε μοντέλα πειραματόζωων.

Η λεφλουνομίδη είναι εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις εντός του θεραπευτικού εύρους για τους ανθρώπους και σε μελέτες τοξικότητας μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις παρουσιάσθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα αναπαραγωγικά όργανα των αρρένων. Η γονιμότητα δεν μειώθηκε.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Άμυλο αραβοσίτου

Ποβιδόνη (E1201)

Κροσποβιδόνη (E1202)

Τάλκης (E553b)

Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές άνυδρο

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Λακτόζη μονοϋδρική

Επικάλυψη:

Τάλκης (E553b)

Υπρομελλόζη (E464)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη από φύλλο αλουμινίου. Συσκευασίες: 3 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμιά ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D – 65 926 Frankfurt am Main
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/118/009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 02 Σεπτεμβρίου 1999
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 02 Σεπτεμβρίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Sanofi Winthrop Industrie
56, Route de Choisy au Bac
F-60205 Compiègne Cedex
Γαλλία

B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφο 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) οφείλει να διασφαλίσει ότι, όλοι οι ιατροί που αναμένονται να συνταγογραφήσουν/χρησιμοποιήσουν το Arava θα εφοδιαστούν με ένα ιατρικό εκπαιδευτικό υλικό που θα περιέχει τα ακόλουθα:

- Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Το Φύλλο Οδηγιών για τον Ιατρό

Το Φύλλο Οδηγιών για τον Ιατρό πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα κύρια μηνύματα:

- Ότι υπάρχει ο κίνδυνος σοβαρής ηπατικής βλάβης και επομένως η τακτική μέτρηση των επιπέδων της ALT (SGPT) για την παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας είναι σημαντική. Το Φύλλο Οδηγιών που παρέχεται στον Ιατρό πρέπει να παρέχει πληροφορίες για τη μείωση της δόσης, τη διακοπή και τις διαδικασίες έκπλυσης.
- Τον αναγνωρισμένο κίνδυνο της συνεργιστικής ηπατο- ή αιματοτοξικότητας που σχετίζεται με θεραπεία συνδυασμού με κάποιο άλλο αντιρευματικό φάρμακο τροποποιητικό της νόσου (π.χ. μεθοτρεξάτη)
- Ότι υπάρχει κίνδυνος τερατογένεσης και επομένως η κύηση πρέπει να αποφεύγεται μέχρις

όπου τα επίπεδα λεφλουνομίδης στο πλάσμα είναι στα κατάλληλα επίπεδα. Οι ιατροί και οι ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι ότι υπάρχει μια ειδική συμβουλευτική υπηρεσία διαθέσιμη για να παρέχει πληροφορίες για την εργαστηριακή εξέταση των επιπέδων λεφλουνομίδης στο πλάσμα.

- Τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων και την αντένδειξη για χρήση σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.
- Την ανάγκη συμβουλής των ασθενών για τους σημαντικούς κινδύνους που σχετίζονται με τη θεραπεία με λεφλουνομίδα και τις κατάλληλες προφυλάξεις κατά τη χρήση του φαρμάκου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΗΣ ΚΥΨΕΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arava 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λεφλουνομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg λεφλουνομίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. στο φύλλο οδηγιών).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/118/001 για 30 δισκία
EU/1/99/118/002 για 100 δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Arava 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arava 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λεφλουνομίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-Aventis

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΗΣ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arava 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λεφλουνομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg λεφλουνομίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. στο φύλλο οδηγιών).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/118/003 για 30 δισκία
EU/1/99/118/004 για 100 δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Arava 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΤΗΣ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arava 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λεφλουνομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg λεφλουνομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/118/003 για 30 δισκία
EU/1/99/118/004 για 100 δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΗΣ ΚΥΨΕΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arava 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λεφλουνομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg λεφλουνομίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. στο φύλλο οδηγιών).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/118/005 για 30 δισκία
EU/1/99/118/006 για 100 δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Arava 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arava 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λεφλουνομίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-Aventis

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΗΣ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arava 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λεφλουνομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg λεφλουνομίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. στο φύλλο οδηγιών).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/118/007 για 30 δισκία
EU/1/99/118/010 για 50 δισκία
EU/1/99/118/008 για 100 δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Arava 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΤΗΣ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arava 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λεφλουνομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg λεφλουνομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/118/007 για 30 δισκία
EU/1/99/118/010 για 50 δισκία
EU/1/99/118/008 για 100 δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΗΣ ΚΥΨΕΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arava 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λεφλουνομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λεφλουνομίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. στο φύλλο οδηγιών).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

3 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/118/009 για 3 δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Arava 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arava 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λεφλουνομίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-Aventis

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Arava 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λεφλουνομίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών προτού αρχίσετε να παίρνετε το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμη και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Arava και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Arava
3. Πώς να πάρετε το Arava
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Arava
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Arava και ποια είναι η χρήση του

Το Arava ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων τα οποία ονομάζονται αντιρευματικά φάρμακα. Περιέχει τη δραστική ουσία λεφλουνομίδη.

Το Arava χρησιμοποιείται για να θεραπεύσει ενήλικους ασθενείς με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα ή με οξεία ψωριασική αρθρίτιδα.

Στα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας περιλαμβάνονται η φλεγμονή των αρθρώσεων, το οίδημα, η δυσκολία στην κίνηση και το άλγος. Άλλα συμπτώματα που επηρεάζουν ολόκληρο το σώμα αφορούν σε ανορεξία, πυρετό, απώλεια ενέργειας και αναιμία (έλλειψη ερυθροκυττάρων).

Στα συμπτώματα της οξείας ψωριασικής αρθρίτιδας περιλαμβάνονται η φλεγμονή των αρθρώσεων, το οίδημα, η δυσκολία στην κίνηση, το άλγος και οι κόκκινες φολιδώδεις κηλίδες στο δέρμα (βλάβες του δέρματος).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Arava

Μην πάρετε το Arava

- αν είχατε ποτέ εμφανίσει κάποια **αλλεργική** αντίδραση στη λεφλουνομίδη (ειδικότερα μια σοβαρή δερματική αντίδραση, συχνά συνοδευόμενη από πυρετό, άλγος στις αρθρώσεις, κόκκινες κηλίδες στο δέρμα ή φυσαλίδες, π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στο τμήμα 6), ή σε περίπτωση αλλεργίας στην τεριφλουνομίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης),
- αν έχετε οποιοδήποτε **πρόβλημα με το συκώτι**,
- αν έχετε μέτρια έως σοβαρά **προβλήματα με τους νεφρούς**,
- αν έχετε σημαντικά χαμηλό αριθμό **πρωτεϊνών στο αίμα** (υποπρωτεϊναιμία),
- αν πάσχετε από οποιοδήποτε πρόβλημα που επηρεάζει το **ανοσοποιητικό** σας **σύστημα** (π.χ. AIDS),

- αν έχετε κάποιο πρόβλημα με το **μυελό των οστών** σας ή αν έχετε χαμηλό αριθμό ερυθρών ή λευκών κυττάρων στο αίμα σας ή μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων,
- αν πάσχετε από κάποια **σοβαρή λοίμωξη**,
- αν είστε **έγκυος**, πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή θηλάζετε.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό, στο φαρμακοποιό ή στο νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Arava

- αν έχετε ποτέ νοσήσει από **φλεγμονή των πνευμόνων** (διάμεση πνευμονοπάθεια).
- αν είχατε ποτέ **φυματίωση** ή είχατε υπάρξει σε στενή επαφή με κάποιον/α που έχει ή είχε φυματίωση. Ο γιατρός σας ενδέχεται να πραγματοποιήσει εξετάσεις για να δει αν έχετε φυματίωση.
- αν είστε **άνδρας** και επιθυμείτε να γίνετε πατέρας. Επειδή δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι το Arava περνάει στο σπέρμα, πρέπει να χρησιμοποιούνται αξιόπιστα μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Arava. Οι άνδρες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν θα πρέπει να επικοινωνήσουν με το γιατρό τους, ο οποίος θα τους συμβουλεύσει να σταματήσουν να λαμβάνουν το Arava και να πάρουν κάποια φάρμακα προκειμένου να απομακρύνουν το Arava γρήγορα και επαρκώς από τον οργανισμό τους. Θα χρειαστεί τότε να γίνει μια εξέταση αίματος για να επιβεβαιωθεί ότι το Arava έχει απομακρυνθεί ικανοποιητικά από τον οργανισμό σας και στη συνέχεια θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον άλλους 3 μήνες πριν προσπαθήσει να γίνει κάποιος πατέρας.
- εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε κάποια ειδική αιματολογική εξέταση (επιπέδου ασβεστίου). Υπάρχει πιθανότητα εσφαλμένης ανίχνευσης χαμηλών επιπέδων ασβεστίου.

Το Arava μπορεί να προκαλέσει περιστασιακά κάποια προβλήματα με το αίμα, το συκώτι, τους πνεύμονες ή τα νεύρα των χεριών ή των ποδιών σας. Ακόμα πιθανόν να προκαλέσει κάποιες σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις [περιλαμβανομένης της Φαρμακευτικής Αντίδρασης με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)] ή να αυξήσει την πιθανότητα μιας σοβαρής λοίμωξης. Για περισσότερες πληροφορίες πάνω σε αυτά, παρακαλείστε να διαβάσετε την παράγραφο 4 (Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Το DRESS εμφανίζεται αρχικά με συμπτώματα που μοιάζουν με της γρίπης και εξάνθημα στο πρόσωπο, μετά με εκτεταμένο εξάνθημα και υψηλή θερμοκρασία, αυξημένα επίπεδα των ενζύμων του συκωτιού που εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος και αύξηση ενός τύπου λευκοκυττάρων (ηωσινοφιλία) και μεγενθυμένοι λεμφαδένες.

Ο γιατρός σας θα κάνει **εξετάσεις αίματος** ανά τακτά χρονικά διαστήματα, πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με Arava, για να παρακολουθεί τα κύτταρα του αίματος και το συκώτι σας. Ο γιατρός σας θα ελέγχει, επίσης, τακτικά την πίεσή σας γιατί το Arava μπορεί να προκαλέσει αύξηση της πίεσης.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε ανεξήγητη χρόνια διάρροια. Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει πρόσθετες εξετάσεις για διαφορική διάγνωση.

Παιδιά και έφηβοι

Το Arava δεν συνιστάται για χρήση στα παιδιά και στους εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Arava

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει τα φάρμακα που έχουν αποκτηθεί χωρίς συνταγή.

Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό αν παίρνετε:

- άλλα φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, όπως ανθελονοσιακά (π.χ. χλωροκίνη και υδροξυχλωροκίνη), ενδομυϊκά ή από του στόματος χορηγούμενος χρυσός, D-πενικιλλαμίνη, αζαθειοπρίνη και άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ. μεθοτρεξάτη), γιατί αυτοί οι

- συνδυασμοί δεν συνιστώνται,
- βαρφαρίνη (χρησιμοποιείται για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος), επειδή η παρακολούθηση είναι απαραίτητη για τη μείωση του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών αυτού του φαρμάκου
 - τεριφλουνομίδη για την πολλαπλή σκλήρυνση
 - ρεπαγλινίδη, πιογλιταζόνη, νατεγλινίδη ή ροσιγλιταζόνη για το διαβήτη
 - δαουνορουμπικίνη, δοξορουμπικίνη, πακλιταξέλη ή τοποτεκάνη για καρκίνο
 - δουλοξετίνη για την κατάθλιψη, την ακράτεια ούρων ή στη νεφρική ασθένεια στους διαβητικούς
 - αλοσετρόνη για τη διαχείριση της σοβαρής διάρροιας
 - θεοφυλλίνη για το άσθμα
 - τιζανιδίνη, ένα μυοχαλαρωτικό
 - από του στόματος αντισυλληπτικά (που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη)
 - κεφακλόρη, βενζυλπενικιλίνη (πενικιλίνη G), σιπροφλοξασίνη για λοιμώξεις
 - ινδομεθακίνη, κετοπροφαίνη για τον πόνο ή τη φλεγμονή
 - φουροσεμίδη για καρδιακή ασθένεια (διουρητικό, χάπι αποβολής νερού)
 - ζιδοβουδίνη για τη λοίμωξη από HIV
 - ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη για την υπερχοληστερολαιμία (υψηλή χοληστερόλη)
 - σουλφασαλαζίνη για την φλεγμονώδη ασθένεια του εντέρου ή τη ρευματοειδή αρθρίτιδα
 - ένα φάρμακο που ονομάζεται χολεστουραμίνη (χρησιμοποιείται για να μειώσει την υψηλή χοληστερόλη) ή ενεργοποιημένο άνθρακα γιατί αυτά τα φάρμακα μπορούν να μειώσουν την ποσότητα του Agava που απορροφάται από τον οργανισμό.

Αν ήδη παίρνετε κάποιο μη στεροειδές **αντιφλεγμονώδες** φάρμακο (NSAID) και/ή **κορτικοστεροειδή**, μπορείτε να συνεχίσετε να τα παίρνετε μετά την έναρξη της θεραπείας με Agava.

Εμβολιασμοί

Αν πρόκειται να εμβολιασθείτε, ζητείστε από το γιατρό σας να σας δώσει ειδικές συμβουλές. Ορισμένα εμβόλια δεν θα πρέπει να διενεργούνται ενώ λαμβάνετε το Agava και για κάποιο συγκεκριμένο διάστημα μετά τη διακοπή της αγωγής.

Το Agava με τροφές, ποτά και οινόπνευμα

Το Agava μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Δεν συνιστάται να πίνετε αλκοόλ κατά τη θεραπεία με Agava. Όταν πίνετε αλκοόλ ενώ λαμβάνετε το Agava μπορεί να αυξηθεί η πιθανότητα βλάβης στο συκώτι σας.

Κύηση και θηλασμός

Μην πάρετε το Agava αν είστε ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε **έγκυος**. Εάν είστε έγκυος ή μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Agava, ο κίνδυνος να αποκτήσετε ένα μωρό με σοβαρές γενετικές ανωμαλίες είναι αυξημένος. Οι γυναίκες δεν πρέπει να λαμβάνουν το Agava χωρίς να χρησιμοποιούν αξιόπιστα μέτρα αντισύλληψης όταν υπάρχει η δυνατότητα τεκνοποίησης.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος μετά τη διακοπή του Agava, γιατί πρέπει να βεβαιωθείτε ότι κάθε ίχνος του Agava έχει απομακρυνθεί από τον οργανισμό σας πριν δοκιμάσετε να μείνετε έγκυος. Αυτό μπορεί να πάρει έως και 2 χρόνια. Αυτό όμως μπορεί να μειωθεί σε λίγες εβδομάδες αν πάρετε συγκεκριμένα φάρμακα τα οποία επιταχύνουν την απομάκρυνση του Agava από τον οργανισμό σας.

Σε οποιαδήποτε περίπτωση, θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με εξέταση αίματος ότι το Agava απομακρύνθηκε ικανοποιητικά από τον οργανισμό σας και στη συνέχεια θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον ακόμη άλλο ένα μήνα προτού μείνετε έγκυος.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εργαστηριακή εξέταση, παρακαλούμε απευθυνθείτε στο γιατρό σας.

Αν έχετε την υποψία ότι είστε έγκυος κατά τη διάρκεια που λαμβάνετε το Arava ή εντός των 2 χρόνων αφότου διακόψατε την αγωγή, θα πρέπει να επικοινωνήσετε **αμέσως** με το γιατρό σας για να γίνει ένα τεστ κυήσεως. Αν από το τεστ επιβεβαιωθεί ότι είστε έγκυος, ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει αγωγή με ορισμένα φάρμακα για να απομακρυνθεί το Arava γρήγορα και επαρκώς από τον οργανισμό σας, καθώς με αυτό τον τρόπο μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος για το μωρό σας.

Μην παίρνετε το Arava όσο **θηλάζετε**, γιατί η λεφλουνομίδα περνάει στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Arava πιθανόν να σας προκαλέσει ζάλη που μπορεί να μειώσει την ικανότητά σας να συγκεντρωθείτε και να αντιδράσετε. Εάν επηρεάζεστε, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανές.

Το Arava περιέχει λακτόζη

Εάν έχετε ενημερωθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Arava

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνήθης δόση έναρξης του Arava είναι ένα δισκίο 100 mg μια φορά την ημέρα για τις τρεις πρώτες ημέρες. Μετά από αυτή, οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται μια δόση:

- Για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα: 10 ή 20 mg Arava μία φορά ημερησίως, ανάλογα με τη βαρύτητα της ασθένειας.
- Για την ψωριασική αρθρίτιδα: 20 mg Arava μία φορά ημερησίως.

Καταπίνετε το δισκίο **ολόκληρο** με πολύ νερό.

Μπορεί να περάσουν περίπου 4 εβδομάδες ή και περισσότερο μέχρις ότου αρχίσετε να νοιώθετε κάποια βελτίωση της κατάστασής σας. Ορισμένοι ασθενείς ακόμη και μετά από 4 – 6 μήνες αγωγής αισθάνονται περαιτέρω βελτίωση.

Φυσιολογικά, θα παίρνετε τα δισκία Arava για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Arava από την κανονική

Αν πήρατε περισσότερο Arava από ότι έπρεπε, επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή αναζητείστε άλλη ιατρική συμβουλή. Αν είναι δυνατό, πάρτε μαζί σας τα δισκία ή το κουτί για να τα δείξετε στο γιατρό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Arava

Αν παραλείψατε να πάρετε κάποια δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε, εκτός και αν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας και σταματήστε να παίρνετε το Arava:

- εάν παρουσιάσετε **αδυναμία**, κεφαλαλγία ή ζάλη ή έχετε **δυσκολία στην αναπνοή**, γιατί αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης,
- εάν παρουσιάσετε **εξάνθημα στο δέρμα ή εξέλκωση στο στόμα** σας, γιατί αυτά μπορεί να υποδηλώνουν σοβαρές, ενίοτε απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις [π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα, Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)], βλ. παράγραφο 2.

Ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε:

- **ωχρότητα, κόπωση, ή μελανίες**, γιατί αυτά μπορεί να υποδηλώνουν διαταραχές του αίματος που προκαλούνται από τη διαταραγμένη ισορροπία των διαφορετικών τύπων των κυττάρων του αίματος που αποτελούν το αίμα,
- **κόπωση, κοιλιακό άλγος, ή ίκτερο** (κιτρίνισμα των οφθαλμών ή του δέρματος), γιατί αυτά μπορεί να υποδηλώνουν σοβαρές καταστάσεις όπως ηπατική ανεπάρκεια, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα,
- οποιαδήποτε συμπτώματα **λοιμώξεως**, όπως **πυρετό, πονόλαιμο ή βήχα**, γιατί το φάρμακο αυτό μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα σοβαρής λοιμώξεως, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή,
- **βήχα ή αναπνευστικά προβλήματα** καθώς ενδέχεται να αποτελούν ένδειξη προβλημάτων στους πνεύμονες (διάμεση πνευμονοπάθεια ή πνευμονική υπέρταση),
- ασυνήθιστο μούδιασμα, αδυναμία ή πόνο στα χέρια και στα άκρα πόδια, επειδή αυτά ενδέχεται να υποδηλώνουν προβλήματα με τα νεύρα σας (περιφερική νευροπάθεια).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανόν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- μικρή μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων (λευκοπενία),
- ελαφρές αλλεργικές αντιδράσεις,
- ανορεξία, απώλεια σωματικού βάρους (συνήθως μη σημαντική),
- κόπωση (εξασθένιση),
- κεφαλαλγία, ζάλη,
- μη φυσιολογικές δερματικές αισθήσεις όπως μυρμηγκιασμα (παραίσθησία),
- ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης,
- κολίτιδα,
- διάρροια,
- ναυτία, έμετος,
- φλεγμονή του στόματος ή εξέλκωση του στόματος,
- κοιλιακό άλγος,
- αύξηση σε κάποια από τα αποτελέσματα των εξετάσεων του ήπατος,
- αυξημένη απώλεια μαλλιών,
- έκζεμα, ξηροδερμία, εξάνθημα, κνησμός,
- τεντονίτιδα (άλγος που προκαλείται από τη φλεγμονή στη μεμβράνη που περιβάλλει τους τέντονες συνήθως των ποδιών και των χεριών),
- αύξηση ορισμένων ενζύμων του αίματος (κρεατινοφωσφοκινάση),
- προβλήματα στα νεύρα των άνω και κάτω άκρων (περιφερική νευροπάθεια).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανόν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (αναιμία) και ελάττωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία),
- μείωση των επιπέδων καλίου στο αίμα,
- άγχος,
- διαταραχές της γεύσης,
- κνίδωση (κνιδωτικό εξάνθημα),
- ρήξη τένοντα,
- αύξηση των επιπέδων λίπους στο αίμα (χοληστερόλη και τριγλυκερίδια),
- μείωση των επιπέδων φωσφορικών στο αίμα.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανόν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- αύξηση στον αριθμό των κυττάρων του αίματος που ονομάζονται ηωσινόφιλα (ηωσινοφιλία),

- ήπια μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων (λευκοπενία), ελάττωση στον αριθμό όλων των κυττάρων του αίματος (πανκυτταροπενία),
- σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης,
 - φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια),
 - αύξηση σε κάποια από τα αποτελέσματα του ήπατος που μπορεί να εξελιχθούν σε βαριάς μορφής καταστάσεις, όπως ηπατίτιδα και ίκτερο,
 - σοβαρή λοίμωξη που ονομάζεται σήψη, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα,
 - αύξηση ορισμένων ενζύμων του αίματος (γαλακτική αφυδρογονάση).

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανόν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)

- έντονη μείωση ορισμένων λευκοκυττάρων (ακοκκιοκυτταραιμία),
- σοβαρές και ενδεχομένως βαριάς μορφής αλλεργικές αντιδράσεις,
- φλεγμονή μικρών αγγείων (αγγειίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της δερματικής νεκρωτικής αγγειίτιδας),
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα),
- σοβαρή βλάβη του ήπατος, όπως ηπατική ανεπάρκεια ή νέκρωση, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα,
- σοβαρές και μερικές φορές απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως νεφρική ανεπάρκεια ή μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα, πνευμονική υπέρταση, ανδρική στειρότητα (η οποία είναι αναστρέψιμη μόλις διακοπεί η αγωγή με το φάρμακο αυτό), δερματικός λύκος (χαρακτηρίζεται από εξάνθημα/ερύθημα σε περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στο φως), ψωρίαση (νέα ή επιδείνωση) και DRESS μπορεί να παρουσιαστούν με άγνωστη συχνότητα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Arava

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Κυψέλη: Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Φιάλη: Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Arava

- Η δραστική ουσία είναι η λεφλουνομίδη. Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg λεφλουνομίδη.

- Τα άλλα συστατικά είναι: άμυλο αραβοσίτου, ποβιδόνη (E1201), κροσποβιδόνη (E1202), πυριτίου οξείδιο κολλοειδές άνυδρο, μαγνήσιο στεατικό (E470b) και λακτόζη μονοϋδρική στον πυρήνα του δισκίου, καθώς επίσης τάλκης (E553b), υπρομελλόζη (E464), τιτανίου διοξείδιο (E171) και πολυαιθυλενογλυκόλη 8000 στην επικάλυψη.

Εμφάνιση του Arava και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα Arava 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά έως υπόλευκα και στρογγυλά. Στη μια πλευρά τους φέρουν το διακριτικό γνώρισμα: ZBN

Τα δισκία είναι συσκευασμένα σε κυψέλες ή φιάλες.
Διατίθενται σε συσκευασίες των 30 και 100 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν στην αγορά όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

Sanofi Winthrop Industrie
56, Route de Choisy au Bac
F-60205 Compiègne Cedex
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

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

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom

Sanofi

Tel: +44 (0) 845 372 7101

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Arava 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λεφλουνομίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών προτού αρχίσετε να παίρνετε το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμη και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Arava και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Arava
3. Πώς να πάρετε το Arava
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Arava
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Arava και ποια είναι η χρήση του

Το Arava ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων τα οποία ονομάζονται αντιρευματικά φάρμακα. Περιέχει τη δραστική ουσία λεφλουνομίδη.

Το Arava χρησιμοποιείται για να θεραπεύσει ενήλικους ασθενείς με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα ή με οξεία ψωριασική αρθρίτιδα.

Στα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας περιλαμβάνονται η φλεγμονή των αρθρώσεων, το οίδημα, η δυσκολία στην κίνηση και το άλγος. Άλλα συμπτώματα που επηρεάζουν ολόκληρο το σώμα αφορούν σε ανορεξία, πυρετό, απώλεια ενέργειας και αναιμία (έλλειψη ερυθροκυττάρων).

Στα συμπτώματα της οξείας ψωριασικής αρθρίτιδας περιλαμβάνονται η φλεγμονή των αρθρώσεων, το οίδημα, η δυσκολία στην κίνηση, το άλγος και οι κόκκινες φολιδώδεις κηλίδες στο δέρμα (βλάβες του δέρματος).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Arava

Μην πάρετε το Arava

- αν είχατε ποτέ εμφανίσει κάποια **αλλεργική** αντίδραση στη λεφλουνομίδη (ειδικότερα μια σοβαρή δερματική αντίδραση, συχνά συνοδευόμενη από πυρετό, άλγος στις αρθρώσεις, κόκκινες κηλίδες στο δέρμα ή φυσαλίδες, π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στο τμήμα 6), ή σε περίπτωση αλλεργίας στην τεριφλουνομίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης),
- αν έχετε οποιοδήποτε **πρόβλημα με το συκώτι**,
- αν έχετε μέτρια έως σοβαρά **προβλήματα με τους νεφρούς**,
- αν έχετε σημαντικά χαμηλό αριθμό **πρωτεϊνών στο αίμα** (υποπρωτεϊναιμία),
- αν πάσχετε από οποιοδήποτε πρόβλημα που επηρεάζει το **ανοσοποιητικό** σας **σύστημα** (π.χ. AIDS),

- αν έχετε κάποιο πρόβλημα με το **μυελό των οστών** σας ή αν έχετε χαμηλό αριθμό ερυθρών ή λευκών κυττάρων στο αίμα σας ή μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων,
- αν πάσχετε από κάποια **σοβαρή λοίμωξη**,
- αν είστε **έγκυος**, πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή θηλάζετε.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό, στο φαρμακοποιό ή στο νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Arava

- αν έχετε ποτέ νοσήσει από **φλεγμονή των πνευμόνων** (διάμεση πνευμονοπάθεια).
- αν είχατε ποτέ **φυματίωση** ή είχατε υπάρξει σε στενή επαφή με κάποιον/α που έχει ή είχε φυματίωση. Ο γιατρός σας ενδέχεται να πραγματοποιήσει εξετάσεις για να δει αν έχετε φυματίωση.
- αν είστε **άνδρας** και επιθυμείτε να γίνετε πατέρας. Επειδή δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι το Arava περνάει στο σπέρμα, πρέπει να χρησιμοποιούνται αξιόπιστα μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Arava. Οι άνδρες οι οποίοι επιθυμούν να τεκνοποιήσουν θα πρέπει να επικοινωνήσουν με το γιατρό τους, ο οποίος θα τους συμβουλεύσει να σταματήσουν να λαμβάνουν το Arava και να πάρουν κάποια φάρμακα προκειμένου να απομακρύνουν το Arava γρήγορα και επαρκώς από τον οργανισμό τους. Θα χρειαστεί τότε να γίνει μια εξέταση αίματος για να επιβεβαιωθεί ότι το Arava έχει απομακρυνθεί ικανοποιητικά από τον οργανισμό σας και στη συνέχεια θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον άλλους 3 μήνες πριν προσπαθήσει να γίνει κάποιος πατέρας.
- εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε κάποια ειδική αιματολογική εξέταση (επιπέδου ασβεστίου). Υπάρχει πιθανότητα εσφαλμένης ανίχνευσης χαμηλών επιπέδων ασβεστίου.

Το Arava μπορεί να προκαλέσει περιστασιακά κάποια προβλήματα με το αίμα, το συκώτι, τους πνεύμονες ή τα νεύρα των χεριών ή των ποδιών σας. Ακόμα πιθανόν να προκαλέσει κάποιες σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις [περιλαμβανομένης της Φαρμακευτικής Αντίδρασης με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)] ή να αυξήσει την πιθανότητα μιας σοβαρής λοίμωξης. Για περισσότερες πληροφορίες πάνω σε αυτά, παρακαλείστε να διαβάσετε την παράγραφο 4 (Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Το DRESS εμφανίζεται αρχικά με συμπτώματα που μοιάζουν με της γρίπης και εξάνθημα στο πρόσωπο, μετά με εκτεταμένο εξάνθημα και υψηλή θερμοκρασία, αυξημένα επίπεδα των ενζύμων του συκωτιού που εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος και αύξηση ενός τύπου λευκοκυττάρων (ηωσινοφιλία) και μεγενθυμένοι λεμφαδένες.

Ο γιατρός σας θα κάνει **εξετάσεις αίματος** ανά τακτά χρονικά διαστήματα, πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με Arava, για να παρακολουθεί τα κύτταρα του αίματος και το συκώτι σας. Ο γιατρός σας θα ελέγχει, επίσης, τακτικά την πίεσή σας γιατί το Arava μπορεί να προκαλέσει αύξηση της πίεσης.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε ανεξήγητη χρόνια διάρροια. Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει πρόσθετες εξετάσεις για διαφορική διάγνωση.

Παιδιά και έφηβοι

Το Arava δεν συνιστάται για χρήση στα παιδιά και στους εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Arava

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει τα φάρμακα που έχουν αποκτηθεί χωρίς συνταγή.

Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό αν παίρνετε:

- άλλα φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, όπως ανθελονοσιακά (π.χ. χλωροκίνη και υδροξυχλωροκίνη), ενδομυϊκά ή από του στόματος χορηγούμενος χρυσός, D-πενικιλλαμίνη, αζαθειοπρίνη και άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ. μεθοτρεξάτη), γιατί αυτοί οι

- συνδυασμοί δεν συνιστώνται,
- βαρφαρίνη (χρησιμοποιείται για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος), επειδή η παρακολούθηση είναι απαραίτητη για τη μείωση του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών αυτού του φαρμάκου
 - τεριφλουνομίδη για την πολλαπλή σκλήρυνση
 - ρεπαγλινίδη, πιογλιταζόνη, νατεγλινίδη ή ροσιγλιταζόνη για το διαβήτη
 - δαουνορουμπικίνη, δοξορουμπικίνη, πακλιταξέλη ή τοποτεκάνη για καρκίνο
 - δουλοξετίνη για την κατάθλιψη, την ακράτεια ούρων ή στη νεφρική ασθένεια στους διαβητικούς
 - αλοσετρόνη για τη διαχείριση της σοβαρής διάρροιας
 - θεοφυλλίνη για το άσθμα
 - τιζανιδίνη, ένα μυοχαλαρωτικό
 - από του στόματος αντισυλληπτικά (που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη)
 - κεφακλόρη, βενζυλπενικιλίνη (πενικιλίνη G), σιπροφλοξασίνη για λοιμώξεις
 - ινδομεθακίνη, κετοπροφαίνη για τον πόνο ή τη φλεγμονή
 - φουροσεμίδη για καρδιακή ασθένεια (διουρητικό, χάπι αποβολής νερού)
 - ζιδοβουδίνη για τη λοίμωξη από HIV
 - ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη για την υπερχοληστερολαιμία (υψηλή χοληστερόλη)
 - σουλφασαλαζίνη για την φλεγμονώδη ασθένεια του εντέρου ή τη ρευματοειδή αρθρίτιδα
 - ένα φάρμακο που ονομάζεται χολεστουραμίνη (χρησιμοποιείται για να μειώσει την υψηλή χοληστερόλη) ή ενεργοποιημένο άνθρακα γιατί αυτά τα φάρμακα μπορούν να μειώσουν την ποσότητα του Agava που απορροφάται από τον οργανισμό.

Αν ήδη παίρνετε κάποιο μη στεροειδές **αντιφλεγμονώδες** φάρμακο (NSAID) και/ή **κορτικοστεροειδή**, μπορείτε να συνεχίσετε να τα παίρνετε μετά την έναρξη της θεραπείας με Agava.

Εμβολιασμοί

Αν πρόκειται να εμβολιασθείτε, ζητείστε από το γιατρό σας να σας δώσει ειδικές συμβουλές. Ορισμένα εμβόλια δεν θα πρέπει να διενεργούνται ενώ λαμβάνετε το Agava και για κάποιο συγκεκριμένο διάστημα μετά τη διακοπή της αγωγής.

Το Agava με τροφές, ποτά και οινόπνευμα

Το Agava μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Δεν συνιστάται να πίνετε αλκοόλ κατά τη θεραπεία με Agava. Όταν πίνετε αλκοόλ ενώ λαμβάνετε το Agava μπορεί να αυξηθεί η πιθανότητα βλάβης στο συκώτι σας.

Κύηση και θηλασμός

Μην πάρετε το Agava αν είστε ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε **έγκυος**. Εάν είστε έγκυος ή μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Agava, ο κίνδυνος να αποκτήσετε ένα μωρό με σοβαρές γενετικές ανωμαλίες είναι αυξημένος. Οι γυναίκες δεν πρέπει να λαμβάνουν το Agava χωρίς να χρησιμοποιούν αξιόπιστα μέτρα αντισύλληψης όταν υπάρχει η δυνατότητα τεκνοποίησης.

Ενημερώστε το γιατρό σας αν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος μετά τη διακοπή του Agava, γιατί πρέπει να βεβαιωθείτε ότι κάθε ίχνος του Agava έχει απομακρυνθεί από τον οργανισμό σας πριν δοκιμάσετε να μείνετε έγκυος. Αυτό μπορεί να πάρει έως και 2 χρόνια. Αυτό όμως μπορεί να μειωθεί σε λίγες εβδομάδες αν πάρετε συγκεκριμένα φάρμακα τα οποία επιταχύνουν την απομάκρυνση του Agava από τον οργανισμό σας. Σε οποιαδήποτε περίπτωση, θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με εξέταση αίματος ότι το Agava απομακρύνθηκε ικανοποιητικά από τον οργανισμό σας και στη συνέχεια θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον ακόμη άλλο ένα μήνα προτού μείνετε έγκυος.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εργαστηριακή εξέταση, παρακαλούμε απευθυνθείτε στο γιατρό σας.

Αν έχετε την υποψία ότι είστε έγκυος κατά τη διάρκεια που λαμβάνετε το Arava ή εντός των 2 χρόνων αφότου διακόψατε την αγωγή, θα πρέπει να επικοινωνήσετε **αμέσως** με το γιατρό σας για να γίνει ένα τεστ κυήσεως. Αν από το τεστ επιβεβαιωθεί ότι είστε έγκυος, ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει αγωγή με ορισμένα φάρμακα για να απομακρυνθεί το Arava γρήγορα και επαρκώς από τον οργανισμό σας, καθώς με αυτό τον τρόπο μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος για το μωρό σας.

Μην παίρνετε το Arava όσο **θηλάζετε**, γιατί η λεφλουνομίδη περνάει στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Arava πιθανόν να σας προκαλέσει ζάλη που μπορεί να μειώσει την ικανότητά σας να συγκεντρωθείτε και να αντιδράσετε. Εάν επηρεάζεστε, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανές.

Το Arava περιέχει λακτόζη

Εάν έχετε ενημερωθεί από το γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Arava

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνήθης δόση έναρξης του Arava είναι ένα δισκίο 100 mg μια φορά την ημέρα για τις τρεις πρώτες ημέρες. Μετά από αυτή, οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται μια δόση:

- Για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα: 10 ή 20 mg Arava μία φορά ημερησίως, ανάλογα με τη βαρύτητα της ασθένειας.
- Για την ψωριασική αρθρίτιδα: 20 mg Arava μία φορά ημερησίως.

Καταπίνετε το δισκίο **ολόκληρο** με πολύ νερό.

Μπορεί να περάσουν περίπου 4 εβδομάδες ή και περισσότερο μέχρις ότου αρχίσετε να νοιώθετε κάποια βελτίωση της κατάστασής σας. Ορισμένοι ασθενείς ακόμη και μετά από 4 – 6 μήνες αγωγής αισθάνονται περαιτέρω βελτίωση.

Φυσιολογικά, θα παίρνετε τα δισκία Arava για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Arava από την κανονική

Αν πήρατε περισσότερο Arava από ότι έπρεπε, επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή αναζητείστε άλλη ιατρική συμβουλή. Αν είναι δυνατό, πάρτε μαζί σας τα δισκία ή το κουτί για να τα δείξετε στο γιατρό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Arava

Αν παραλείψατε να πάρετε κάποια δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε, εκτός και αν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας και σταματήστε να παίρνετε το Arava:

- εάν παρουσιάσετε **αδυναμία**, κεφαλαλγία ή ζάλη ή έχετε **δυσκολία στην αναπνοή**, γιατί αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης,
- εάν παρουσιάσετε **εξάνθημα στο δέρμα** ή **εξέλκωση στο στόμα** σας, γιατί αυτά μπορεί να υποδηλώνουν σοβαρές, ενίοτε απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις [π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα, Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)], βλ. παράγραφο 2.

Ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε:

- **ωχρότητα, κόπωση**, ή **μελανιές**, γιατί αυτά μπορεί να υποδηλώνουν διαταραχές του αίματος που προκαλούνται από τη διαταραγμένη ισορροπία των διαφορετικών τύπων των κυττάρων του αίματος που αποτελούν το αίμα,
- **κόπωση, κοιλιακό άλγος**, ή **ίκτερο** (κιτρίνισμα των οφθαλμών ή του δέρματος), γιατί αυτά μπορεί να υποδηλώνουν σοβαρές καταστάσεις όπως ηπατική ανεπάρκεια, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα,
- οποιαδήποτε συμπτώματα **λοιμώξεως**, όπως **πυρετό, πονόλαιμο** ή **βήχα**, γιατί το φάρμακο αυτό μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα σοβαρής λοιμώξεως, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή,
- **βήχα** ή **αναπνευστικά προβλήματα** καθώς ενδέχεται να αποτελούν ένδειξη προβλημάτων στους πνεύμονες (διάμεση πνευμονοπάθεια ή πνευμονική υπέρταση),
- ασυνήθιστο μούδιασμα, αδυναμία ή πόνο στα χέρια και στα άκρα πόδια, επειδή αυτά ενδέχεται να υποδηλώνουν προβλήματα με τα νεύρα σας (περιφερική νευροπάθεια).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανόν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- μικρή μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων (λευκοπενία),
- ελαφρές αλλεργικές αντιδράσεις,
- ανορεξία, απώλεια σωματικού βάρους (συνήθως μη σημαντική),
- κόπωση (εξασθένιση),
- κεφαλαλγία, ζάλη,
- μη φυσιολογικές δερματικές αισθήσεις όπως μυρμήγκιασμα (παραίσθησία),
- ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης,
- κολίτιδα,
- διάρροια,
- ναυτία, έμετος,
- φλεγμονή του στόματος ή εξέλκωση του στόματος,
- κοιλιακό άλγος,
- αύξηση σε κάποια από τα αποτελέσματα των εξετάσεων του ήπατος,
- αυξημένη απώλεια μαλλιών,
- έκζεμα, ξηροδερμία, εξάνθημα, κνησμός,
- τεντονίτιδα (άλγος που προκαλείται από τη φλεγμονή στη μεμβράνη που περιβάλλει τους τέντονες συνήθως των ποδιών και των χεριών),
- αύξηση ορισμένων ενζύμων του αίματος (κρεατινοφωσφοκινάση),
- προβλήματα στα νεύρα των άνω και κάτω άκρων (περιφερική νευροπάθεια).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανόν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (αναιμία) και ελάττωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία),
- μείωση των επιπέδων καλίου στο αίμα,
- άγχος,
- διαταραχές της γεύσης,
- κνίδωση (κνιδωτικό εξάνθημα),
- ρήξη τένοντα,
- αύξηση των επιπέδων λίπους στο αίμα (χοληστερόλη και τριγλυκερίδια),
- μείωση των επιπέδων φωσφορικών στο αίμα.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανώς να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- αύξηση στον αριθμό των κυττάρων του αίματος που ονομάζονται ηωσινόφιλα (ηωσινοφιλία), ήπια μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων (λευκοπενία), ελάττωση στον αριθμό όλων των

- κυττάρων του αίματος (πανκυτταροπενία),
- σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης,
- φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια),
- αύξηση σε κάποια από τα αποτελέσματα του ήπατος που μπορεί να εξελιχθούν σε βαριάς μορφής καταστάσεις, όπως ηπατίτιδα και ίκτερο,
- σοβαρή λοίμωξη που ονομάζεται σήψη, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα,
- αύξηση ορισμένων ενζύμων του αίματος (γαλακτική αφυδρογονάση).

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανώς να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)

- έντονη μείωση ορισμένων λευκοκυττάρων (ακοκκιοκυτταραιμία),
- σοβαρές και ενδεχομένως βαριάς μορφής αλλεργικές αντιδράσεις,
- φλεγμονή μικρών αγγείων (αγγειίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της δερματικής νεκρωτικής αγγειίτιδας),
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα),
- σοβαρή βλάβη του ήπατος, όπως ηπατική ανεπάρκεια ή νέκρωση, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα,
- σοβαρές και μερικές φορές απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως νεφρική ανεπάρκεια ή μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα, πνευμονική υπέρταση, ανδρική στειρότητα (η οποία είναι αναστρέψιμη μόλις διακοπεί η αγωγή με το φάρμακο αυτό), δερματικός λύκος (χαρακτηρίζεται από εξάνθημα/ερύθημα σε περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στο φως), ψωρίαση (νέα ή επιδείνωση) και DRESS μπορεί να παρουσιαστούν με άγνωστη συχνότητα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Arava

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Κυψέλη: Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Φιάλη: Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Arava

- Η δραστική ουσία είναι η λεφλουνομίδη. Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg λεφλουνομίδη.
- Τα άλλα συστατικά είναι: άμυλο αραβοσίτου, ποβιδόνη (E1201), κροσποβιδόνη (E1202),

πυριτίου οξείδιο κολλοειδές άνυδρο, μαγνήσιο στεατικό (E470b) και λακτόζη μονοϋδρική στον πυρήνα του δισκίου, καθώς επίσης τάλκης (E553b), υπρομελλόζη (E464), τιτανίου διοξείδιο (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 8000 και σιδήρου ΙΙΙ οξείδιο κίτρινο (E172) στην επικάλυψη.

Εμφάνιση του Arava και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα Arava 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι κιτρινωπά έως υποκίτρινα και τριγωνικά. Στη μια πλευρά τους φέρουν το διακριτικό γνώρισμα: ZBO

Τα δισκία είναι συσκευασμένα σε κυψέλες ή φιάλες.
Διατίθενται σε συσκευασίες των 30, 50 και 100 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν στην αγορά όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

Sanofi Winthrop Industrie
56, Route de Choisy au Bac
F-60205 Compiègne Cedex
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

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

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

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

Κύπρος
sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

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

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom
Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Arava 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λεφλουνομίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών προτού αρχίσετε να παίρνετε το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμη και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Arava και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Arava
3. Πώς να πάρετε το Arava
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Arava
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Arava και ποια είναι η χρήση του

Το Arava ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων τα οποία ονομάζονται αντιρευματικά φάρμακα. Περιέχει τη δραστική ουσία λεφλουνομίδη.

Το Arava χρησιμοποιείται για να θεραπεύσει ενήλικους ασθενείς με οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα ή με οξεία ψωριασική αρθρίτιδα.

Στα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας περιλαμβάνονται η φλεγμονή των αρθρώσεων, το οίδημα, η δυσκολία στην κίνηση και το άλγος. Άλλα συμπτώματα που επηρεάζουν ολόκληρο το σώμα αφορούν σε ανορεξία, πυρετό, απώλεια ενέργειας και αναιμία (έλλειψη ερυθροκυττάρων).

Στα συμπτώματα της οξείας ψωριασικής αρθρίτιδας περιλαμβάνονται η φλεγμονή των αρθρώσεων, το οίδημα, η δυσκολία στην κίνηση, το άλγος και οι κόκκινες φολιδώδεις κηλίδες στο δέρμα (βλάβες του δέρματος).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Arava

Μην πάρετε το Arava

- αν είχατε ποτέ εμφανίσει κάποια **αλλεργική** αντίδραση στη λεφλουνομίδη (ειδικότερα μια σοβαρή δερματική αντίδραση, συχνά συνοδευόμενη από πυρετό, άλγος στις αρθρώσεις, κόκκινες κηλίδες στο δέρμα ή φυσαλίδες, π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στο τμήμα 6), ή σε περίπτωση αλλεργίας στην τεριφλουνομίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης),
- αν έχετε οποιοδήποτε **πρόβλημα με το συκώτι**,
- αν έχετε μέτρια έως σοβαρά **προβλήματα με τους νεφρούς**,
- αν έχετε σημαντικά χαμηλό αριθμό **πρωτεϊνών στο αίμα** (υποπρωτεϊναιμία),
- αν πάσχετε από οποιοδήποτε πρόβλημα που επηρεάζει το **ανοσοποιητικό** σας **σύστημα** (π.χ. AIDS),

- αν έχετε κάποιο πρόβλημα με το **μυελό των οστών** σας ή αν έχετε χαμηλό αριθμό ερυθρών ή λευκών κυττάρων στο αίμα σας ή μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων,
- αν πάσχετε από κάποια **σοβαρή λοίμωξη**,
- αν είστε **έγκυος**, πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή θηλάζετε.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό, στο φαρμακοποιό ή στο νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Arava

- αν έχετε ποτέ νοσήσει από **φλεγμονή των πνευμόνων** (διάμεση πνευμονοπάθεια).
- αν είχατε ποτέ **φυματίωση** ή είχατε υπάρξει σε στενή επαφή με κάποιον/α που έχει ή είχε φυματίωση. Ο γιατρός σας ενδέχεται να πραγματοποιήσει εξετάσεις για να δει αν έχετε φυματίωση.
- αν είστε **άνδρας** και επιθυμείτε να γίνετε πατέρας. Επειδή δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι το Arava περνάει στο σπέρμα, πρέπει να χρησιμοποιούνται αξιόπιστα μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Arava. Οι άνδρες οι οποίοι επιθυμούν να τεκνοποιήσουν θα πρέπει να επικοινωνήσουν με το γιατρό τους, ο οποίος θα τους συμβουλεύσει να σταματήσουν να λαμβάνουν το Arava και να πάρουν κάποια φάρμακα προκειμένου να απομακρύνουν το Arava γρήγορα και επαρκώς από τον οργανισμό τους. Θα χρειαστεί τότε να γίνει μια εξέταση αίματος για να επιβεβαιωθεί ότι το Arava έχει απομακρυνθεί ικανοποιητικά από τον οργανισμό σας και στη συνέχεια θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον άλλους 3 μήνες πριν προσπαθήσει να γίνει κάποιος πατέρας.
- εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε κάποια ειδική αιματολογική εξέταση (επιπέδου ασβεστίου). Υπάρχει πιθανότητα εσφαλμένης ανίχνευσης χαμηλών επιπέδων ασβεστίου.

Το Arava μπορεί να προκαλέσει περιστασιακά κάποια προβλήματα με το αίμα, το συκώτι, τους πνεύμονες ή τα νεύρα των χεριών ή των ποδιών σας. Ακόμα πιθανόν να προκαλέσει κάποιες σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις [περιλαμβανομένης της Φαρμακευτικής Αντίδρασης με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)] ή να αυξήσει την πιθανότητα μιας σοβαρής λοίμωξης. Για περισσότερες πληροφορίες πάνω σε αυτά, παρακαλείστε να διαβάσετε την παράγραφο 4 (Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Το DRESS εμφανίζεται αρχικά με συμπτώματα που μοιάζουν με της γρίπης και εξάνθημα στο πρόσωπο, μετά με εκτεταμένο εξάνθημα και υψηλή θερμοκρασία, αυξημένα επίπεδα των ενζύμων του συκωτιού που εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος και αύξηση ενός τύπου λευκοκυττάρων (ηωσινοφιλία) και μεγενθυμένοι λεμφαδένες.

Ο γιατρός σας θα κάνει **εξετάσεις αίματος** ανά τακτά χρονικά διαστήματα, πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με Arava, για να παρακολουθεί τα κύτταρα του αίματος και το συκώτι σας. Ο γιατρός σας θα ελέγχει, επίσης, τακτικά την πίεσή σας γιατί το Arava μπορεί να προκαλέσει αύξηση της πίεσης.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε ανεξήγητη χρόνια διάρροια. Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει πρόσθετες εξετάσεις για διαφορική διάγνωση.

Παιδιά και έφηβοι

Το Arava δεν συνιστάται για χρήση στα παιδιά και στους εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Arava

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει τα φάρμακα που έχουν αποκτηθεί χωρίς συνταγή.

Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό αν παίρνετε:

- άλλα φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, όπως ανθελονοσιακά (π.χ. χλωροκίνη και υδροξυχλωροκίνη), ενδομυϊκά ή από του στόματος χορηγούμενος χρυσός, D-πενικιλλαμίνη, αζαθειοπρίνη και άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ. μεθοτρεξάτη), γιατί αυτοί οι

- συνδυασμοί δεν συνιστώνται,
- βαρφαρίνη (χρησιμοποιείται για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος), επειδή η παρακολούθηση είναι απαραίτητη για τη μείωση του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών αυτού του φαρμάκου
 - τεριφλουνομίδη για την πολλαπλή σκλήρυνση
 - ρεπαγλινίδη, πιογλιταζόνη, νατεγλινίδη ή ροσιγλιταζόνη για το διαβήτη
 - δαουνορουμπικίνη, δοξορουμπικίνη, πακλιταξέλη ή τοποτεκάνη για καρκίνο
 - δουλοξετίνη για την κατάθλιψη, την ακράτεια ούρων ή στη νεφρική ασθένεια στους διαβητικούς
 - αλοσετρόνη για τη διαχείριση της σοβαρής διάρροιας
 - θεοφυλλίνη για το άσθμα
 - τιζανιδίνη, ένα μυοχαλαρωτικό
 - από του στόματος αντισυλληπτικά (που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη)
 - κεφακλόρη, βενζυλπενικιλίνη (πενικιλίνη G), σιπροφλοξασίνη για λοιμώξεις
 - ινδομεθακίνη, κετοπροφαίνη για τον πόνο ή τη φλεγμονή
 - φουροσεμίδη για καρδιακή ασθένεια (διουρητικό, χάπι αποβολής νερού)
 - ζιδοβουδίνη για τη λοίμωξη από HIV
 - ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη για την υπερχοληστερολαιμία (υψηλή χοληστερόλη)
 - σουλφασαλαζίνη για την φλεγμονώδη ασθένεια του εντέρου ή τη ρευματοειδή αρθρίτιδα
 - ένα φάρμακο που ονομάζεται χολεστουραμίνη (χρησιμοποιείται για να μειώσει την υψηλή χοληστερόλη) ή ενεργοποιημένο άνθρακα γιατί αυτά τα φάρμακα μπορούν να μειώσουν την ποσότητα του Agava που απορροφάται από τον οργανισμό.

Αν ήδη παίρνετε κάποιο μη στεροειδές **αντιφλεγμονώδες** φάρμακο (NSAID) και/ή **κορτικοστεροειδή**, μπορείτε να συνεχίσετε να τα παίρνετε μετά την έναρξη της θεραπείας με Agava.

Εμβολιασμοί

Αν πρόκειται να εμβολιασθείτε, ζητείστε από το γιατρό σας να σας δώσει ειδικές συμβουλές. Ορισμένα εμβόλια δεν θα πρέπει να διενεργούνται ενώ λαμβάνετε το Agava και για κάποιο συγκεκριμένο διάστημα μετά τη διακοπή της αγωγής.

Το Agava με τροφές, ποτά και οινόπνευμα

Το Agava μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Δεν συνιστάται να πίνετε αλκοόλ κατά τη θεραπεία με Agava. Όταν πίνετε αλκοόλ ενώ λαμβάνετε το Agava μπορεί να αυξηθεί η πιθανότητα βλάβης στο συκώτι σας.

Κύηση και θηλασμός

Μην πάρετε το Agava αν είστε ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε **έγκυος**. Εάν είστε έγκυος ή μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Agava, ο κίνδυνος να αποκτήσετε ένα μωρό με σοβαρές γενετικές ανωμαλίες είναι αυξημένος. Οι γυναίκες δεν πρέπει να λαμβάνουν το Agava χωρίς να χρησιμοποιούν αξιόπιστα μέτρα αντισύλληψης όταν υπάρχει η δυνατότητα τεκνοποίησης.

Ενημερώστε το γιατρό σας αν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος μετά τη διακοπή του Agava, γιατί πρέπει να βεβαιωθείτε ότι κάθε ίχνος του Agava έχει απομακρυνθεί από τον οργανισμό σας πριν δοκιμάσετε να μείνετε έγκυος. Αυτό μπορεί να πάρει έως και 2 χρόνια. Αυτό όμως μπορεί να μειωθεί σε λίγες εβδομάδες αν πάρετε συγκεκριμένα φάρμακα τα οποία επιταχύνουν την απομάκρυνση του Agava από τον οργανισμό σας. Σε οποιαδήποτε περίπτωση, θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με εξέταση αίματος ότι το Agava απομακρύνθηκε ικανοποιητικά από τον οργανισμό σας και στη συνέχεια θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον ακόμη άλλο ένα μήνα πριν μείνετε έγκυος.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εργαστηριακή εξέταση, παρακαλούμε απευθυνθείτε στο γιατρό σας.

Αν έχετε την υποψία ότι είστε έγκυος κατά τη διάρκεια που λαμβάνετε το Arava ή εντός των 2 χρόνων αφότου διακόψατε την αγωγή, θα πρέπει να επικοινωνήσετε **αμέσως** με το γιατρό σας για να γίνει ένα τεστ κυήσεως. Αν από το τεστ επιβεβαιωθεί ότι είστε έγκυος, ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει αγωγή με ορισμένα φάρμακα για να απομακρυνθεί το Arava γρήγορα και επαρκώς από τον οργανισμό σας, καθώς με αυτό τον τρόπο μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος για το μωρό σας.

Μην παίρνετε το Arava όσο **θηλάζετε**, γιατί η λεφλουνομίδη περνάει στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Arava πιθανόν να σας προκαλέσει ζάλη που μπορεί να μειώσει την ικανότητά σας να συγκεντρωθείτε και να αντιδράσετε. Εάν επηρεάζεστε, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανές.

Το Arava περιέχει λακτόζη

Εάν έχετε ενημερωθεί από το γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Arava

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνήθης δόση έναρξης του Arava είναι ένα δισκίο 100 mg μια φορά την ημέρα για τις τρεις πρώτες ημέρες. Μετά από αυτή, οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται μια δόση:

- Για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα: 10 ή 20 mg Arava μία φορά ημερησίως, ανάλογα με τη βαρύτητα της ασθένειας.
- Για την ψωριασική αρθρίτιδα: 20 mg Arava μία φορά ημερησίως.

Καταπίνετε το δισκίο **ολόκληρο** με πολύ νερό.

Μπορεί να περάσουν περίπου 4 εβδομάδες ή και περισσότερο μέχρις ότου αρχίσετε να νοιώθετε κάποια βελτίωση της κατάστασής σας. Ορισμένοι ασθενείς ακόμη και μετά από 4 – 6 μήνες αγωγής αισθάνονται περαιτέρω βελτίωση.

Φυσιολογικά, θα παίρνετε τα δισκία Arava για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Arava από την κανονική

Αν πήρατε περισσότερο Arava από ότι έπρεπε, επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή αναζητείστε άλλη ιατρική συμβουλή. Αν είναι δυνατό, πάρτε μαζί σας τα δισκία ή το κουτί για να τα δείξετε στο γιατρό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Arava

Αν παραλείψατε να πάρετε κάποια δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε, εκτός και αν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας και σταματήστε να παίρνετε το Arava:

- εάν παρουσιάσετε **αδυναμία**, κεφαλαλγία ή ζάλη ή έχετε **δυσκολία στην αναπνοή**, γιατί αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης,
- εάν παρουσιάσετε **εξάνθημα στο δέρμα** ή **εξέλκωση στο στόμα** σας, γιατί αυτά μπορεί να υποδηλώνουν σοβαρές, ενίοτε απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις [π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα, Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)], βλ. παράγραφο 2.

Ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε:

- **ωχρότητα, κόπωση**, ή **μελανιές**, γιατί αυτά μπορεί να υποδηλώνουν διαταραχές του αίματος που προκαλούνται από τη διαταραγμένη ισορροπία των διαφορετικών τύπων των κυττάρων του αίματος που αποτελούν το αίμα,
- **κόπωση, κοιλιακό άλγος**, ή **ίκτηρο** (κιτρίνισμα των οφθαλμών ή του δέρματος), γιατί αυτά μπορεί να υποδηλώνουν σοβαρές καταστάσεις όπως ηπατική ανεπάρκεια, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα,
- οποιαδήποτε συμπτώματα **λοιμώξεως**, όπως **πυρετό, πονόλαιμο** ή **βήχα**, γιατί το φάρμακο αυτό μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα σοβαρής λοιμώξεως, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή,
- **βήχα** ή **αναπνευστικά προβλήματα** καθώς ενδέχεται να αποτελούν ένδειξη προβλημάτων στους πνεύμονες (διάμεση πνευμονοπάθεια ή πνευμονική υπέρταση),
- ασυνήθιστο μούδιασμα, αδυναμία ή πόνο στα χέρια και στα άκρα πόδια, επειδή αυτά ενδέχεται να υποδηλώνουν προβλήματα με τα νεύρα σας (περιφερική νευροπάθεια).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανόν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- μικρή μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων (λευκοπενία),
- ελαφρές αλλεργικές αντιδράσεις,
- ανορεξία, απώλεια σωματικού βάρους (συνήθως μη σημαντική),
- κόπωση (εξασθένηση),
- κεφαλαλγία, ζάλη,
- μη φυσιολογικές δερματικές αισθήσεις όπως μυρμήγκιασμα (παραίσθησία),
- ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης,
- κολίτιδα,
- διάρροια,
- ναυτία, έμετος,
- φλεγμονή του στόματος ή εξέλκωση του στόματος,
- κοιλιακό άλγος,
- αύξηση σε κάποια από τα αποτελέσματα των εξετάσεων του ήπατος,
- αυξημένη απώλεια μαλλιών,
- έκζεμα, ξηροδερμία, εξάνθημα, κνησμός,
- τεντονίτιδα (άλγος που προκαλείται από τη φλεγμονή στη μεμβράνη που περιβάλλει τους τέντονες συνήθως των ποδιών και των χεριών),
- αύξηση ορισμένων ενζύμων του αίματος (κρεατινοφωσφοκινάση),
- προβλήματα στα νεύρα των άνω και κάτω άκρων (περιφερική νευροπάθεια).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανόν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (αναιμία) και ελάττωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία),
- μείωση των επιπέδων καλίου στο αίμα,
- άγχος,
- διαταραχές της γεύσης,
- κνίδωση (κνιδωτικό εξάνθημα),
- ρήξη τένοντα,
- αύξηση των επιπέδων λίπους στο αίμα (χοληστερόλη και τριγλυκερίδια),
- μείωση των επιπέδων φωσφορικών στο αίμα.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανώς να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- αύξηση στον αριθμό των κυττάρων του αίματος που ονομάζονται ηωσινόφιλα (ηωσινοφιλία), ήπια μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων (λευκοπενία), ελάττωση στον αριθμό όλων των

- κυττάρων του αίματος (πανκυτταροπενία),
- σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης,
- φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια),
- αύξηση σε κάποια από τα αποτελέσματα του ήπατος που μπορεί να εξελιχθούν σε βαριάς μορφής καταστάσεις, όπως ηπατίτιδα και ίκτερο,
- σοβαρή λοίμωξη που ονομάζεται σήψη, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα,
- αύξηση ορισμένων ενζύμων του αίματος (γαλακτική αφυδρογονάση).

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (πιθανόν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)

- έντονη μείωση ορισμένων λευκοκυττάρων (ακοκκιοκυτταραιμία),
- σοβαρές και ενδεχομένως βαριάς μορφής αλλεργικές αντιδράσεις,
- φλεγμονή μικρών αγγείων (αγγειίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της δερματικής νεκρωτικής αγγειίτιδας),
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα),
- σοβαρή βλάβη του ήπατος, όπως ηπατική ανεπάρκεια ή νέκρωση, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα,
- σοβαρές και μερικές φορές απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως νεφρική ανεπάρκεια ή μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα, πνευμονική υπέρταση, ανδρική στειρότητα (η οποία είναι αναστρέψιμη μόλις διακοπεί η αγωγή με το φάρμακο αυτό), δερματικός λύκος (χαρακτηρίζεται από εξάνθημα/ερύθημα σε περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στο φως), ψωρίαση (νέα ή επιδείνωση) και DRESS μπορεί να παρουσιαστούν με άγνωστη συχνότητα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Arava

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Arava

- Η δραστική ουσία είναι η λεφλουνομίδη. Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λεφλουνομίδη.
- Τα άλλα συστατικά είναι: άμυλο αραβοσίτου, ποβιδόνη (E1201), κροσποβιδόνη (E1202), τάλκης (E553b), πυριτίου οξειδίου κολλοειδές άνυδρο, μαγνήσιο στεατικό (E470b) και λακτόζη μονοϋδρική στον πυρήνα του δισκίου, καθώς επίσης τάλκης (E553b), υπρομελλόζη (E464),

τιτανίου διοξειδίου (E171) και πολυαιθυλενογλυκόλη 8000 στην επικάλυψη.

Εμφάνιση του Arava και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα Arava 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά έως υπόλευκα και στρογγυλά. Στη μια πλευρά τους φέρουν το διακριτικό γνώρισμα: ZBP

Τα δισκία είναι συσκευασμένα σε κυψέλες. Διατίθενται σε συσκευασία των 3 δισκίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

Sanofi Winthrop Industrie
56, Route de Choisy au Bac
F-60205 Compiègne Cedex
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

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

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

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

Κύπρος
sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

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

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom
Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.